

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OS WALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

ANDRÉA MORAIS DE MENESES

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E TERAPÊUTICO DOS
PACIENTES COM A FORMA MUCOSA DE LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA, ATENDIDOS NO INSTITUTO DE
PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FUNDAÇÃO OSWALDO
CRUZ, RIO DE JANEIRO, NO PERÍODO DE 1989 A 2004.

Rio de Janeiro

2007

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E TERAPÊUTICO DOS
PACIENTES COM A FORMA MUCOSA DE LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA, ATENDIDOS NO INSTITUTO DE
PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FUNDAÇÃO OSWALDO
CRUZ, RIO DE JANEIRO, NO PERÍODO DE 1989 A 2004.

ANDRÉA MORAIS DE MENESES

Dissertação de Mestrado apresentada à Coordenação
do Curso de Pesquisa Clínica em Doenças
Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro
Chagas – Fundação Oswaldo Cruz, como pré-
requisito à obtenção do grau de Mestre em Pesquisa
Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores:

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach

Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Maria Valete Rosalino

Rio de Janeiro

2007

ANDRÉA MORAIS DE MENESES

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E TERAPÊUTICO DOS
PACIENTES COM A FORMA MUCOSA DE LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA, ATENDIDOS NO INSTITUTO DE
PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FUNDAÇÃO OSWALDO
CRUZ, RIO DE JANEIRO, NO PERÍODO DE 1989 A 2004.

Dissertação de Mestrado apresentada à
Coordenação do Curso de Pesquisa Clínica em
Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa
Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo
Cruz, como pré-requisito à obtenção do grau de
Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças
Infecciosas.

Orientadores: Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach
Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Maria Valete Rosalino

Aprovada em 09MAR2007.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Fátima da Conceição Silva (Presidente)

Prof^ª. Dr^ª. Maria Inês Fernandes Pimentel

Prof^ª. Dr^ª. Ginelza Peres Leme dos Santos

AGRADECIMENTOS

A realização de um árduo e extenso trabalho exige incentivo, perseverança, apoio e colaborações para que o mesmo se concretize. A palavra obrigado é muito pouco para simbolizar o meu agradecimento às várias pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta dissertação, mas é o que encontro hoje, de mais concreto, para expressar toda a minha gratidão.

À Fiocruz, templo do saber científico, que suscitou em mim o gosto pela pesquisa clínica, ampliando meus conhecimentos médicos e consolidando a observação científica na minha prática médica.

Ao meu orientador, Armando de Oliveira Schubach, exemplo de pesquisador que, através dos seus atos, mostrou-me os caminhos da ética na pesquisa clínica.

À amiga e co-orientadora, Cláudia Maria Valette Rosalino, sempre disponível com sua assessoria e orientação, tendo muito contribuído para a realização deste trabalho.

Ao grande amigo e mestre, João Soares Moreira, pesquisador e orientador na minha formação pessoal e profissional, presença constante e sempre disponível em minha vida.

Às secretárias Marli e Rosana, pelo apoio e disposição generosa em ajudar, realizando muito além de suas obrigações profissionais, toda a minha gratidão.

Aos Coronéis Teotônio e Rogério, e Tenentes-Coronéis Árias e Fábri, antigos e atuais Diretor e SubDiretor da Policlínica Militar do Rio de Janeiro, minha gratidão pela confiança, apoio e flexibilidade durante todo o período do curso.

Aos funcionários da Fiocruz, que atenderam às minhas solicitações durante a execução da pesquisa; em especial ao Serviço de Estatística e Documentação (SED), durante a fase de coleta de dados dos prontuários.

Aos pacientes participantes deste estudo, objeto e fim de toda a pesquisa científica, minha gratidão.

Ao meu pai, recentemente falecido, pela educação concedida no lar e incentivo na educação escolar e que, ao longo de sua vida, primou em mostrar-me sempre os caminhos da correção de atitudes e do bem.

A minha mãe, grande amiga, exemplo de mulher, que esteve sempre ao meu lado, apoiando-me em todos os momentos e decisões de minha vida.

Aos meus irmãos, que sempre torceram pela minha realização pessoal e profissional.

A Alexandre, exemplo de companheiro, pelo carinho, compreensão, incentivo e apoio irrestritos nas horas difíceis desta trajetória.

A Deus, grande Mestre do Universo, que concedeu-me esta vitória, sustentando-me e confortando-me nos momentos difíceis que permearam esta trajetória.

Meneses, A. M. **Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico dos pacientes com a forma mucosa de leishmaniose tegumentar americana, atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, no período de 1989 a 2004.** Rio de Janeiro; 2007. 106 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Com o objetivo de descrever os padrões epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (incluindo seqüelas) das formas mucosa ou cutâneo-mucosa da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), foram selecionados 132 prontuários de pacientes atendidos no Ambulatório de Otorrinolaringologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)/Fiocruz, Rio de Janeiro, no período compreendido entre 01 de janeiro de 1989 e 31 de dezembro de 2004. Todos os pacientes foram diagnosticados e acompanhados por médicos especialistas em Otorrinolaringologia equipados com fibras ópticas Hopkins com angulações de 0° e 70°. O diagnóstico foi estabelecido com base em critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, incluindo resposta à intradermoreação de Montenegro (IDRM), sorologia para LTA, histopatologia e cultura. Do total de pacientes, 68,2% eram do sexo masculino e a média de idade foi de 51 anos. À época do primeiro atendimento no IPEC, 59,1% dos pacientes residiam em área urbana e 39,6% exerciam ocupações diversas, não relacionadas epidemiologicamente à LTA. À época provável da infecção, 86% residiam na Região Sudeste, especialmente no Rio de Janeiro, e 44,8% também exerciam ocupações diversas. As cavidades nasais foram acometidas em 92,4% dos casos. O aspecto mais freqüente das lesões foi a infiltração das mucosas. A úlcera foi a lesão cutânea ativa predominante na forma cutâneo-mucosa. Dos pacientes que realizaram IDRM, 97,4% apresentaram forte reação. Os títulos da sorologia por imunofluorescência indireta declinaram progressivamente ao longo de dois anos pós-tratamento. Na histopatologia, o aspecto predominante foi o infiltrado inflamatório crônico granulomatoso, sem a presença de amastigotas. Os pacientes estudados foram tratados com antimoniato de meglumina e/ou anfotericina B em doses e esquemas variados. Destes, 19,2% necessitaram re-tratamento por diferentes motivos: recidiva, abandono de tratamento inicial e falha terapêutica. Os eventos adversos mais encontrados, com ambas as drogas, foram: artralgia, mialgia, astenia, febre e aumento de creatinina. Todos os

pacientes que mantiveram o acompanhamento ambulatorial pós-tratamento obtiveram cura clínica. 55% dos pacientes não evoluíram com seqüelas. O diagnóstico e acompanhamento das lesões mucosas de LTA por médico especialista em Otorrinolaringologia permitiu a instituição de terapia adequada o mais precoce possível e, conseqüentemente, a prevenção de seqüelas.

Palavras-chave: 1. Leishmaniose. 2. Epidemiológica.

Meneses, A. M. **Epidemiological, clinical and therapeutic profile of patients with mucosal form of american integumental leishmaniasis form, treated in the Evandro Chagas Clinical Research Institute - Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, in the period 1989-2004.** Rio de Janeiro; 2007. 106 f. Thesis [Master of Clinical Research in Infectious Diseases] - Evandro Chagas Clinical Research Institute.

ABSTRACT

We studied 132 cases of American muco-cutaneous leishmaniasis and mucosal leishmaniasis, admitted to Otorrhinolaryngology Service of Evandro Chagas Research Institute, Fiocruz, Rio de Janeiro (Brasil) from January, 1989 up to December, 2004 with the objective of tracing a profile of the epidemiological, clinical, laboratorial, therapeutic and evolutive (including sequels) patterns of the mucosal forms of American Tegumentary Leishmaniasis. All the patients selected to this study had their mucosal lesions diagnosed and clinically evaluated by physicians that were specialists in Otorrhinolaryngology. The mucosal forms of American leishmaniasis were confirmed by epidemiological, clinical and laboratorial findings, including the Montenegro test, serological tests, histopathological findings and cultures. Of the total of patients, 68,2% were males, and the mean age was 51 years. When they were admitted to our service, 59,1% were residents in urban areas, and 39,6% worked in different employments, not epidemiologically related to leishmaniasis. When these patients were probably infected, 86% lived at Southeast Region, especially at Rio de Janeiro, and 44,6% worked in different employments too. When the mucosal damage was evaluated, the nose was implicated at 92,4% of the total of cases. The most common morphological aspect of the mucosal lesions was the infiltrative type, irrespective of the involved organ. When considered the muco-cutaneous forms, the most common active cutaneous lesion was the ulcerative type. Considering the mucosal patients that were submitted to the Montenegro's skin test, 97,4% were strongly positive. The indirect immunofluorescence test showed progressive decreasing during the period of two years after the treatment; and the most common histopathological finding was a chronic granulomatous inflammatory process without the finding of amastigotes. The patients selected to this study were treated with glucantime ® and/or amphoterycin, used in different doses and schedules (continuous or in series); some of them were submitted to

more than one treatment. The motives of them were relapses, treatment abandonment or therapeutic failure. The most common adverse effects due the treatments, either with glucantime ® or with amphoterycin, were, clinically, general adverse effects (arthralgic pain, myalgia, asthenia and fever), and concerning laboratory findings, the increasing of creatinine levels. At the final phase of the treatments, all the attended patients were clinically healed. After the treatment, more than 55% of the patients with mucosal lesions didn't present sequelae. The diagnose of the mucosal lesions caused by American leishmaniasis realized by the physicians specialists in Otorrhinolaryngology allows the earlier treatment of this disease, and the attendance of these lesions by these professionals prevents the appearance of sequelae.

Keywords: 1. Leishmaniasis. 2. Epidemiological.

LISTA DE SIGLAS

DP	Desvio Padrão
ECG	Eeletrocardiograma
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HEC	Hospital Evandro Chagas
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IFI	Imunofluorescência Indireta
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORL	Otorrinolaringologia
PCR	Reação em cadeia de polimerase
RJ	Rio de Janeiro
Sb ⁵⁺	Antimônio pentavalente / Antimoniato de meglumina
UnB	Universidade Nacional de Brasília
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VADS	Vias aéreas e digestivas superiores

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição da área de residência, segundo caracterização como urbana ou rural	34
Gráfico 2 -	Distribuição da área de residência no Estado do RJ à época do primeiro atendimento no IPEC	34
Gráfico 3 -	Distribuição das ocupações dos pacientes à época do primeiro atendimento no IPEC	35
Gráfico 4-	Distribuição das prováveis regiões de infecção	35
Gráfico 5 -	Distribuição dos prováveis locais de infecção na Região Sudeste	36
Gráfico 6 -	Distribuição das ocupações dos pacientes à época provável de infecção	36
Gráfico 7 -	Distribuição dos pacientes segundo a forma clínica de LTA	37
Gráfico 8 -	Distribuição da frequência de sintomas nasais	38
Gráfico 9 -	Distribuição da frequência de localização das lesões nasais	38
Gráfico 10 -	Distribuição da frequência de aspecto das lesões nasais	39
Gráfico 11 -	Distribuição da frequência de sintomas orofaríngeos	39
Gráfico 12 -	Distribuição da frequência de localização das lesões orofaríngeas	40
Gráfico 13 -	Distribuição da frequência de aspecto das lesões orofaríngeas	40
Gráfico 14 -	Distribuição da frequência de sintomas laríngeos	41
Gráfico 15 -	Distribuição da frequência de localização das lesões laríngeas	42
Gráfico 16 -	Distribuição da frequência de aspecto das lesões laríngeas	42
Gráfico 17 -	Distribuição da frequência de localização das lesões cutâneas ativas	43
Gráfico 18 -	Distribuição da frequência de aspecto das lesões cutâneas ativas	43
Gráfico 19 -	Distribuição da frequência de localização da cicatriz	44
Gráfico 20 -	Distribuição da frequência de sequelas nasais	59
Gráfico 21 -	Distribuição da frequência de sequelas orofaríngeas	60
Gráfico 22 -	Distribuição da frequência de sequelas laríngeas	60

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	JUSTIFICATIVA	23
3	OBJETIVOS	24
4	METODOLOGIA	25
4.1	Casuística e local do estudo	25
4.2	Aspectos epidemiológicos	26
4.3	Aspectos clínicos	26
4.4	Aspectos laboratoriais	28
4.5	Aspectos terapêuticos	29
4.6	Aspectos evolutivos	29
4.7	Análise estatística	30
4.8	Aspectos éticos	31
5	RESULTADOS	33
5.1	CrITÉRIOS de inclusão e exclusão	33
5.2	Dados epidemiológicos	33
5.3	Dados clínicos	36
5.4	Dados laboratoriais	44
5.5	Dados terapêuticos	50
5.6	Dados evolutivos	58
6	DISCUSSÕES	61
7	CONCLUSÕES	76
8	REFERÊNCIAS	78
	ANEXO A - Termo de compromisso e responsabilidade do orientador	84
	ANEXO B - Termo de compromisso e responsabilidade do aluno	85
	ANEXO C - Protocolo de estudo da leishmaniose tegumentar americana	86
	ANEXO D - Casuística estudada do HEC-IPEC /FIOCRUZ de 1989 a 2004	112

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) caracteriza-se por ser uma doença infecciosa, não contagiosa, de evolução crônica, com diferentes manifestações clínicas que variam desde lesão na pele até o acometimento, isolado ou em associação, das mucosas do nariz, boca, faringe, laringe e, raramente, a traquéia.

Seu agente etiológico é um protozoário do gênero *Leishmania*, transmitido através da picada de insetos conhecidos como flebotomíneos.

Após a transmissão, a evolução pode variar desde infecções subclínicas até formas mucosas graves e mutilantes, na dependência de alguns fatores, como a espécie de *Leishmania* envolvida e a relação entre parasito e hospedeiro.

A transmissão da doença predomina em regiões de clima quente e úmido, sendo considerada uma doença profissional em áreas onde se processam desmatamentos para a colonização de novas terras (Gontijo et al, 2003), construção de estradas e instalação de frentes de trabalho para garimpo, mineração, extração de madeira e carvão vegetal, embora este perfil esteja se alterando lentamente. O treinamento militar nas selvas também é um importante fator, sobretudo na região Amazônica (Guerra et al, 2003). Nesta região, é doença com predominância masculina, provavelmente pela maior exposição dos homens a estes tipos de atividades. Em áreas de colonização antiga, como a região Sudeste, a transmissão é essencialmente domiciliar e peri-domiciliar, acometendo, indistintamente, homens, mulheres e crianças (Kawa, 2002).

A importância da LTA causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* deve-se à sua incidência e à ocorrência de quadros clínicos graves, com severas mutilações associadas a alterações funcionais e estéticas, que poderiam ser prevenidas pelo diagnóstico e tratamento precoces.

Existem quatro formas clínicas descritas desta doença: cutânea, cutâneo-difusa, cutâneo-mucosa e mucosa isolada (Marzochi & Marzochi, 1994).

- **Forma cutânea:**

A manifestação é na pele, e a lesão mais freqüente é a úlcera, ocorrendo em cerca de 85% dos pacientes (Falqueto et al, 1997; Guerra et al, 2003). Outros tipos de lesões também podem ocorrer: ulcerovegetantes, ulcerocrostosas, verrucosas, papulosas,

nodulares, tuberosas, em placas infiltradas, impetigóides, ectimatóides ou liquenóides (Ministério da Saúde (MS), 2006).

A úlcera característica da leishmaniose apresenta contorno circular e bordas infiltradas e elevadas, em moldura. Apresenta ou não exsudação, sem tendência a sangramento espontâneo, com fundo granuloso, de coloração avermelhada ou amarelada, quando há deposição de fibrina. Pode estar coberta por crosta, cuja remoção expõe o aspecto ulcerado típico e raramente ocorre dor (Falqueto et al, 1997).

As lesões predominam nas áreas descobertas do corpo, como membros inferiores e superiores, face e pescoço (Guerra et al, 2003).

O período de incubação geralmente varia de três a oito semanas (Falqueto et al, 1997), porém já foram descritos casos com este período variando de duas semanas a vários meses (Gontijo et al, 2003).

Após o período de incubação surge, no local da picada do inseto, uma pápula, um nódulo ou uma endureção. podendo ser observadas pápulas na periferia das lesões (Falqueto et al, 1997), as quais evoluem para pústula e, posteriormente, para úlcera, assim permanecendo por um prazo médio de três a quatro meses, e que pode regredir espontaneamente num período que varia de seis meses a três anos (Falqueto et al, 1997). Geralmente, há uma ou poucas lesões iniciais.

No início, comumente ocorre linfangite e linfadenite regionais, especialmente quando as lesões estão localizadas na face ou nos membros superiores, podendo a linfadenopatia regional acompanhar ou preceder o surgimento das ulcerações por um período de uma a doze semanas (Gontijo et al, 2003). Na chamada forma linfática, as lesões cutâneas podem permanecer latentes por longos períodos após a picada do inseto (Falqueto et al, 1997). Esta forma linfática precedendo a lesão cutânea não se mostrou habitual na experiência do Centro de Referência em Leishmanioses do IPEC/Fiocruz , sendo mais comumente associado a esporotricose (Moreira, 1994).

• **Forma cutâneo-difusa:**

É rara. Causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Caracterizada por infiltrações, pápulas e tubérculos, envolvendo extensas áreas cutâneas. É controlável, sem ocorrer a cura, com recaídas frequentes. Acomete, frequentemente, face e membros (Marzochi & Marzochi, 1994).

- **Forma cutâneo-mucosa:**

Caracteriza-se pela presença de lesões na pele e na mucosa. Subdivide-se em: concomitante (lesões ativas, não contíguas, ocorrendo simultaneamente na pele e mucosa); contígua (lesão cutânea ativa, próxima à mucosa, comprometendo-a por extensão); e tardia (a lesão mucosa aparece de semanas a vários anos após a lesão cutânea encontrar-se cicatrizada) (Marzochi & Marzochi, 1994).

- **Forma mucosa isolada:**

Lesão mucosa sem evidência de lesão cutânea atual ou história pregressa de lesão cutânea sugestiva (Marzochi & Marzochi, 1994).

As formas cutâneo-mucosa e mucosa isolada são conseqüentes a metástases por via hemática e/ou linfática, vindo a acometer a mucosa das vias aéreas e digestivas superiores (VADS). Acometem, preferencialmente, as estruturas mais resfriadas pela passagem do ar inspirado, especialmente o septo nasal, na sua porção cartilágnea, e a cabeça da concha inferior, comprometendo, mais tarde, o vestíbulo e as asas do nariz (Moreira, 1994).

A lesão inicial é infiltrativa circunscrita ou difusa. Quando crônica, a lesão é ulcerovegetante ou ulcerodestrutiva. Nesta fase, atinge mais freqüentemente as cavidades nasais (70% dos casos), pilares anteriores, palato mole, úvula, abóbada palatina, e porção posterior da faringe, laringe e traquéia (Moreira, 1994).

No nariz, os sintomas mais comuns são desconforto pela obstrução nasal, rinorréia, formação de crostas e sangramento aos pequenos traumatismos e/ou remoção das crostas. O exame local mostra ulceração no septo anterior, ou hiperemia e rugosidades na mucosa, caracterizando o início de um processo infiltrativo que se estende ao vestíbulo nasal. Com a evolução, pode ocorrer o predomínio do caráter ulcerativo, ulcerodestrutivo e mutilante, ou o aumento de volume das partes moles, com hiperemia e ulcerações superficiais, mas sem destruição importante. As lesões apresentam caráter progressivo, sendo muito rara a cura espontânea, podendo ocorrer destruição parcial ou total da pirâmide nasal e do septo cartilaginoso. A extensão das lesões não guarda, necessariamente, relação com o seu tempo de evolução (Moreira, 1994).

Na boca apresenta-se, geralmente, com caráter proliferativo, assim como na orofaringe e laringe. Nesta última, a área mais atingida é a região supraglótica, estando, geralmente, a epiglote comprometida (Moreira, 1994). A úvula e os pilares tonsilares apresentam

aumento de volume, hiperemia, rugosidade e ulcerações superficiais; com o tempo, pode ocorrer destruição total. As lesões na língua, gengiva e face interna da bochecha são raras, aparecendo, geralmente, na forma cutâneo-mucosa disseminada ou por contigüidade (Moreira, 1994).

A hipoestesia e anestesia das áreas atingidas são fortes indícios de LTA, servindo, inclusive, como diagnóstico diferencial, além de permitir a realização de biópsia mucosa sem anestesia, ou apenas com anestesia tópica (Moreira, 1994).

Moreira (1994) descreveu algumas características clínicas da forma mucosa da LTA: quanto ao tempo de cicatrização, a lesão cutânea é de resolução mais rápida, seguida das lesões nasais e orofaríngeas, sendo as lesões laríngeas as últimas a cicatrizarem; quanto à localização, frequência as cavidades nasais são atingidas com maior frequência, seguidas pela laringe e faringe e, por último, pela cavidade oral.

Melo et al (1999) citaram a localização primária da lesão na laringe como rara, com os sintomas de apresentação da doença sendo disfonia e tosse (MS, 2000). Por isso, enfatiza-se a importância da experiência clínica do examinador, associada à semiologia armada, para a suspeita diagnóstica.

Os tipos de lesões mucosas mais comuns, em frequência decrescente, são a lesão infiltrativa, seguida da lesão ulcerocrostosa e, por último, as lesões ulcerovegetante e ulcerodestrutiva. A doença mucosa surge, geralmente, no decorrer dos cinco primeiros anos que sucedem o aparecimento de lesão na pele. Porém, às vezes, pode manifestar-se até décadas após a involução da úlcera primária (Moreira, 1994). Em algumas ocasiões, contudo, não se identifica a porta de entrada, supondo-se que as lesões sejam originadas de infecções subclínicas (Marzochi & Marzochi, 1994).

Em todo paciente com lesão cutânea, deve-se sempre examinar as mucosas (Moreira, 1994, e MS, 2006).

DIAGNÓSTICO:

Embora existam instrumentos laboratoriais para o diagnóstico de LTA, os critérios clínico-epidemiológicos são essenciais (Loureiro et al, 1998).

• Epidemiológico:

Baseia-se na verificação da existência de casos de LTA na região; a procedência de área endêmica (inclusive viagem de lazer ou trabalho e residências anteriores); referência de cães ou equinos com lesões e residindo nas proximidades; incursão em áreas florestais (MS, 2000).

Na lesão mucosa, é essencial investigarmos, também, a história progressiva de úlcera cutânea de longa duração, além da verificação da existência de cicatriz e utilização prévia de medicamentos para leishmaniose (Moreira, 1994).

• **Laboratorial:**

Consiste na aplicação de diferentes metodologias, entre elas, o exame parasitológico, o qual pode ser realizado através de métodos diretos e indiretos (MS, 2000).

A) Métodos diretos:

A1) Escarificação: pode ser realizada na borda da lesão ulcerada mais recente. Com o material coletado, realiza-se um esfregaço em lâmina de vidro.

A2) Biópsia com impressão por aposição ("imprint"): é realizada através da compressão do fragmento de tecido, obtido por biópsia, sobre uma lâmina de microscopia, após retirada do sangue em uma superfície absorvente (papel de filtro).

A3) Punção aspirativa: o material coletado deverá ser submetido a esfregaço.

O sucesso no achado do parasita é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão, sendo raro após um ano.

São os procedimentos de primeira escolha, por serem mais rápidos, de menor custo e de fácil execução. Porém, para as lesões mucosas, somente a biópsia com impressão por aposição tem aplicabilidade clínica.

Segundo Falqueto et al (1997), a pesquisa direta do parasito tem índices de positividade em torno de 80%, superando o exame histopatológico. Melhores resultados são obtidos com o "imprint" para as lesões cutâneas.

B) Métodos indiretos:

B1) Histopatologia: a biópsia deve ser realizada nas lesões ulceradas, e deve-se preferir a borda íntegra e infiltrada da lesão que, em geral, apresenta aspecto tumefeito e hiperêmico. Evidencia infiltrado inflamatório crônico inespecífico, no qual predominam linfócitos, plasmócitos e histiócitos distribuídos desordenadamente, ou infiltrado inflamatório crônico granulomatoso, com formação de granulomas tuberculóides. O

diagnóstico de certeza pela histopatologia ocorre pela identificação do parasita nos tecidos (MS, 2000).

A experiência brasileira revelou não ser alta a sensibilidade deste método. Esta sensibilidade aumenta quanto mais recente for o caso (MS, 2000). Porém, ao contrário da literatura, a experiência do Centro de Referência em Leishmanioses do IPEC/Fiocruz com este método mostra-se boa para as lesões cutâneas (Schubach et al, 2001).

B2) Cultivo: método de confirmação parasitológica que permite a identificação da espécie de *Leishmania* envolvida através da técnica de eletroforese de isoenzimas (MS, 2000).

B3) Inoculação em animais de laboratório: o animal de escolha é o hamster, e os locais de preferência são as extremidades, principalmente as patas posteriores. As lesões no hamster desenvolvem-se tardiamente, a partir de um mês, sendo este método reservado para pesquisa (MS, 2000).

C) Imunológico:

Pode ser realizado através de:

C1) Intradermorreação de Montenegro (IDRM): Traduz a resposta de hipersensibilidade celular retardada. Injeta-se 0,1 ml do antígeno, por via intradérmica, de modo a formar uma pequena elevação ou pápula. A leitura é realizada após 48 a 72 horas. O resultado negativo caracteriza-se pela ausência de qualquer sinal no ponto de inoculação, ou a presença de pápula ou endureção com menos de 5mm de diâmetro. Já o resultado é considerado positivo quando há pápula ou nódulo igual ou maior que 5mm de diâmetro, ou ulceração (MS, 2000).

A reação negativa pode ocorrer na fase inicial da doença, ou seja, nos primeiros trinta dias após o início das lesões, ou em quadros disseminados, positivando-se no decorrer do tratamento (MS, 2000).

A IDRM é positiva em mais de 90% dos casos de LTA. Reação intensa (podendo ocorrer ulceração e necrose local) ocorre em pacientes com doença de longa evolução, principalmente na forma mucosa. Geralmente, permanece positiva após o tratamento ou cicatrização da lesão cutânea tratada ou curada espontaneamente, negativando-se nos indivíduos fraco reatores e nos precocemente tratados (MS, 2000).

Podemos encontrar, ainda, reação negativa na leishmaniose cutânea difusa (forma anérgica causada por *Leishmania*. (*Leishmania*) *amazonensis*, na leishmaniose visceral e em pacientes imunodeprimidos (MS, 2000).

A IDRMM pode ser positiva em indivíduos sãos, podendo significar infecção subclínica (Moreira, 1994).

C2) Sorologia por imunofluorescência indireta (IFI): é a mais utilizada. Pouco sensível. Pode haver reação cruzada com leishmaniose visceral e Doença de Chagas. São considerados positivos os títulos maiores ou iguais a 1/40 (MS, 2000).

C3) Sorologia por ensaio imunoenzimático (ELISA): é muito sensível. São considerados positivos títulos superiores a 20% do “cut off” (Moreira, 1994).

A positividade da IFI e do ELISA está associada ao tempo de evolução da doença e à presença de lesão mucosa. Após o tratamento e a cura, os títulos podem cair ou desaparecer em alguns meses (MS, 2000). Segundo Falqueto et al, 1997, a persistência dos testes positivos é sinal de infecção latente, e poderia servir de prognóstico para uma possível recidiva nas mucosas. Segundo Kopke et al, 1991, há correlação dos títulos de IFI com a melhora clínica, observando-se diminuição lenta e gradual dos mesmos, geralmente até sua negativação.

A IDRMM e a IFI apresentam maior sensibilidade na forma cutâneo-mucosa (MS, 2000).

Moreira (1994) sugere que a maior positividade do diagnóstico da forma mucosa de LTA ocorra com a histopatologia, seguida pelo "imprint" e, por último, pela sorologia.

Segundo Gontijo et al, 2003, na maioria dos casos, os títulos da sorologia são baixos. Então, o diagnóstico definitivo, tanto para as formas cutâneas como mucosas, seria fornecido pela identificação de amastigotas em tecidos ou promastigotas em meio de cultura.

Avanços diagnósticos:

Avanços na biologia molecular vêm permitindo o diagnóstico mais preciso da espécie de *Leishmania*, o que tem implicações epidemiológicas, prognósticas e terapêuticas (Loureiro et al, 1998).

Técnicas de imunoperoxidase e a PCR (Polymerase chain reaction - reação em cadeia da polimerase) são considerados os métodos mais sensíveis e específicos para detecção de formas amastigotas (Loureiro et al, 1998).

O diagnóstico precoce de qualquer lesão mucosa é essencial para que a resposta terapêutica seja mais efetiva e sejam evitadas as seqüelas deformantes e/ou funcionais (Moreira, 1994).

TRATAMENTO:

Os melhores parâmetros para o diagnóstico e decisão terapêutica, em especial em locais com infra-estrutura sanitária e laboratorial precária, são: achado da *Leishmania* no esfregaço e a IDRM (Loureiro et al, 1998).

No Brasil, a droga de escolha é o antimoniato de meglumina, um antimônio pentavalente, administrado por via parenteral, intramuscular ou intravenosa. Uma ampola com 5ml da substância contém 405 mg do antimônio pentavalente (MS, 2006).

Segundo Falqueto et al (1997), a dose diária deve ser de 17 mg de antimônio pentavalente (Sb^{5+})/kg/dia. As aplicações podem ser feitas em séries de 10 dias, com intervalos equivalentes sem medicação, até a cicatrização das lesões cutâneas e/ou mucosas, ou em 30 dias corridos. Nas lesões mucosas, esses autores preconizam mais uma série do medicamento após a cura clínica da doença.

Segundo o MS (2000), para a forma mucosa, são utilizados 20 mg Sb^{5+} /kg/dia, por 30 dias corridos. Na criança, utiliza-se o mesmo esquema de tratamento, na dose de 15 mg Sb^{5+} /kg/dia. Se não houver cicatrização completa após três meses do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido apenas uma vez. Se não houver resposta, utiliza-se uma das drogas de segunda escolha. As formas mucosas apresentam resposta mais lenta e maior possibilidade de recidiva.

As recidivas ocorrem, com maior frequência, em pacientes com formas cutâneo-mucosas extensas, sendo preconizado o tratamento das recidivas com dose diária de 20 mg Sb^{5+} /kg/dia por 30 a 45 dias, porém, com chance de cura pequena (Falqueto et al, 1997).

Grande parte da literatura consultada enfatiza que a resolução das lesões ocorre precocemente com o tratamento antimônio, exceto na forma mucosa, já que estas apresentam menor resposta ao tratamento.

No Centro de Referência em Leishmanioses – IPEC/ Fiocruz, a dose utilizada para o tratamento da forma mucosa em adultos e crianças é de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia por, no mínimo, 30 dias corridos, até a cicatrização das lesões. Em pacientes com alguma contra-indicação, as aplicações são feitas em séries de 10 dias, com intervalos equivalentes sem medicação. Em caso de reativação após o término do tratamento, o esquema pode ser repetido. Com esta dose, os eventos adversos foram reduzidos e praticamente não houve resistência ao re-tratamento em pacientes que não responderam ao esquema inicial (Oliveira-Neto et al, 2000).

Algumas vezes, no início do tratamento, há uma exacerbação do quadro clínico, com aumento do infiltrado, eritema das lesões, aumento da secreção nasal e faríngea. Presume-se que isto decorra de uma resposta aos antígenos liberados com a morte do parasita (reação do tipo Jarich-Herxheimer). Este quadro pode ocorrer com qualquer tratamento específico. O tratamento profilático desta complicação é realizado com corticoterapia injetável, iniciada antes do tratamento específico e mantida por três a cinco dias (Falqueto et al, 1997).

Os principais eventos adversos do antimoniato de meglumina, em ordem de frequência, segundo o MS (2000), são: artralgia, mialgia, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda. Outros eventos adversos descritos são, segundo Kopke et al (1991): alterações no ECG (como inversão ou achatamento da onda T e prolongamento do intervalo QT), anemia intensa, hipopotassemia e elevação de enzimas hepáticas. Segundo Mattos et al (2000), a pancreatite também é um dos eventos adversos da terapia antimonial, sendo importante o monitoramento da função pancreática para controle da toxicidade da mesma.

O antimoniato de meglumina está contra-indicado em gestantes, nas quais o tratamento consiste em cuidados locais, observação clínica e sorológica, se possível. Nas formas graves, cutâneas ou mucosas, há a possibilidade de tratamento com anfotericina B a partir do sexto mês (MS, 2000).

Há restrições para o tratamento de pacientes com idade maior que 50 anos, cardiopatas, nefropatas, hepatopatas e com Doença de Chagas. Nestes casos, deverá ser feita rigorosa avaliação clínica antes do início do tratamento e reavaliações clínicas periódicas, com acompanhamento eletrocardiográfico duas vezes por semana, e exame

bioquímico do sangue para avaliação das funções renal (uréia e creatinina) e hepática (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina) e leucograma (MS, 2000).

A anfotericina B constitui a segunda opção no tratamento, para pacientes que não responderam ao antimoniato de meglumina ou para casos mais graves (Gontijo et al, 2003). Inicia-se com 0,5 mg/kg/dia, aumentando gradualmente até 1 mg/kg/dia, em dias alternados, com a dose máxima de 50 mg/dia. A dose total, para tratamento da forma mucosa, varia de 1,5 a 3 g (MS, 2000).

Os eventos adversos da anfotericina B são freqüentes: febre, anorexia, náuseas, vômitos e flebite, os quais podem ser atenuados ou evitados usando-se antipiréticos, antieméticos, ou 50 a 100 mg de hidrocortisona acrescentados à infusão da droga. Outros eventos adversos são: hipopotassemia, insuficiência renal, anemia, leucopenia e alterações cardíacas (MS, 2000).

Uma terceira opção de tratamento é a pentamidina, na dose de 4 mg/kg, a cada dois dias, completando 15 aplicações. Não ultrapassar a dose total de 2 g. Devido ao fato do medicamento ter ação no metabolismo da glicose, pode haver hipoglicemia seguida de hiperglicemia quando do seu uso. Outros eventos adversos são: dor, induração e abscessos estéreis no local da aplicação, náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaléia, hipotensão arterial, lipotímia e síncope (MS, 2000).

O controle de tratamento da leishmaniose mucosa pode ser realizado pelo exame clínico e o acompanhamento dos títulos sorológicos da reação de IFI (Amato et al, 1998).

Pelo MS (2000), o critério de cura é clínico, definido pela regressão de todos os sinais visualizados ao exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do esquema terapêutico. O paciente deve retornar mensalmente à consulta durante três meses consecutivos após o término do tratamento para ser avaliada a cura clínica. Uma vez curado, o mesmo deverá ser acompanhado de dois em dois meses, até completar doze meses após o tratamento.

No Centro de Referência em Leishmanioses - IPEC/Fiocruz, o acompanhamento após a cura clínica é realizado da seguinte maneira: o paciente retorna para consulta de reavaliação em um, três, seis, nove, doze, dezoito e vinte e quatro meses após o término do tratamento. E, a partir de então, uma vez por ano durante um prazo indefinido (no mínimo, cinco anos). A cada retorno, são realizados avaliação clínica geral e exame endoscópico de

rotina, com fibra óptica, da mucosa das VADS, em todos os pacientes com ou sem lesão mucosa (Moreira, 1994).

2 JUSTIFICATIVA

Encontram-se, na literatura médico-científica disponível, poucos dados referentes às formas mucosas de leishmaniose, muito provavelmente pela dificuldade de realização do exame clínico das cavidades nasais, orofaringe e laringe, que deve ser conduzido por médico especialista em Otorrinolaringologia, através de instrumental endoscópico, geralmente pouco acessível na maioria das cidades do nosso país. E, acima de tudo, este profissional deve ter experiência clínica neste tipo de infecção, o que é fundamental para a suspeita clínica, com conseqüente diagnóstico precoce e instituição do tratamento adequado.

Sendo o IPEC/Fiocruz uma unidade de referência para doenças infecciosas, dentre as quais a leishmaniose, a revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de formas mucosas de LTA, num período de dezesseis anos, abrangendo o número considerável de 132 pacientes, originou um estudo retrospectivo do tipo descritivo de série de casos, inédito, de utilidade para os diversos profissionais de saúde, permitindo uma análise do perfil clínico-epidemiológico dos casos desta doença atendidos no IPEC/Fiocruz, em especial residentes no Rio de Janeiro.

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença que se expressa por variadas apresentações clínicas, por isso torna-se necessário o estudo dos casos já conhecidos, diagnosticados e tratados, para caracterizar os padrões mais comuns da evolução deste quadro, abrangendo os critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, assim como a sua terapêutica e evolução.

3 OBJETIVOS

A) Geral:

Avaliar o perfil epidemiológico, clínico, terapêutico e evolutivo (incluindo complicações e seqüelas) dos pacientes com a forma mucosa ou cutâneo-mucosa de leishmaniose tegumentar americana, atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, no período de 1989 a 2004.

B) Específicos:

B.1) Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes.

B.2) Descrever a ocorrência ou não de possível lesão cutânea por leishmaniose anterior e sua apresentação clínica.

B.3) Descrever a ocorrência ou não de eventuais tratamentos anteriores.

B.4) Descrever a apresentação clínica da leishmaniose mucosa à época do primeiro atendimento no IPEC.

B.5) Avaliar o perfil laboratorial à época do primeiro atendimento no IPEC, durante o tratamento e no seguimento pós-tratamento.

B.6) Avaliar a resposta terapêutica dos tratamentos realizados no IPEC.

4 METODOLOGIA

4.1. Casuística e Local do Estudo:

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, tipo série de casos acompanhados longitudinalmente.

A escolha do período de estudo justifica-se pela sistematização do atendimento otorrinolaringológico realizado por médicos otorrinolaringologistas do Hospital Evandro Chagas (HEC)/IPEC nos pacientes portadores de LTA a partir do ano de 1989.

Foram revistos os prontuários dos pacientes com a forma mucosa ou cutâneo-mucosa de LTA atendidos no ambulatório de Otorrinolaringologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC/Fiocruz, no período de 01 de janeiro de 1989 a 31 de dezembro de 2004.

Critérios de Inclusão:

Pacientes com a forma mucosa e/ou cutâneo-mucosa de LTA que preenchessem os seguintes critérios:

- A) Data do primeiro atendimento entre 01 de janeiro de 1989 e 31 de dezembro de 2004.
- B) Diagnóstico de LTA estabelecido através de: história epidemiológica compatível; lesões cutâneas e/ou mucosas sugestivas; IDRMs positiva e/ou demonstração do parasito através de exame histopatológico, "imprint" ou cultura e/ou, eventualmente, sorologias (IFI, ELISA) positivas.
- C) Tratamento com antimoniato de meglumina e/ou anfotericina B.

Critérios de Exclusão:

- A) Pacientes com diagnósticos outros que não fossem a forma mucosa ou cutâneo-mucosa de LTA.
- B) Pacientes tratados com drogas alternativas, que não fossem o antimoniato de meglumina e/ou anfotericina B.
- C) Pacientes que não tiveram suas lesões mucosas avaliadas por médico especialista em Otorrinolaringologia do HEC/IPEC.

4.2. Aspectos Epidemiológicos:

Os pacientes foram analisados quanto a:

- A) Sexo.
- B) Idade.
- C) Local de residência à época do primeiro atendimento no IPEC e à época provável de infecção.
- D) Atividade ocupacional à época do primeiro atendimento no IPEC e à época provável de infecção.
- E) Área de transmissão provável.

Quanto ao local de residência, os pacientes foram subdivididos em área urbana e área rural. Como área rural, foi considerada a área tipicamente rural e áreas com características semi-rurais, definidas principalmente pelas condições da moradia. A data de registro no IPEC, na ocasião da abertura do prontuário, foi considerada o primeiro atendimento no hospital.

Através de dados obtidos na história epidemiológica, obteve-se a informação do provável local de aquisição de LTA que, em alguns casos, diferia do local de moradia. Para isso, foi relacionado o momento de surgimento da primeira manifestação da doença com a permanência em áreas endêmicas do Estado do Rio de Janeiro (RJ), ou em regiões fora dele.

4.3. Aspectos Clínicos:

A rotina de atendimento inicial a pacientes com suspeita de LTA era composta, geralmente, da história clínica e exame físico completo, incluindo o exame otorrinolaringológico, realizado por médico especialista em Otorrinolaringologia, independentemente dos pacientes apresentarem ou não queixas relativas a envolvimento mucoso.

Na história clínica, buscou-se o tempo de evolução das lesões mucosas, o tempo de evolução das lesões cutâneas (para a forma cutâneo-mucosa) e o intervalo de tempo entre a lesão cutânea e o surgimento da lesão mucosa.

Os pacientes foram alocados em quatro grupos para estudo, com base na classificação de Marzochi (1991):

- Forma cutâneo-mucosa concomitante: lesões ativas, não contíguas, ocorrendo simultaneamente na pele e mucosa.
- Forma cutâneo-mucosa contígua: lesão cutânea ativa, próxima à mucosa, comprometendo-a por extensão.
- Forma cutâneo-mucosa tardia: a lesão mucosa aparecendo de semanas a vários anos após a lesão cutânea.
- Forma mucosa isolada: lesão mucosa sem evidência de lesão cutânea atual ou história pregressa de lesão cutânea sugestiva.

As lesões mucosas foram classificadas, quanto ao tipo, em: atrófica-crostosa, hipertrófica, infiltrativa, poliposa, ulcerovegetante, ulcerodestrutiva, ulcerosa e vegetante.

Quanto à topografia, foram classificadas de acordo com sua localização em estruturas das cavidades nasais (septo nasal; parede lateral do nariz; conchas inferiores, médias e superiores; coanas e cavum), da laringe (epiglote; pregas vestibulares; pregas vocais; ligamentos ariepiglóticos, glossoepiglótico e faringoepiglóticos; seios piriformes; infraglotte; traquéia e hipofaringe) e da orofaringe (lábios superior e inferior; bochechas; gengivas; palatos mole e duro; pilares; tonsilas; língua; assoalho de boca; mesofaringe e úvula).

Para as formas cutâneo-mucosas concomitante e contígua, as lesões cutâneas ativas foram classificadas, quanto ao tipo, em: papulosa, infiltrativa, tuberosa, nodular, ulcerosa e ulcerovegetante. E, quanto a topografia, foram classificadas de acordo com sua localização em segmentos corpóreos: cabeça; vestíbulo nasal; pescoço; faces ventral e dorsal do tronco; membros superiores e inferiores; órgãos genitais e períneo.

Para a forma cutâneo-mucosa tardia, buscou-se a presença de cicatrizes sugestivas de infecção prévia por LTA, e suas distribuições topográficas foram classificadas de acordo com sua localização em segmentos corpóreos: cabeça; vestíbulo nasal; pescoço; faces ventral e dorsal do tronco; membros superiores e inferiores; órgãos genitais e períneo.

Em todas as formas mucosas, buscou-se, na história clínica, a presença de sintomas nasais, orofaríngeos e laríngeos relacionados ao comprometimento mucoso de cavidades nasais, laringe e orofaringe.

4.4 Aspectos Laboratoriais:

Os critérios de suspeita diagnóstica basearam-se, além da história epidemiológica e no quadro clínico, em exames laboratoriais, como a IDRМ positiva e/ou demonstração do parasito através de exame histopatológico, cultura ou "imprint"; e, eventualmente, sorologias positivas (IFI, ELISA).

IDRM:

A IDRМ foi considerada negativa (até 4 mm), fraco reator (de 5 a 9 mm) e forte reator (a partir de 10mm).

Sorologias:

Considerou-se, para este parâmetro, as técnicas de IFI e ELISA. Foi considerado positivo, na técnica de IFI, pacientes que apresentaram titulação maior que 1/40 e, na técnica de Elisa, aqueles que apresentaram reatividade acima do "cut off".

Histopatologia:

Foram analisados os resultados de exames histopatológicos realizados no Serviço de Anatomia Patológica do IPEC em estruturas das cavidades nasais, laringe e orofaringe. Os resultados foram agrupados em: processo inflamatório crônico granulomatoso; processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico; processo inflamatório crônico misto; e outros resultados. Em cada um desses grupos havia a possibilidade do encontro ou não de formas amastigotas.

Cultura:

Foram analisados os resultados de cultura realizados no Serviço de Parasitologia do IPEC a partir de fragmentos obtidos por biópsia de estruturas das cavidades nasais, laringe e orofaringe. Os resultados considerados foram: positivo (culturas que apresentaram o isolamento do agente), negativo (culturas nas quais não houve o isolamento do agente) e contaminado (culturas perdidas por contaminação bacteriana ou fúngica).

"Imprint":

Foram analisados os resultados de "imprint" realizados no Serviço de Anatomia Patológica e de Parasitologia do IPEC a partir de fragmentos obtidos por biópsia de estruturas das cavidades nasais, laringe e orofaringe. Os resultados considerados foram: positivo (presença de formas amastigotas no material examinado) ou negativo (ausência de formas amastigotas no material examinado).

4.5. Aspectos Terapêuticos:

Os pacientes foram avaliados quanto a:

- História de tratamento anterior para LTA: em caso de resposta afirmativa, buscou-se, na história clínica, o medicamento utilizado neste tratamento prévio (antimoniato de meglumina ou anfotericina B).

- Tratamentos realizados no IPEC com antimoniato de meglumina e/ou anfotericina B: dose diária, esquema antimonial utilizado (contínuo ou em séries), tempo e regularidade do tratamento, conclusão ou não do tratamento, motivos de não conclusão do tratamento (presença de eventos adversos, abandono de tratamento ou falha terapêutica), e resposta terapêutica imediata. Nos tratamentos com antimoniato de meglumina, os pacientes foram agrupados em dois subgrupos: os que utilizaram dose diária de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia e os que utilizaram dose igual ou maior que 10 mg Sb⁵⁺ /kg/dia; e, dentro destes subgrupos, os que realizaram o tratamento de modo contínuo e os que o realizaram em séries. Os motivos de re-tratamento foram: recidiva, abandono de tratamento ou falha terapêutica.

- Presença de eventos adversos: clínicos (geral, respiratório, cardiovascular, hepático, renal, alergia, reação local, farmacodermia), laboratoriais (diminuição da hemoglobina, plaquetopenia, neutropenia, aumento de uréia, aumento de creatinina, hipoglicemia, hiperglicemia, aumento de TGO/AST, aumento de TGP/ALT, aumento de fosfatase alcalina, aumento de amilase, aumento de lipase, aumento de triglicédeos, aumento de colesterol, hipopotassemia) e/ou eletrocardiográficos (prolongamento do intervalo QT, arritmia, bradicardia) para os tratamentos com antimoniato de meglumina e anfotericina B.

4.6. Aspectos Evolutivos:

Foram considerados curados os pacientes que apresentassem as seguintes características:

- Epitelização da lesão ao final do tratamento ou após suspensão da medicação, desde que tenha sido registrada progressão contínua para epitelização.
- Evolução para cicatrização total com resolução da infiltração e das crostas residuais durante o seguimento.
- Ausência do surgimento de novas lesões cutâneas e/ou mucosas durante o seguimento.
- Diminuição progressiva, até a negatificação, dos títulos sorológicos de IFI e negatificação do ELISA para LTA durante o seguimento.

Foi obtido o tempo, em dias, de cicatrização das lesões para cada tratamento e a ocorrência ou não de reativação das lesões durante o seguimento pós-tratamento. O tempo de seguimento pós-tratamento foi contado a partir da observação da cura clínica após o último tratamento realizado.

Para avaliação do desfecho final (cura, recidiva ou não progressão no acompanhamento) neste estudo foram considerados os períodos de um e dois anos após o término do tratamento.

Foi observada a presença de seqüelas nas estruturas das cavidades nasais, laringe e orofaringe no período pós-tratamento.

4.7. Análise Estatística:

Os dados dos prontuários foram coletados em um protocolo de estudo (anexo), a partir do qual foram digitados e armazenados em banco de dados Access, que foi atualizado e conferido, através de consulta aos prontuários. Posteriormente, foram analisados com o auxílio do programa SPSS 11.0.

Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo; localização das lesões; tratamento prévio para leishmaniose; eventos adversos; conclusão ou não do tratamento; ocorrência de recidiva) e as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas discretas ou contínuas (número de lesões; tempo de tratamento em dias; tempo até a cicatrização das lesões) segundo a forma clínica (mucosa ou cutâneo-mucosa) e o esquema antimonial utilizado (dose alta ou baixa, contínuo ou em séries).

Dentro de uma mesma forma clínica de leishmaniose e que tenha recebido o mesmo esquema antimonial, foram comparados fatores associados ao desfecho dicotômico de presença ou ausência de cicatrização, ou tempo em dias até a cicatrização.

As freqüências de cicatrização foram comparadas por teste para proporção do tipo quiquadrado, e o tempo médio até a cicatrização através de teste de comparação de médias (tipo t de Student).

Foram analisadas:

- A freqüência de positividade e correlação entre a IDRМ e a forma clínica no período pré-tratamento;
- A freqüência de positividade dos métodos sorológicos (IFI, ELISA) nos seguintes períodos: pré-tratamento, final do tratamento, um ano após o tratamento e dois anos após o tratamento, e a correlação de positividade dos mesmos com as formas clínicas.
- A freqüência de resultados do exame histopatológico (processo inflamatório crônico granulomatoso com e sem amastigota, processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico com e sem amastigota, processo inflamatório crônico misto com e sem amastigota, e outros resultados com e sem amastigota) e sua correlação com as formas clínicas.
- A freqüência de resultados da cultura (positiva, negativa e contaminada) e sua correlação com as formas clínicas.
- A freqüência de resultados do "imprint" (positivo ou negativo) e sua correlação com as formas clínicas.
- Nos casos tratados com antimoniato de meglumina, a correlação da freqüência de eventos adversos com os esquemas de tratamento contínuo ou em séries.
- As freqüências e os tipos de seqüelas presentes nas estruturas das cavidades nasais, laringe e orofaringe no período pós-tratamento.

4.8. Aspectos Éticos:

Trata-se de um estudo retrospectivo de revisão de prontuários de pacientes atendidos no período compreendido entre 1989 e 2004, o que impossibilita a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Entretanto, através da assinatura de um Termo de Compromisso (anexo), os pesquisadores envolvidos se comprometem a manter em sigilo a identidade dos pacientes, assim como a confidencialidade e a privacidade dos dados obtidos nesse estudo. Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas, mantendo o anonimato dos participantes, e o material utilizado não poderá ser empregado em outras pesquisas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos-IPEC pelo protocolo nº 0136.0.009.000-05.

5 RESULTADOS

5.1. Critérios de inclusão e exclusão:

Um total de 1667 pacientes com diagnóstico de LTA foram atendidos no IPEC no período de 01 de janeiro de 1989 a 31 de dezembro de 2004. Destes, 148 apresentaram diagnóstico de forma mucosa ou cutâneo-mucosa. Após avaliação pelos critérios de inclusão e exclusão, 132 pacientes foram selecionados para este estudo, representando 7,9% do total. Dentre os 16 pacientes excluídos, 68,7% o foram por não possuírem avaliação otorrinolaringológica pré-tratamento; 18,7% foram excluídos por não terem confirmação diagnóstica de LTA; e 12,5% por terem realizado tratamento com pentamidina.

5.2. Dados Epidemiológicos:

Dos 132 pacientes do estudo, 90 (68,2%) eram do sexo masculino e 42 (31,8%) do sexo feminino. Um total de 107 pacientes (81,1%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa da doença, sendo 73 (68,2%) do sexo masculino e 34 (31,8%) do sexo feminino; e 25 pacientes (18,9%) apresentavam a forma mucosa, sem evidência de lesão cutânea ativa ou anterior, sendo 17 (68%) do sexo masculino e 8 (32%) do sexo feminino, não havendo diferença significativa entre os sexos ($p=0,98$). Nos 132 pacientes, a faixa etária acometida variou de 4 a 92 anos, com média de idade de 50,9 anos. Dentre os 107 pacientes (81,1%) que apresentavam a forma cutâneo-mucosa da doença, a média de idade foi de 49,7 anos (40,47 - 58,93), e entre os 25 (18,9%) que apresentavam a forma mucosa isolada, a média de idade foi de 52,4 anos (52,12 - 52,68), não havendo diferença significativa entre as médias de idade de acometimento da doença nas diferentes formas clínicas ($p=0,89$).

Quanto à residência à época do primeiro atendimento no IPEC, do total dos pacientes, 78 (59,1%) residiam em área urbana, e 54 (40,9%) residiam em área rural (gráfico 1); 68 (51,5%) residiam na cidade do Rio de Janeiro, e 64 (48,5%) residiam em outros Municípios do mesmo Estado (gráfico 2). Dos 64 pacientes que residiam em outros Municípios do RJ, 32 (50%) provinham da Baixada Fluminense, englobando os Municípios de Nova Iguaçu, Duque de Caxias, Itaguaí, Belford Roxo e São João de Meriti.

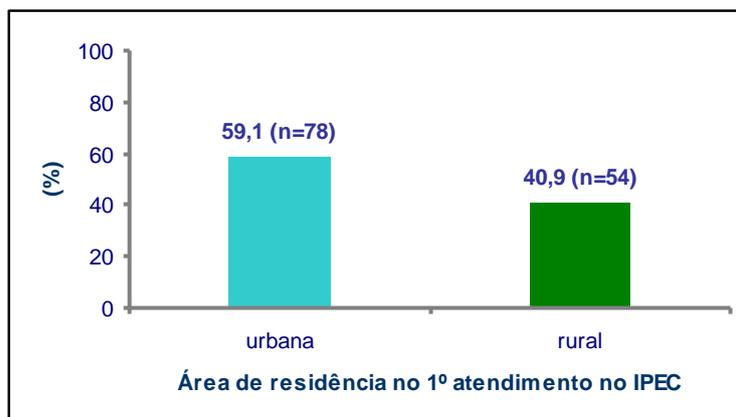


Gráfico 1 (distribuição da área de residência, segundo caracterização como urbana ou rural):

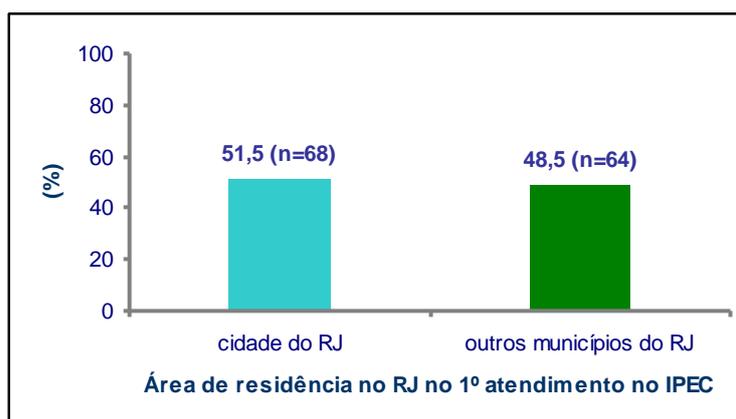


Gráfico 2 (distribuição da área de residência no Estado do RJ à época do primeiro atendimento no IPEC):

Quanto à ocupação à época do primeiro atendimento no IPEC, do total dos pacientes, 43 (32,6%) exerciam ocupações diversas, 37 (28%) eram aposentados, 25 (18,9%) eram donas de casa, 13 (9,8%) eram trabalhadores rurais, 7 (5,3%) estavam desempregados, 6 (4,5%) eram domésticas e 1 (0,8%) era caminhoneiro (gráfico 3).

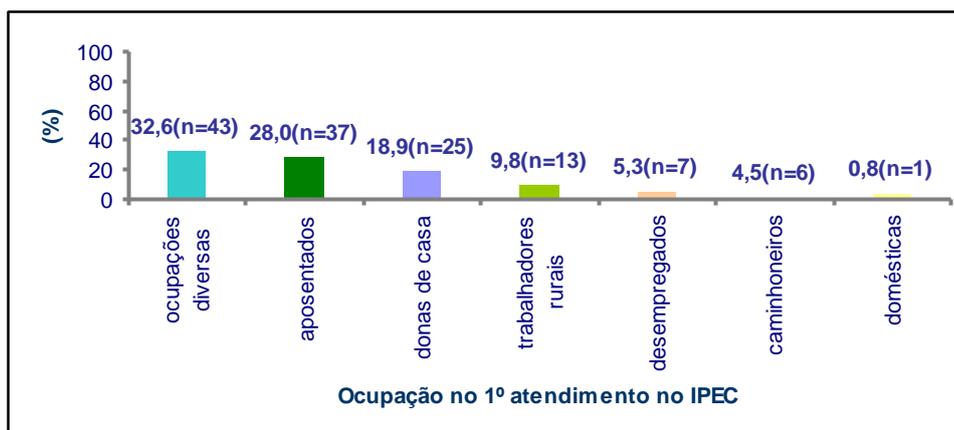


Gráfico 3 (distribuição das ocupações dos pacientes à época do primeiro atendimento no IPEC):

Averiguando as residências à época do atendimento no IPEC e anteriores, e o tempo de permanência em cada uma delas, associado à história da doença, pudemos observar que o provável local de aquisição da infecção entre os 121 pacientes com forma mucosa ou cutâneo-mucosas nos quais foi possível obter estas informações correspondia à Região Sudeste em 104 (86%) casos, à Região Nordeste em 13 (10,7%) casos e à Região Norte em 4 (3,3%) casos (gráfico 4).

Dos 104 pacientes com provável origem de infecção na Região Sudeste, 87 (83,6%) provavelmente adquiriram a mesma no Estado do Rio de Janeiro; 13 (12,5%) no Estado de Minas Gerais; 3 (2,8%) no Estado do Espírito Santo e 1 (0,9%) no Estado de São Paulo (gráfico 5).

Dos 30 pacientes que provavelmente adquiriram a forma mucosa no município do Rio de Janeiro, 22 (73,3%) provinham da Zona Oeste deste município, englobando os bairros de Campo Grande, Taquara, Bangu, Realengo e Senador Camará.

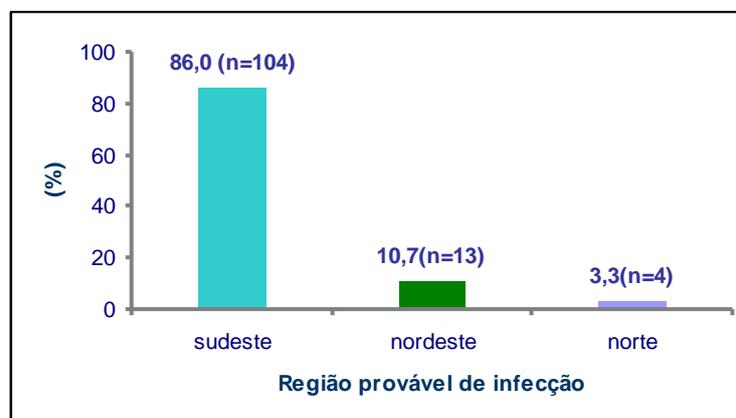


Gráfico 4 (distribuição das prováveis regiões de infecção):

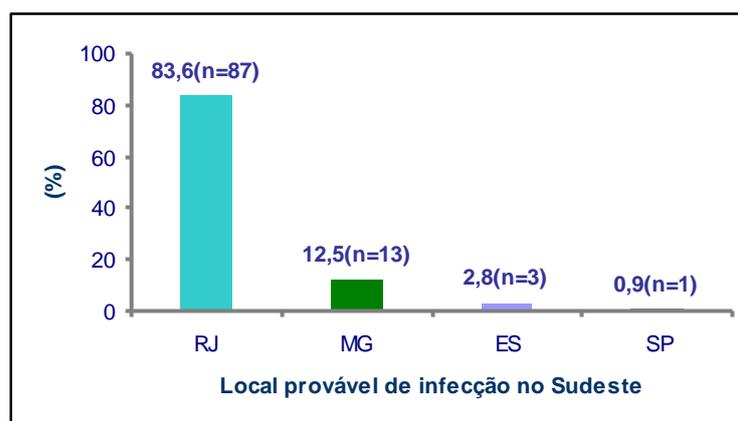


Gráfico 5 (distribuição dos prováveis locais de infecção na Região Sudeste):

Averiguando as ocupações à época do atendimento no IPEC e anteriores, e o tempo de permanência em cada uma delas, associado à história da doença, pudemos observar que a provável atividade ocupacional à época da infecção, entre os 116 pacientes com comprometimento mucoso nos quais foi possível obter estas informações, distribuía-se do seguinte modo: 52 (44,8%) exerciam ocupações diversas, 36 (31%) eram trabalhadores rurais, 17 (14,7%) eram donas de casa, 6 (5,2%) eram domésticas, 3 (2,6%) eram militares e 2 (1,7%) eram caminhoneiros (gráfico 6).

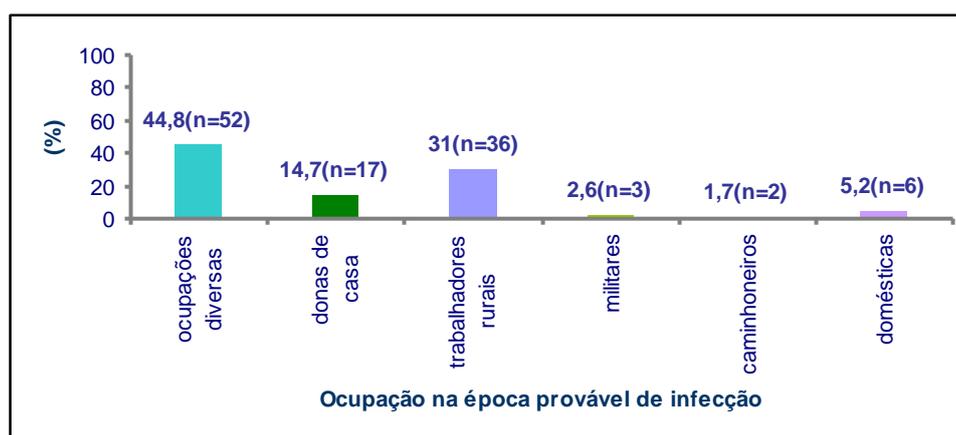


Gráfico 6 (distribuição das ocupações dos pacientes à época provável de infecção):

5.3. Dados Clínicos:

Quanto à forma clínica, os 132 pacientes do estudo foram agrupados da seguinte forma: 48 (36,4%) eram portadores da forma cutâneo-mucosa tardia, 40 (30,3%) eram portadores

da forma cutâneo-mucosa concomitante, 25 (18,9%) eram portadores da forma mucosa isolada e 19 (14,4%) eram portadores da forma cutâneo-mucosa contígua (gráfico 7).

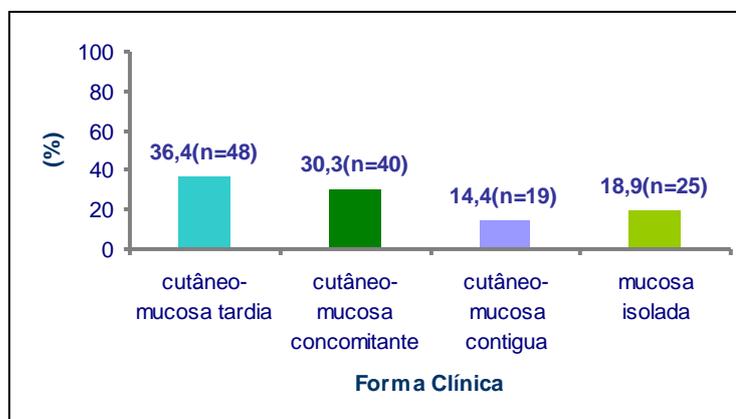


Gráfico 7 (distribuição dos pacientes segundo a forma clínica de LTA):

Entre os 107 pacientes com forma mucosa ou cutâneo-mucosas nos quais foi possível obter a informação do tempo, em meses, de evolução da lesão mucosa, este variou de 1 a 774, com média de 80,58 meses (55,34 - 216,5) e mediana de 24 meses. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,034$) entre as médias do tempo de evolução da lesão mucosa em meses, entre os grupos com forma mucosa (52,92) (12,14 - 117,98) e com formas cutâneo-mucosas (88,58) (61,1 - 238,26).

Entre os 40 pacientes com a forma cutâneo-mucosa nos quais foi possível obter a informação do tempo, em meses, de evolução da lesão cutânea ativa, este variou de 1 a 108, com média de 13,13 meses (9,95 - 36,21) e mediana de 4,50 meses.

Cavidades Nasais:

O comprometimento das cavidades nasais ocorreu em 122 (92,4%) dos 132 pacientes com formas mucosas.

Quanto à frequência dos sintomas, estes foram distribuídos do seguinte modo: obstrução nasal - 73 pacientes (59,8%); sangramento - 59 pacientes (48,4%); rinorréia - 27 pacientes (22,1%); dor nasal - 13 pacientes (10,7%); prurido - 7 pacientes (5,7%); ressecamento - 6 pacientes (4,9%); outros sintomas - 4 pacientes (3,3%) e assintomáticos - 26 pacientes (21,3%) (gráfico 8).

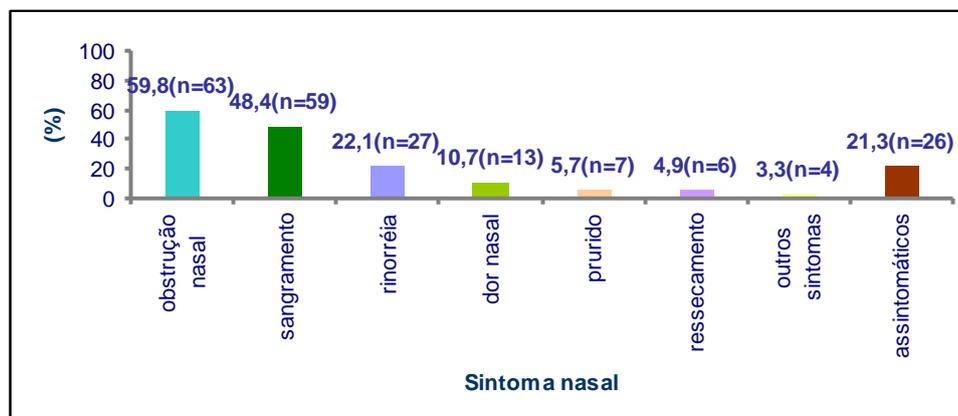


Gráfico 8 (distribuição da frequência de sintomas nasais):

Quanto à frequência de localização das lesões nasais, observamos: septo nasal - 117 pacientes (95,9%); parede lateral do nariz - 77 pacientes (63,1%); conchas inferiores - 35 pacientes (28,7%); cavum - 19 pacientes (15,6%); conchas médias - 7 pacientes (5,7%); conchas superiores - 2 pacientes (1,6%); e coanas - 1 paciente (0,8%) (gráfico9).

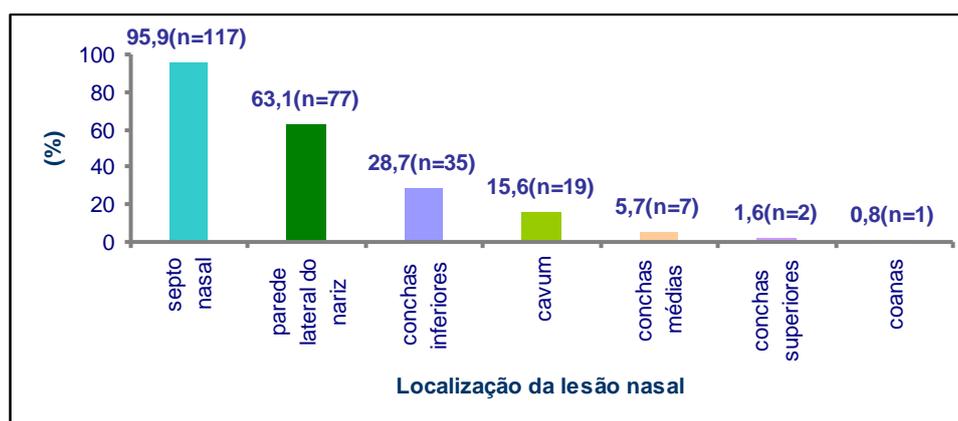


Gráfico 9 (distribuição da frequência de localização das lesões nasais):

Em relação ao aspecto das lesões, este apresentava-se, por ordem de frequência, como: infiltrativo - 102 sítios (83,6%); ulcerodestrutivo - 72 sítios (59%); ulceroso - 41

sítios (33,6%); ulcerovegetante - 31 sítios (26,2%); atrófico-crostoso - 10 sítios (8%); hipertrófico - 1 sítio (0,8%); e vegetante - 1 sítio (0,8%) (gráfico 10).

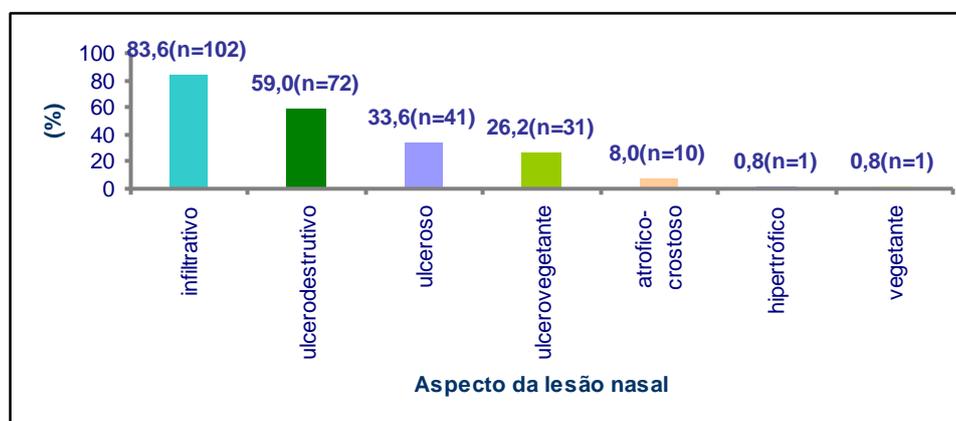


Gráfico 10 (distribuição da frequência de aspecto das lesões nasais):

Orofaringe:

O comprometimento da orofaringe ocorreu em 54 (40,9%) dos 132 pacientes com formas mucosas.

Quanto à frequência dos sintomas orofaríngeos, estes foram distribuídos do seguinte modo: assintomáticos - 35 pacientes (64,8%); dor faríngea - 12 pacientes (22,2%); disfagia - 7 pacientes (13%); ardência faríngea - 5 pacientes (9,3%); ressecamento faríngeo - 4 pacientes (7,4%); e engasgos - 3 pacientes (5,6%) (gráfico 11).

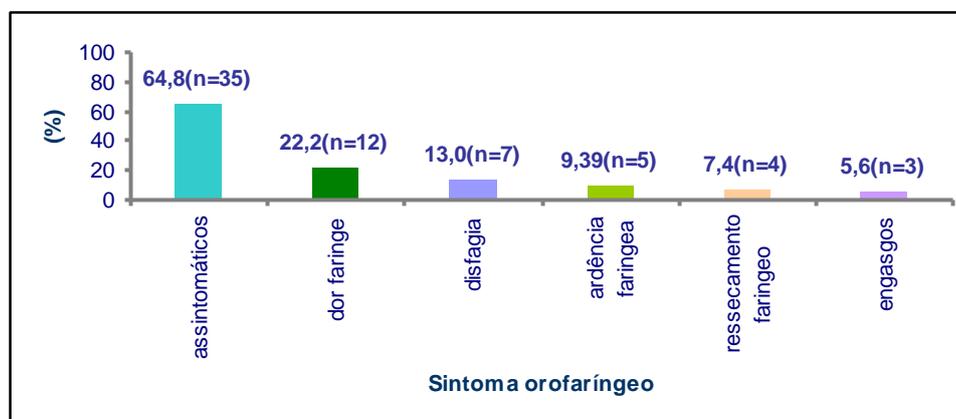


Gráfico 11 (distribuição da frequência de sintomas orofaríngeos):

Quanto à frequência de localização das lesões orofaríngeas, observamos: úvula - 29 pacientes (53,7%); palato mole - 21 pacientes (38,9%); pilares - 17 pacientes (31,5%); palato duro - 10 pacientes (18,5%); lábio superior - 5 pacientes (9,3%); mesofaringe - 5 pacientes (9,3%); lábio inferior - 4 pacientes (7,4%); tonsilas palatinas - 4 pacientes (7,4%); gengivas - 3 pacientes (5,6%); língua - 2 pacientes (3,7%); e bochechas - 1 paciente (1,9%) (gráfico 12).

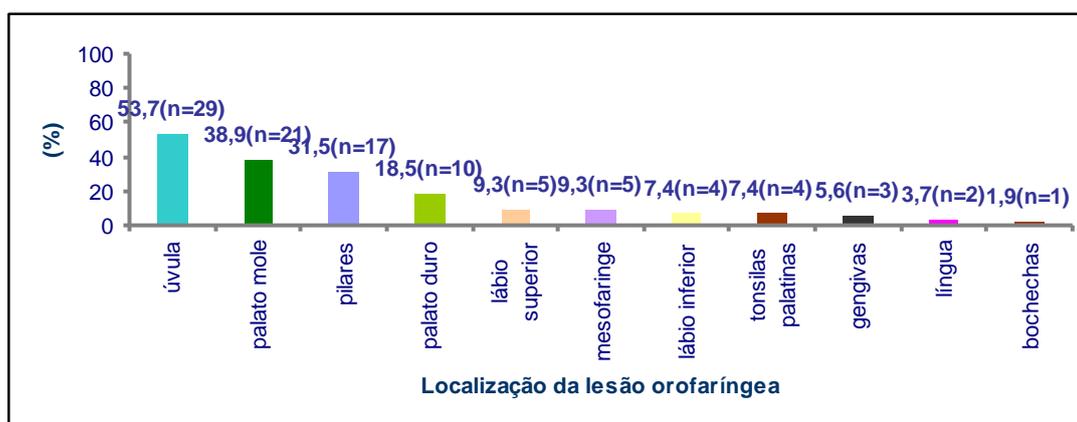


Gráfico 12 (distribuição da frequência de localização das lesões orofaríngeas):

Em relação ao aspecto das lesões, este apresentava-se, por ordem de frequência, como: infiltrativo - 40 sítios (74%); ulcerovegetante - 37 sítios (68,5%); ulcerodestrutivo - 10 sítios (18,5%); ulceroso - 9 sítios (16,6%); vegetante - 4 sítios (7,4%); e poliposo - 1 sítio (1,8%) (gráfico 13).

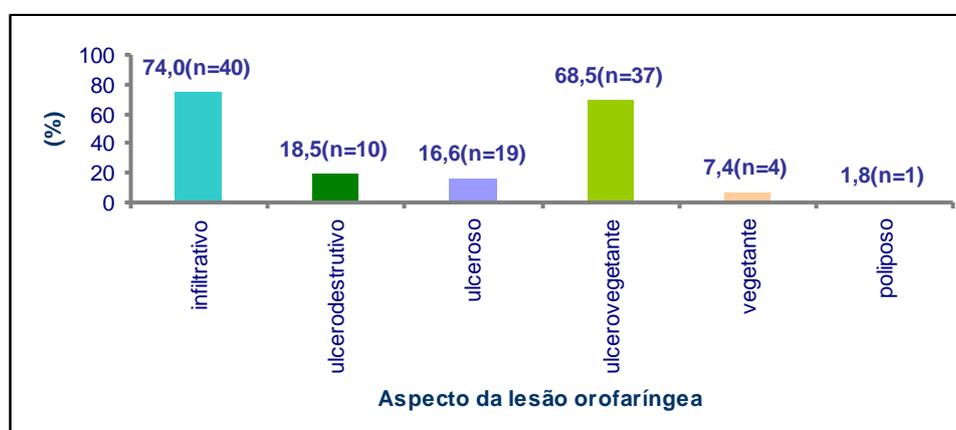


Gráfico 13 (distribuição da frequência de aspecto das lesões orofaríngeas):

Laringe:

O comprometimento da laringe ocorreu em 48 (36,4%) dos 132 pacientes com formas mucosas.

Quanto a frequência dos sintomas laríngeos, estes foram distribuídos do seguinte modo: assintomáticos - 27 pacientes (56,3%); disфонia - 17 pacientes (35,4%); tosse - 4 pacientes (8,3%); dispneia - 3 pacientes (6,3%); expectoração - 2 pacientes (4,2%); dor - 1 paciente (2,1%); e pigarro - 1 paciente (2,1%) (gráfico 14).

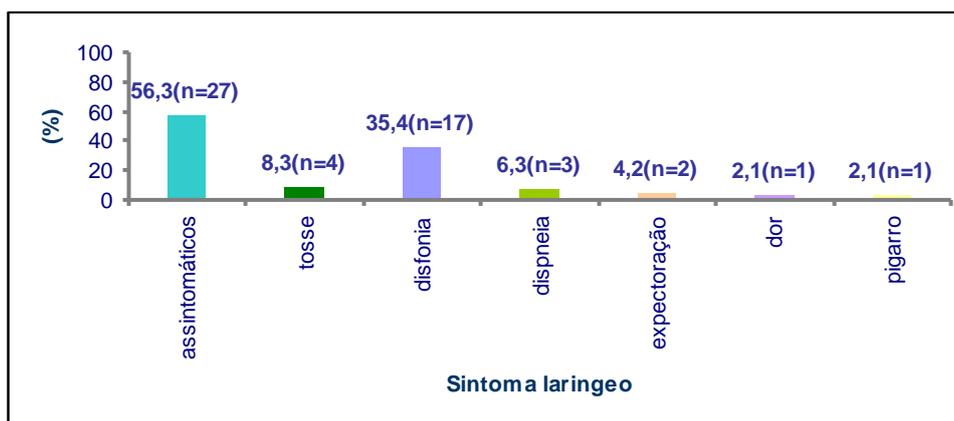


Gráfico 14 (distribuição da frequência de sintomas laríngeos):

Quanto a frequência de localização das lesões laríngeas, observamos: epiglote - 25 pacientes (52,1%); hipofaringe - 20 pacientes (41,7%); ligamentos ariepiglóticos - 11 pacientes (22,9%); pregas vocais - 8 pacientes (16,7%); pregas vestibulares - 7 pacientes (14,6%); ligamentos faringoepiglóticos - 2 pacientes (4,2%); ligamento glossoepiglótico - 1 paciente (2,1%); e infraglotte - 1 paciente (2,1%) (gráfico 15).

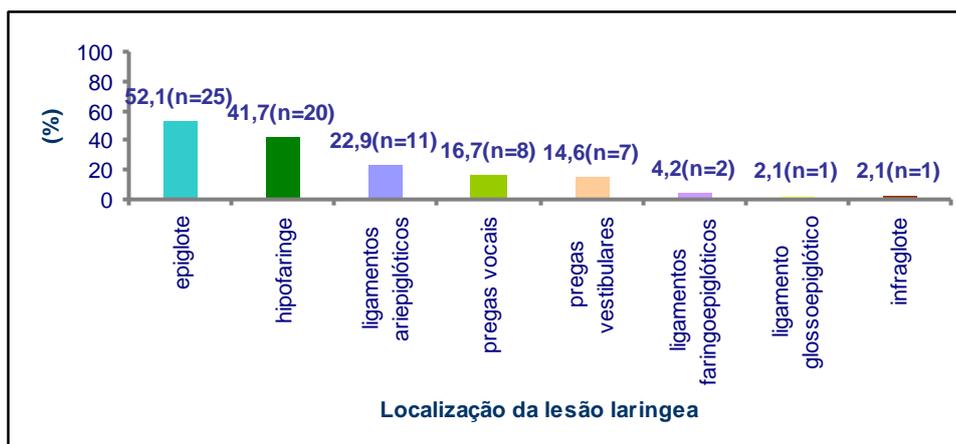


Gráfico 15 (distribuição da frequência de localização das lesões laríngeas):

Em relação ao aspecto das lesões laríngeas, este apresentava-se, por ordem de frequência, como: infiltrativo - 53 sítios (100%); ulcerovegetante - 12 sítios (25%); ulcerodestrutivo - 7 sítios (14,1%); ulceroso - 2 sítios (4,1%); e vegetante - 1 sítio (2%) (gráfico 16).

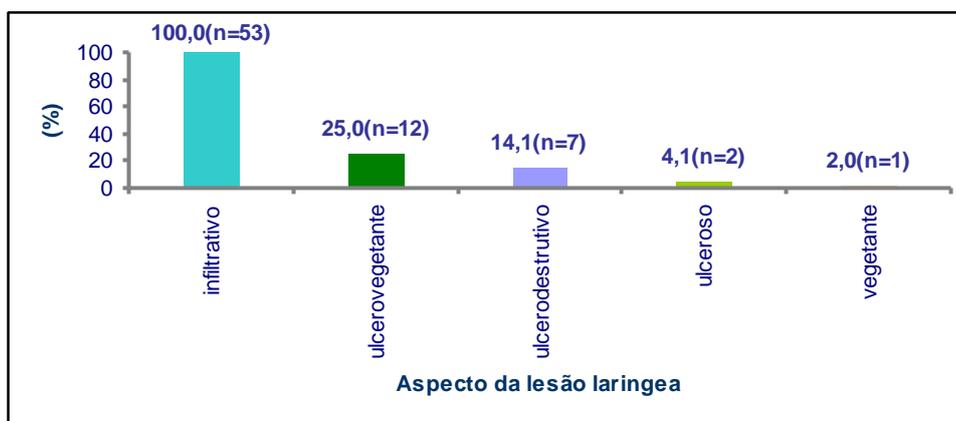


Gráfico 16 (distribuição da frequência de aspecto das lesões laríngeas):

Pele:

A presença de lesão cutânea ativa ocorreu em 59 (44,6%) dos 132 pacientes do estudo. Destes, 40 (67,9%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa concomitante, e 19 (32,1%) a forma cutâneo-mucosa contígua. Dos 59 pacientes, 37 (64,4%) apresentavam lesões em localização acima da cintura; 14 (23,7%) em localização abaixo da cintura; e 8 (11,9%) em localizações tanto acima como abaixo da cintura. Um total de 24 (40,6%) pacientes apresentavam um número igual ou maior que 3 lesões cutâneas ativas.

Quanto à frequência de localização das lesões cutâneas ativas nos 59 pacientes que as apresentavam, e levando em conta que alguns pacientes apresentavam mais de uma lesão, observamos um total de 144 lesões distribuídas topograficamente da seguinte forma:

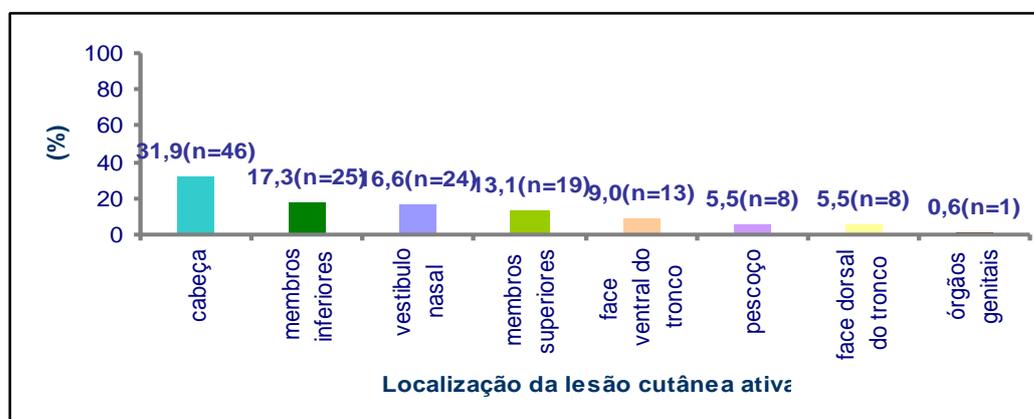


Gráfico 17 (distribuição da frequência de localização das lesões cutâneas ativas):

Quanto à frequência dos tipos de lesões, as 144 lesões cutâneas ativas estavam distribuídas da seguinte forma:

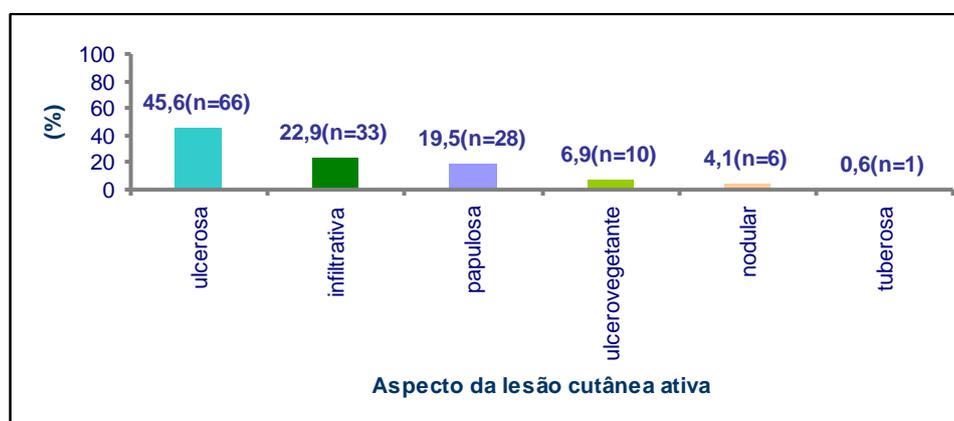


Gráfico 18 (distribuição da frequência de aspecto das lesões cutâneas ativas):

Cicatriz:

Dos 132 pacientes do estudo, 48 (36,3%) apresentavam cicatriz cutânea sugestiva de infecção prévia por LTA à época do seu primeiro atendimento no IPEC, e 84 (63,7%) não apresentavam cicatriz. Dos 48 que apresentavam cicatriz, 20 (41,6%) apresentavam-na (s) em localização abaixo da cintura; 18 (37,6%) em localização acima da cintura; e 10 (20,8%) em localizações tanto acima como abaixo da cintura. Um total de 13 (28,9%) pacientes apresentavam 3 ou mais cicatrizes sugestivas de infecção prévia por LTA.

Quanto à frequência de localização das cicatrizes sugestivas de LTA nos 48

pacientes que as apresentavam, e levando em conta que alguns pacientes apresentavam mais de uma cicatriz, observamos um total de 106 cicatrizes distribuídas topograficamente da seguinte forma:

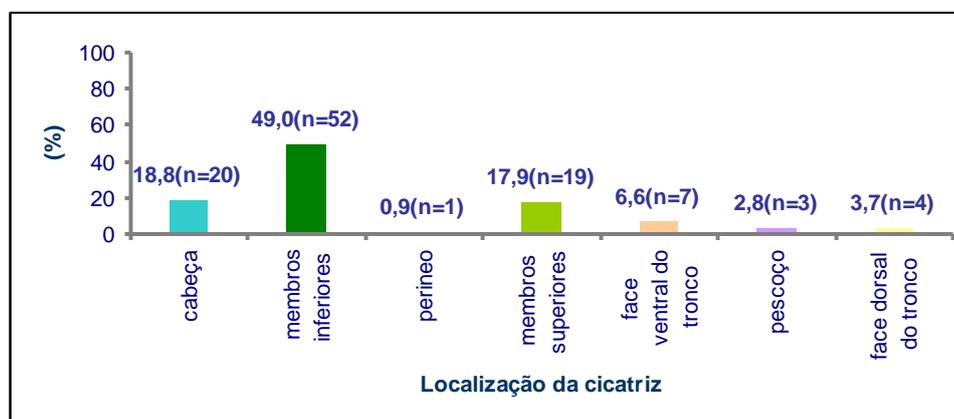


Gráfico 19 (distribuição da frequência de localização da cicatriz):

5.4. Dados Laboratoriais:

Intradermorreação de Montenegro:

Dos 132 pacientes do estudo, 117 (88,6%) realizaram IDRМ pré-tratamento; destes, 114 (97,4%) apresentaram positividade com forte reação, variando entre 10 e 115 mm de diâmetro de endureção, com média de 37,5 mm (DP= 21,80) e mediana de 32 mm. Dentre os 3 pacientes que não apresentaram IDRМ com forte reação, 2 apresentaram-se negativos, e 1 fraco reator.

Dos 117 pacientes que realizaram IDRМ pré-tratamento, 94 (80,3%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, com média de diâmetro de endureção de 36,2 mm (DP= 20,43); e 23 (19,7%) apresentavam a forma mucosa, com média de diâmetro de endureção de 38,5 mm (DP= 28,84), não havendo diferença significativa ($p= 0,16$) entre os valores de IDRМ nas formas mucosa e cutâneo-mucosas.

Sorologias:

ELISA:

Dos 132 pacientes do estudo, 47 (35,6%) realizaram o exame de ELISA pré-tratamento; destes, 41 (87,2%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 6 (12,8%) a forma mucosa. Dos 41 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, 37 (90,2%) eram reatores, e 4 (9,8%) não reatores. Entre os 6 que apresentavam a forma mucosa, 4 (66,7%)

eram reatores, e 2 (33,3%) não reatores. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,11$).

Ao final do tratamento, 24 (18,2%) pacientes realizaram o exame de ELISA; destes, 19 (79,1%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 5 (20,9%) a forma mucosa. Dos 19 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, 17 (89,4%) eram reatores, e 2 (10,6%) não reatores. Entre os 5 que apresentavam a forma mucosa, 1 (20%) era reator, e 4 (80%) não reatores. Foi observada diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,001$).

No período de um ano pós-tratamento, 15 (11,4%) pacientes realizaram o exame de ELISA; destes, 12 (80%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 3 (20%) a forma mucosa. Dos 12 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, 5 (41,6%) eram reatores, e 7 (58,4%) não reatores. Entre os 3 que apresentavam a forma mucosa, 1 (33,3%) era reator, e 2 (66,7%) não reatores. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,79$).

No período de dois anos pós-tratamento, apenas 9 (6,8%) pacientes realizaram o exame de ELISA; destes, 6 (66,7%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 3 (33,3%) a forma mucosa. Dos 6 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, 5 (83,3%) eram reatores, e 1 (16,7%) não reator. Entre os 3 que apresentavam a forma mucosa, 1 (33,3%) era reator, e 2 (66,7%) não reatores. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,13$).

Imunofluorescência Indireta:

Dos 132 pacientes do estudo, 74 (56,1%) realizaram o exame de IFI pré-tratamento; destes, 63 (85,1%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 11 (14,9%) a forma mucosa. Dos 63 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, 32 (50,7%) eram reatores, e 31 (49,3%) não reatores. Entre os 11 que apresentavam a forma mucosa, 7 (63,6%) eram reatores, e 4 (36,4%) não reatores. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,43$).

Ao final do tratamento, 38 (28,8%) pacientes realizaram o exame de IFI; destes, 31 (81,5%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 7 (18,5%) a forma mucosa. Dos 31 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, 13 (41,9%) eram reatores, e 18

(58,1%) não reatores. Entre os 7 que apresentavam a forma mucosa, 1 (14,3%) era reator, e 6 (85,7%) não reatores. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,17$).

No período de um ano pós-tratamento, 30 (22,7%) pacientes realizaram o exame de IFI; destes, 21 (70%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 9 (30%) a forma mucosa. Dos 21 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, 5 (23,9%) eram reatores, e 16 (76,1%) não reatores. Entre os 9 que apresentavam a forma mucosa, 1 (11,2%) era reator, e 8 (88,8%) não reatores. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,43$).

No período de dois anos pós-tratamento, apenas 22 (16,7%) pacientes realizaram o exame de IFI; destes, 18 (81,8%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 4 (18,2%) a forma mucosa. Dos 18 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, 6 (33,3%) eram reatores, e 12 (66,7%) não reatores. Entre os 4 que apresentavam a forma mucosa, todos (100%) eram não reatores. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,18$).

Histopatologia:

Dos 132 pacientes do estudo, 71 (53,8%) foram submetidos a biópsia nasal; destes, 52 (73,2%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 19 (26,8%) a forma mucosa. Dos 52 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: processo inflamatório crônico granulomatoso sem amastigota - 24 pacientes (46,1%); outros resultados sem amastigota - 8 pacientes (15,3%); processo inflamatório crônico granulomatoso com amastigota - 6 pacientes (11,5%), processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico sem amastigota - 6 pacientes (11,5%), processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico com amastigota - 4 pacientes (7,6%); processo inflamatório crônico misto com amastigota - 2 pacientes (3,8%); e processo inflamatório crônico misto sem amastigota - 2 pacientes (3,8%).

Dos 19 pacientes que apresentavam a forma mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: processo inflamatório crônico granulomatoso sem amastigota - 6 pacientes (31,5%); processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico sem amastigota - 5 pacientes (26,3%), processo inflamatório crônico granulomatoso com amastigota - 3 pacientes (15,7%), processo inflamatório crônico misto sem amastigota - 2

pacientes (10,5%).outros resultados sem amastigota - 2 pacientes (10,5%); e processo inflamatório crônico misto com amastigota - 1 paciente (5,2%).

A presença de amastigotas foi observada em 22,5% dos pacientes submetidos a biópsia nasal.

Dos 132 pacientes do estudo, 22 (16,7%) foram submetidos a biópsia de orofaringe; destes, 18 (81,8%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 4 (18,2%) a forma mucosa. Dos 18 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: processo inflamatório crônico granulomatoso sem amastigota - 6 pacientes (33,3%); processo inflamatório crônico granulomatoso com amastigota - 4 pacientes (22,2%), processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico com amastigota - 3 pacientes (16,6%), processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico sem amastigota - 2 pacientes (11,1%); processo inflamatório crônico misto com amastigota - 1 paciente (5,5%); processo inflamatório crônico misto sem amastigota - 1 paciente (5,5%); e outros resultados sem amastigota - 1 paciente (5,5%).

Dos 4 pacientes que apresentavam a forma mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: processo inflamatório crônico granulomatoso com amastigota - 2 pacientes (50%); processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico com amastigota - 1 paciente (25%), processo inflamatório crônico granulomatoso sem amastigota - 1 paciente (25%).

A presença de amastigotas foi observada em 50% dos pacientes submetidos a biópsia de orofaringe.

Dos 132 pacientes do estudo, 4 (3%) foram submetidos a biópsia de laringe; destes, 2 (50%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 2 (50%) a forma mucosa. Dos 2 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: processo inflamatório crônico granulomatoso sem amastigota - 1 paciente (50%); e processo inflamatório crônico misto sem amastigota - 1 paciente (50%).

Dos 2 pacientes que apresentavam a forma mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: processo inflamatório crônico granulomatoso com amastigota - 1 paciente (50%); e processo inflamatório crônico granulomatoso sem amastigota - 1 paciente (50%).

A presença de amastigotas foi observada em 25% dos pacientes submetidos a biópsia de laringe.

Dos 59 pacientes do estudo que apresentavam lesões cutâneas ativas, 43 (72,8%) foram submetidos a biópsia desta lesão, onde observamos, como resultado, em ordem de frequência: processo inflamatório crônico granulomatoso com amastigota - 14 pacientes (32,6%); processo inflamatório crônico granulomatoso sem amastigota - 13 pacientes (30,2%); processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico com amastigota - 10 pacientes (23,3%); processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico sem amastigota - 2 pacientes (4,7%); processo inflamatório crônico misto com amastigota - 2 pacientes (4,7%); resultados diversos com amastigota - 1 paciente (2,3%); resultados diversos sem amastigota - 1 paciente (2,3%).

A presença de amastigotas foi observada em 62,7% dos pacientes com lesões cutâneas ativas.

Dos 58 pacientes do estudo que apresentavam cicatriz de lesão sugestiva de LTA, 4 (3%) foram submetidos a biópsia desta cicatriz, na qual observamos, como resultado, em ordem de frequência: processo inflamatório crônico granulomatoso sem amastigota - 1 paciente (25%); processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico com amastigota - 1 paciente (25%); processo inflamatório crônico mononuclear inespecífico sem amastigota - 1 paciente (25%); resultados diversos sem amastigota - 1 paciente (25%).

A presença de amastigotas foi observada em 25% dos pacientes submetidos a biópsia de cicatriz.

Cultura:

Dos 71 pacientes submetidos a biópsia nasal, foram realizadas culturas em 27 (38%); destes, 21 (77,7%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 6 (22,3%) a forma mucosa. Dos 21 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: cultura positiva - 11 pacientes (52,3%); cultura negativa - 5 pacientes (23,8%); e cultura contaminada - 5 pacientes (23,8%).

Dos 6 pacientes que apresentavam a forma mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: cultura positiva - 4 pacientes (66,6%); e cultura negativa - 2 pacientes (33,4%).

Cultura positiva foi observada em 55,5% dos pacientes que realizaram este exame nas cavidades nasais.

Dos 22 pacientes submetidos a biópsia de orofaringe, foram realizadas culturas em 8 (36,3%); destes, 6 (75%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 2 (25%) a forma mucosa. Dos 6 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: cultura positiva - 2 pacientes (33,4%); cultura negativa - 2 pacientes (33,3%); e cultura contaminada - 2 pacientes (33,3%).

Dos 2 pacientes que apresentavam a forma mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: cultura positiva - 1 paciente (50%); e cultura negativa por contaminação - 1 paciente (50%).

Cultura positiva foi observada em 37,5% dos pacientes que realizaram este exame na orofaringe.

Dos 4 pacientes submetidos a biópsia de laringe, foi realizada cultura em 1 (25%), o qual apresentou resultado negativo, sendo o mesmo portador da forma mucosa.

Dos 43 pacientes submetidos a biópsia de lesão cutânea, foram realizadas culturas em 21 (48,8%). Destes, 12 (57,1%) apresentaram resultado positivo, 7 (33,3%) resultado negativo, e 2 (9,5%) cultura negativa por contaminação.

Cultura positiva foi observada em 57,1% dos pacientes submetidos a este exame nas lesões cutâneas ativas.

Dos 4 pacientes submetidos a biópsia de cicatriz, foi realizada cultura em 1 (25%), o qual apresentou resultado positivo.

"Imprint":

Dos 71 pacientes submetidos a biópsia nasal, foi realizado "imprint" em 7 (9,8%); destes, 6 (85,7%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa, e 1 (14,3%) a forma mucosa.

Dos 6 pacientes que apresentavam a forma cutâneo-mucosa, observamos, como resultado, em ordem de frequência: "imprint" negativo - 4 pacientes (66,7%); "imprint" positivo - 2 pacientes (33,3%).

O único paciente portador de forma mucosa no qual foi realizado "imprint" de tecido nasal, apresentou resultado negativo.

Dos 22 pacientes submetidos a biópsia de orofaringe, foi realizado "imprint" em 2 (9%); todos (100%) apresentavam a forma cutâneo-mucosa. Observamos, como resultado, em ordem de frequência: "imprint" positivo - 1 paciente (50%); e "imprint" negativo - 1 paciente (50%).

Não foi realizado "imprint" em nenhum dos pacientes submetidos a biópsia de laringe.

Dos 43 pacientes submetidos a biópsia de lesão cutânea, foi realizado "imprint" em 23 (53,5%). Destes, 17 (73,9%) foram negativos e 6 (26,1%) foram positivos.

Não foi realizado "imprint" em nenhum dos pacientes submetidos a biópsia de cicatriz.

5.4. Dados Terapêuticos:

Dos 132 pacientes do estudo, 116 (87,9%) eram virgens de tratamento e 16 (12,1%) já haviam sido submetidos a algum tipo de tratamento anterior para LTA à época do seu primeiro atendimento no IPEC. Destes 16 pacientes, 12 (75%) foram previamente tratados com antimoniato de meglumina, 3 (18,8%) desconheciam ou não lembravam o nome do medicamento já utilizado, e 1 (6,2%) foi tratado com anfotericina B.

Em apenas 1 dos pacientes tratados com antimoniato de meglumina foi possível determinar a dose utilizada no tratamento prévio (dose baixa - 5 mg/kg/dia); os outros pacientes relataram uso de uma injeção da medicação por dia, sendo que um destes pacientes relatou uso de uma injeção de 12/12 horas.

Do total de 16 pacientes submetidos a tratamento prévio para LTA, 6 (37,5%) eram portadores da forma mucosa isolada, 5 (31,2%) das formas cutâneo-mucosas e 5 (31,2%) da forma cutânea.

Primeiro tratamento no IPEC:

Dos 132 pacientes do estudo, 128 (97%) foram submetidos a um tratamento inicial no IPEC. Os quatro pacientes que tiveram diagnóstico de leishmaniose mucosa realizado no IPEC, porém não iniciaram tratamento no mesmo, não o fizeram por motivo de realização de tratamento na sua cidade de origem (2 pacientes), falecimento (1 paciente) e não prosseguimento no acompanhamento (1 paciente). Em 127 (99,2%), foi utilizado o antimoniato de meglumina, e em apenas 1 (0,8%) foi utilizada a anfotericina B. Dos 127 pacientes nos quais foi iniciado o tratamento com antimoniato de meglumina, 110 (86,6%) utilizaram a dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia, enquanto 17 (13,3%) utilizaram doses iguais ou maiores que 10 mg Sb⁵⁺/kg/dia. Dos 110 pacientes nos quais foi utilizada a dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia, 79 (71,8%) utilizaram o esquema contínuo de tratamento, e 31 (28,2%) o

esquema em séries. Dos 17 pacientes nos quais foram utilizadas doses iguais ou maiores que 10 mg Sb⁵⁺/kg/dia, 14 (82,3%) utilizaram o esquema contínuo de tratamento, e 3 (17,6%) o esquema em séries.

O total de doses de antimoniato de meglumina utilizados neste tratamento inicial do IPEC em 127 pacientes variou de 3 a 113, com média de 37,26 doses e mediana de 30 doses (DP= 17,20). O tempo, em dias, de duração do tratamento com antimoniato de meglumina, nestes 127 pacientes, variou de 4 a 133, com média de 47,62 dias e mediana de 37 dias (DP= 26,72). A variação entre total de doses e duração, em dias, do tratamento ocorreu em virtude de alguns pacientes terem realizado seu tratamento de modo irregular, havendo, portanto, intervalo de dias entre as doses.

A dose total de anfotericina B utilizada em apenas 1 paciente, neste tratamento inicial do IPEC, foi de 540 mg, e o tempo de duração do seu tratamento foi de 26 dias. Este paciente já havia sido previamente tratado (antes de iniciar seu tratamento no IPEC), 2 anos antes, com 174 injeções de antimoniato de meglumina.

Dos 110 pacientes submetidos ao tratamento inicial do IPEC com antimoniato de meglumina na dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia, 63 (57,3%) realizaram o tratamento com regularidade, e 47 (42,7%) realizaram o tratamento de modo irregular. Dos 17 pacientes submetidos ao tratamento com doses iguais ou maiores que 10 mg Sb⁵⁺/kg/dia, 13 (76,5%) realizaram o tratamento com regularidade, e 4 (23,5%) de modo irregular. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p= 0,154$).

O único paciente tratado com anfotericina B, neste tratamento inicial do IPEC, realizou o tratamento de modo regular.

Dos 127 pacientes submetidos ao tratamento inicial do IPEC com antimoniato de meglumina, 115 (90,5%) concluíram o tratamento, e 12 (9,5%) não o concluíram. Os motivos de não conclusão do tratamento nestes 12 pacientes foram devidos a: abandono de tratamento - 6 pacientes (50%); presença de eventos adversos - 5 pacientes (41,7%); e outros - 1 paciente (8,3%).

O único paciente tratado com anfotericina B concluiu o seu tratamento.

Dos 115 pacientes submetidos ao tratamento inicial do IPEC com antimoniato de meglumina, 102 (88,6%) obtiveram resposta favorável, 11 (9,8%) resposta desfavorável, e 2 (1,7%) não puderam ser avaliados em virtude de abandono de acompanhamento.

O único paciente tratado com anfotericina B obteve resposta terapêutica imediata favorável.

Quanto à presença de eventos adversos ao tratamento inicial com antimoniato de meglumina nos 125 pacientes submetidos ao mesmo que puderam ser avaliados quanto a esta variável, 93 (74,4%) realizaram o esquema contínuo de tratamento, e 32 (25,6%) o esquema em séries. Dos 93 pacientes que foram submetidos ao esquema contínuo de tratamento, observamos, como resultado, em ordem de frequência: ausência de eventos adversos - 29 pacientes (31,1%); presença de eventos adversos clínicos e laboratoriais - 28 pacientes (30,1%); presença de eventos adversos clínicos - 19 pacientes (20,4%), presença de eventos adversos laboratoriais - 17 pacientes (17,8%).

Dos 32 pacientes que foram submetidos ao esquema em séries de tratamento, observamos, como resultado, em ordem de frequência: presença de eventos adversos clínicos e laboratoriais - 13 pacientes (40,6%); presença de eventos adversos clínicos - 8 pacientes (25%); presença de eventos adversos laboratoriais - 7 pacientes (21,8%), ausência de eventos adversos - 4 pacientes (12,5%).

Quanto à frequência de eventos adversos clínicos nos 68 pacientes que os apresentaram ao serem submetidos ao tratamento inicial com antimoniato de meglumina, observamos: eventos adversos gerais - 59 pacientes (86,7%); eventos adversos locais - 12 pacientes (17,6%); eventos adversos alérgicos - 7 pacientes (10,2%); outros eventos adversos - 5 pacientes (7,3%); farmacodermia - 4 pacientes (5,8%); eventos adversos respiratórios - 3 pacientes (4,4%); eventos adversos cardiovasculares - 2 pacientes (2,9%); e eventos adversos renais - 1 paciente (1,4%).

Quanto à frequência de eventos adversos laboratoriais nos 65 pacientes que os apresentaram ao serem submetidos ao tratamento inicial com antimoniato de meglumina, observamos: aumento de creatinina - 22 pacientes (33,8%); alterações eletrocardiográficas - 20 pacientes (30,7%); aumento de uréia - 16 pacientes (24,3%); aumento de TGO/AST - 16 pacientes (24,3%); aumento de lipase - 12 pacientes (18,4%); aumento de fosfatase alcalina - 11 pacientes (16,8%); aumento de TGP/ALT - 10 pacientes (15,3%); hiperglicemia - 9 pacientes (13,8%); diminuição da hemoglobina - 8 pacientes (12,3%); aumento de amilase - 7 pacientes (10,7%); plaquetopenia - 5 pacientes (7,6%); hipercolesterolemia - 5 pacientes (7,6%); hipoglicemia - 3 pacientes (4,3%); e hipopotassemia - 2 pacientes (3,07%).

Quanto à presença de eventos adversos ao tratamento inicial com anfotericina B no único paciente submetido ao mesmo, este apresentou eventos adversos clínicos (gerais) e laboratoriais (diminuição da hemoglobina, aumento de creatinina, hipopotassemia e alterações eletrocardiográficas).

Dos 127 pacientes submetidos ao tratamento inicial do IPEC, apenas 5 (3,9%) tiveram que ter seu tratamento interrompido pela presença de eventos adversos. Destes pacientes, 4 (80%) haviam sido tratados com antimoniato de meglumina em dose baixa e 1 (20%) com dose alta. Dois pacientes (40%) apresentaram somente eventos adversos clínicos gerais intensos; 2 pacientes (40%) apresentaram eventos adversos clínicos e laboratoriais intensos, inclusive com alterações eletrocardiográficas importantes, sendo mais acentuadas no paciente que fez uso de dose alta; e 1 paciente (20%) apresentou eventos adversos clínicos leves, porém com alterações eletrocardiográficas importantes. Todos os pacientes que tiveram seus tratamentos interrompidos por presença de eventos adversos não foram submetidos a nenhum outro re-tratamento.

Todos os outros pacientes que apresentaram eventos adversos neste primeiro tratamento no IPEC, apresentaram-nos de intensidade leve e transitória, não havendo necessidade de interrupção do tratamento.

Primeiro re-tratamento:

Dos 125 pacientes submetidos ao tratamento inicial do IPEC, 24 (19,2%) tiveram indicação de re-tratamento pelos seguintes motivos: recidiva - 13 pacientes (54,2%); falha terapêutica - 9 pacientes (37,5%); e abandono de tratamento - 2 pacientes (8,3%). Dos 22 pacientes que apresentaram recidiva ou falha terapêutica após o primeiro tratamento no IPEC, todos haviam sido tratados com antimoniato de meglumina, sendo este tratamento realizado com dose baixa (5 mg Sb^{5+} /kg/dia) em 21 (95,4%) destes pacientes, e apenas 1 (4,6%) tratado com dose alta. Proporcionalmente, dos 110 pacientes que realizaram o primeiro tratamento com dose baixa de antimoniato de meglumina, 21 (19%) recidivaram ou apresentaram falha terapêutica; e dos 17 que realizaram este tratamento com dose alta, apenas 1 (5,8%) recidivou.

Dos 24 pacientes com indicação de re-tratamento, 23 foram submetidos ao mesmo. Um paciente não prosseguiu no acompanhamento. Destes, 19 (82,6%) foram tratados com antimoniato de meglumina e 4 (17,4%) com anfotericina B. Dos 19 pacientes tratados com

antimoniato de meglumina, 16 (84,2%) utilizaram a dose de 5 mg Sb^{5+} /kg/dia e 3 (15,8%) dose igual ou maior que 10 mg Sb^{5+} /kg/dia. Dos 16 pacientes nos quais foi utilizada a dose de 5 mg Sb^{5+} /kg/dia, 9 (56,2%) utilizaram o esquema contínuo de tratamento, e 7 (43,8%) o esquema em séries. Dos 3 pacientes nos quais foram utilizadas doses iguais ou maiores que 10 mg Sb^{5+} /kg/dia, 2 (66,6%) utilizaram o esquema contínuo de tratamento, e 1 (33,3%) o esquema em séries.

Dos 23 pacientes submetidos ao primeiro re-tratamento no IPEC, 8 (34,4%) foram submetidos ao mesmo tratamento inicial; 8 (34,4%) tiveram seu esquema de tratamento modificado, porém utilizando a mesma dose do antimoniato de meglumina; 4 (17,3%) foram tratados com anfotericina B; 2 (8,6%) foram tratados com dose mais alta de antimoniato de meglumina, porém mantendo o mesmo esquema de tratamento; e 1 paciente (4,3%) foi tratado com dose e esquema diferentes do tratamento inicial.

O total de doses de antimoniato de meglumina utilizado neste primeiro re-tratamento do IPEC variou de 10 a 75, com média de 30,1 doses. O tempo, em dias, de duração deste tratamento, nestes 19 pacientes, variou de 10 a 151, com média de 46,1 dias.

A dose total de anfotericina B utilizada em 4 pacientes variou de 500 a 3500 mg, com média de 1615,50 mg. O tempo, em dias, de duração deste re-tratamento com anfotericina B variou de 12 a 173, com média de 109,25 dias.

Dos 16 pacientes que realizaram o primeiro re-tratamento com antimoniato de meglumina, utilizando a dose de 5 mg Sb^{5+} /kg/dia, 11 (68,7%) realizaram o tratamento com regularidade, e 5 (31,3%) realizaram o tratamento de modo irregular, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os 3 pacientes que realizaram o tratamento com antimoniato de meglumina nas doses maiores ou iguais a 10 mg Sb^{5+} /kg/dia, o fizeram de modo regular. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,26$).

Dos 4 pacientes tratados com anfotericina B, 3 (75%) realizaram o tratamento de modo regular, e 1 (25%) de modo irregular.

Todos os pacientes submetidos ao primeiro re-tratamento com antimoniato de meglumina e anfotericina B concluíram o mesmo.

Dos 19 pacientes que realizaram o primeiro re-tratamento com antimoniato de meglumina, 16 (84,2%) obtiveram resposta terapêutica imediata favorável, e 3 (15,8%) resposta desfavorável. Dentre os que obtiveram resposta favorável (ou seja, melhora do

aspecto das lesões iniciais, com progressão para cura), 13 (81,2%) foram tratados com dose baixa de antimoniato de meglumina, e 3 (19,8%) com dose alta do mesmo. Todos os pacientes que obtiveram resposta desfavorável foram tratados com dose baixa desta medicação.

Dos 4 pacientes que realizaram o primeiro re-tratamento com anfotericina B, todos (100%) obtiveram resposta terapêutica imediata favorável.

Quanto à presença de eventos adversos ao primeiro re-tratamento com antimoniato de meglumina nos 19 pacientes submetidos ao mesmo e que puderam ser avaliados quanto a esta variável, 11 (57,8%) realizaram o esquema contínuo de tratamento, e 8 (42,2%) o esquema em séries. Dos 11 pacientes que foram submetidos ao esquema contínuo de tratamento, observamos, como resultado, em ordem de frequência: ausência de eventos adversos - 7 pacientes (63,6%); presença de eventos adversos laboratoriais - 2 pacientes (18,1%); presença de eventos adversos clínicos - 1 paciente (9%), presença de eventos adversos clínicos e laboratoriais - 1 paciente (9%).

Dos 8 pacientes que foram submetidos ao esquema em séries de tratamento, observamos, como resultado, em ordem de frequência: presença de eventos adversos clínicos - 3 pacientes (37,5%); ausência de eventos adversos - 2 pacientes (25%); presença de eventos adversos laboratoriais - 2 pacientes (25%), presença de eventos adversos clínicos e laboratoriais - 1 paciente (12,5%).

Quanto à frequência de eventos adversos clínicos nos 6 pacientes que os apresentaram ao serem submetidos ao primeiro re-tratamento com antimoniato de meglumina, observamos: eventos adversos gerais - 6 pacientes (100%); alergia - 1 paciente (16,6%); reação local - 1 paciente (16,6%).

Quanto à frequência de eventos adversos laboratoriais nos 6 pacientes que os apresentaram ao serem submetidos ao primeiro re-tratamento com antimoniato de meglumina, observamos: aumento de creatinina - 3 pacientes (50%); hiperglicemia - 3 pacientes (50%); aumento de uréia - 2 pacientes (33,3%); aumento de fosfatase alcalina - 2 pacientes (33,3%); aumento de lipase - 2 pacientes (33,3%); alterações eletrocardiográficas - 2 pacientes (33,3%); plaquetopenia - 1 paciente (16,6%); aumento de TGP/ALT - 1 paciente (16,6%); e hipopotassemia - 1 paciente (16,6%).

Quanto à presença de eventos adversos ao primeiro re-tratamento com anfotericina B nos 4 pacientes submetidos ao mesmo, 2 (50%) apresentaram somente eventos adversos

laboratoriais, 1 (25%) apresentou eventos adversos clínico (geral) e laboratorial (hipopotassemia), e 1 (25%) não apresentou nenhum evento adverso.

Quanto à frequência de eventos adversos laboratoriais nos 3 pacientes que os apresentaram ao serem submetidos ao primeiro re-tratamento com anfotericina B, observamos: aumento de creatinina - 2 pacientes (33,3%); aumento de uréia - 1 paciente (16,6%); aumento de fosfatase alcalina - 1 paciente (16,6%); e hipopotassemia - 1 paciente (16,6%).

Segundo re-tratamento:

Dos 23 pacientes submetidos ao primeiro re-tratamento do IPEC, 11 (47,8%) tiveram indicação de um segundo re-tratamento pelos seguintes motivos: recidiva - 6 pacientes (54,5%) e falha terapêutica - 5 pacientes (45,5%). Destes 11 pacientes que apresentaram recidiva ou falha terapêutica após o primeiro re-tratamento no IPEC, 9 (81,8%) haviam sido tratados com dose baixa de antimoniato de meglumina, 1 (9%) com dose alta desta medicação, e 1 (9%) com anfotericina B. Um total de 6 pacientes (54,5%) foram submetidos ao segundo re-tratamento com antimoniato de meglumina, e 5 (45,5%) com anfotericina B. Dos 6 pacientes tratados com antimoniato de meglumina, 5 (83,3%) utilizaram a dose de 5 mg $Sb^{5+}/kg/dia$, e 1 (16,7%) a dose de 10 mg $Sb^{5+}/kg/dia$. Dos 5 pacientes que utilizaram a dose de 5 mg $Sb^{5+}/kg/dia$, 4 (80%) realizaram o esquema contínuo de tratamento, e 1 (20%) o esquema em séries. O único paciente que utilizou o antimoniato de meglumina na dose de 10 mg $Sb^{5+}/kg/dia$ realizou o esquema contínuo de tratamento.

Dos 11 pacientes submetidos ao segundo re-tratamento no IPEC, 4 (36,3%) foram submetidos ao mesmo primeiro re-tratamento; 4 (36,3%) foram tratados com anfotericina B; e 3 (27,2%) tiveram seu esquema de tratamento modificado, porém utilizando a mesma dose do antimoniato de meglumina.

O total de doses de antimoniato de meglumina utilizadas neste segundo re-tratamento do IPEC, nestes 6 pacientes, variou de 9 a 47, com média de 20,1 doses. O tempo, em dias, de duração deste tratamento, variou de 10 a 98, com média de 29,3 dias.

A dose total de anfotericina B utilizada neste segundo re-tratamento do IPEC, nestes 5 pacientes, variou de 600 a 1500 mg, com média de 1089 mg. O tempo, em dias, de duração deste tratamento variou de 8 a 107, com média de 54 dias.

Dos 5 pacientes que realizaram o segundo re-tratamento com antimoniato de meglumina, na dose de 5 mg Sb^{5+} /kg/dia, 3 (60%) realizaram o tratamento com regularidade, e 2 (40%) de modo irregular. O único paciente que realizou o segundo re-tratamento com antimoniato de meglumina na dose de 10 mg Sb^{5+} /kg/dia o fez de modo regular. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,50$).

Dos 5 pacientes que realizaram o segundo re-tratamento com anfotericina B, todos o fizeram de modo regular.

Todos os pacientes submetidos ao segundo re-tratamento com antimoniato de meglumina e anfotericina B concluíram o mesmo.

Dos 6 pacientes que realizaram o segundo re-tratamento com antimoniato de meglumina, todos (100%) obtiveram resposta terapêutica imediata favorável.

Dos 5 pacientes que realizaram o segundo re-tratamento com anfotericina B, 4 (80%) obtiveram resposta terapêutica imediata favorável, e 1 (20%) resposta desfavorável.

Quanto à presença de eventos adversos ao segundo re-tratamento com antimoniato de meglumina nos 6 pacientes submetidos ao mesmo, 5 (83,3%) realizaram o esquema contínuo de tratamento, e 1 (16,7%) o esquema em séries. Dos 5 pacientes que foram submetidos ao esquema contínuo de tratamento, observamos, como resultado, em ordem de frequência: presença de eventos adversos laboratoriais - 3 pacientes (60%); ausência de eventos adversos - 1 paciente (20%), presença de eventos adversos clínicos - 1 paciente (20%).

Com relação ao único paciente que foi submetido ao esquema em séries de tratamento, este apresentou somente eventos adversos laboratoriais.

Quanto à presença de eventos adversos no segundo re-tratamento com anfotericina B nos 5 pacientes submetidos ao mesmo, 3 (60%) apresentaram eventos adversos clínicos e laboratoriais, e 2 (40%) apresentaram somente eventos adversos laboratoriais.

Com relação à frequência de eventos adversos clínicos nos 3 pacientes que os apresentaram no segundo re-tratamento com anfotericina B, observamos: eventos adversos gerais - 3 pacientes (100%); e reação local - 1 paciente (33,3%).

Com relação à frequência de eventos adversos laboratoriais nos 5 pacientes que os apresentaram no segundo re-tratamento com anfotericina B, observamos: aumento de uréia - 5 pacientes (100%); aumento de creatinina - 5 pacientes (100%); diminuição da hemoglobina - 1 paciente (20%); hipoglicemia - 1 paciente (20%); hiperglicemia - 1

paciente (20%); aumento de TGP/ALT - 1 paciente (20%); aumento de fosfatase alcalina - 1 paciente (20%); aumento de lipase - 1 paciente (20%); e hipopotassemia - 1 paciente (20%).

Terceiro re-tratamento:

Dos 11 pacientes submetidos ao segundo re-tratamento do IPEC, 1 (8,2%) teve indicação de um terceiro re-tratamento por falha terapêutica. Este paciente havia sido tratado com anfotericina B no seu segundo re-tratamento e foi re-tratado, pela terceira vez, com antimoniato de meglumina, na dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia, tendo realizado o tratamento em séries, com 30 doses, e duração de 62 dias, de modo regular. O referido paciente concluiu o seu tratamento, tendo apresentado resposta terapêutica imediata favorável.

O único paciente submetido ao terceiro re-tratamento não apresentou nenhum evento adverso ao uso desta medicação.

5.5. Dados Evolutivos:

O tempo, em dias, de cicatrização das lesões dos 125 pacientes submetidos ao tratamento inicial com antimoniato de meglumina variou de 10 a 361, com média de 107,6 dias.

O tempo de cicatrização das lesões do único paciente que fez uso de anfotericina B, neste tratamento inicial do IPEC, foi de 71 dias.

O tempo, em dias, de cicatrização das lesões dos 19 pacientes submetidos ao primeiro re-tratamento com antimoniato de meglumina variou de 21 a 174, com média de 94,53 dias.

O tempo de cicatrização das lesões dos 4 pacientes submetidos ao primeiro re-tratamento com anfotericina B variou de 55 a 339, com média de 175,5 dias.

O tempo, em dias, de cicatrização das lesões dos 6 pacientes submetidos ao segundo re-tratamento com antimoniato de meglumina variou de 22 a 118, com média de 63,2 dias.

O tempo de cicatrização das lesões dos 5 pacientes submetidos ao segundo re-tratamento com anfotericina B variou de 8 a 147, com média de 77,5 dias.

O tempo de cicatrização das lesões do único paciente submetido ao terceiro re-tratamento, com antimoniato de meglumina, foi de 360 dias.

Dos 132 pacientes do estudo, 80 (60,6%) mantinham-se curados na reavaliação de um ano após o último tratamento, enquanto 52 (39,4%) não prosseguiram no acompanhamento. Na reavaliação de dois anos após o último tratamento, 64 (48,5%) mantinham a cura, enquanto 68 (51,5%) não prosseguiram no acompanhamento.

Quanto à presença de seqüelas, dos 122 pacientes que apresentaram comprometimento das cavidades nasais, observamos:

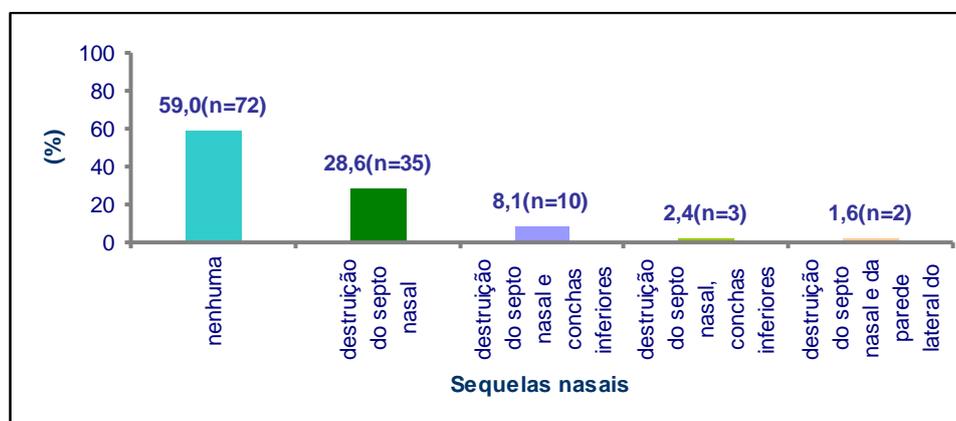


Gráfico 20 (distribuição da frequência de seqüelas nasais):

Dos 50 pacientes que apresentaram seqüelas nasais após o último tratamento, 24 (48%) apresentavam mais de 5 anos de evolução da doença; 21 (42%) realizaram seus tratamentos de modo irregular; e 9 (18%) tiveram que ser submetidos a mais de um tratamento por recidiva ou falha terapêutica.

Quanto à presença de seqüelas, dos 54 pacientes que apresentaram comprometimento de orofaringe, observamos a distribuição descrita conforme gráfico 21.

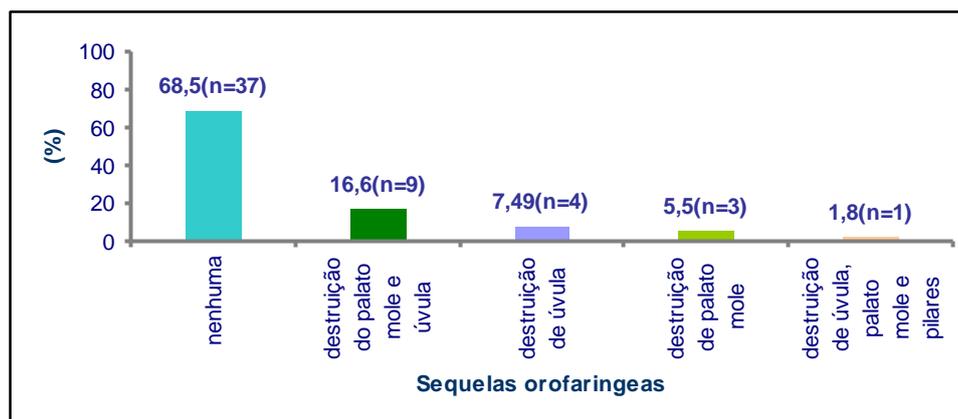


Gráfico 21 (distribuição da frequência de sequelas orofaríngeas):

Dos 17 pacientes que apresentaram seqüelas orofaríngeas após o último tratamento, 9 (52,9%) apresentavam mais de 5 anos de evolução da doença; 4 (23,5%) realizaram seus tratamentos de modo irregular; e 1 (5,8%) teve que ser submetido a mais de um tratamento por falha terapêutica.

Quanto à presença de seqüelas, dos 48 pacientes que apresentaram comprometimento de laringe, observamos a distribuição descrita conforme gráfico 22.

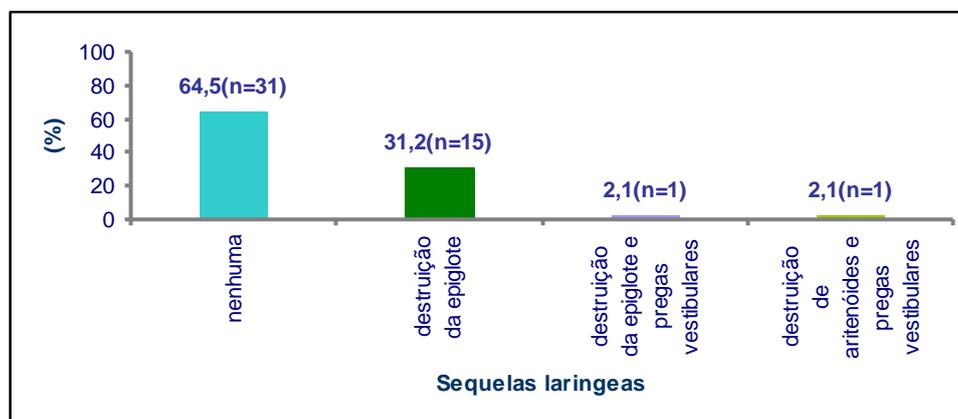


Gráfico 22 (distribuição da frequência de sequelas laríngeas):

Dos 17 pacientes que apresentaram seqüelas laríngeas após o último tratamento, 8 (47%) apresentavam mais de 5 anos de evolução da doença; 6 (35,2%) realizaram seus tratamentos de modo irregular; e 2 (11,7%) tiveram que ser submetidos a mais de um tratamento por falha terapêutica.

6 DISCUSSÃO:

O estudo da forma mucosa de LTA apresenta, ainda, diversas limitações, considerando-se a necessidade de pessoal e instrumental especializados para avaliação e diagnóstico precoces do comprometimento mucoso das cavidades nasais, laringe e orofaringe, com instituição de terapêutica adequada, prevenindo as seqüelas.

O IPEC destaca-se, como Centro de Referência, no atendimento, diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos de LTA, especialmente procedentes de áreas endêmicas do Estado do Rio de Janeiro. Nos anos de 1989 a 2004, abrangendo um período de dezesseis anos, foram atendidos, no IPEC, 1667 pacientes com diagnóstico de LTA. Destes, 148 apresentaram forma mucosa, confirmando sua presença no contexto de atenção a esta doença infecciosa no Estado.

Na nossa casuística, aplicando-se os critérios de exclusão, as formas mucosas ocorreram em 7,9% do total de pacientes de LTA atendidos no período do estudo; freqüência esta maior que a comumente relatada na literatura, onde a forma mucosa normalmente aparece como sendo de ocorrência rara, surgindo em menos de 5% dos casos de LTA (Diamantopoulos et al., 2006; Oliveira et al., 2005; Singh, 2004; Van Damme et al., 2004; Oliveira-Neto et al., 2000). A maior freqüência de formas mucosas observadas no nosso estudo provavelmente reflete a procura pelo serviço de referência em LTA e de Otorrinolaringologia de Doenças Infecciosas na Fiocruz.

No estudo de Ahluwalia sobre leishmaniose mucocutânea entre viajantes das Américas Central e do Sul (Ahluwalia et al., 2004), a forma mucosa foi estimada entre 5 e 20% dos casos de LTA em pacientes não tratados residentes em áreas endêmicas de leishmaniose.

Comparado com estudo semelhante, realizado por Passos e colaboradores (2001), analisando a casuística de LTA de 7 anos (1989 a 1995), do Centro de Pesquisas René Rachou – FIOCRUZ, Belo Horizonte, verificamos que o número de casos ora estudado é 5 vezes maior, num período de tempo 2 vezes maior. Porém, a proporção de casos mucosos, comparando-se com o total de casos de LTA, foi semelhante nas duas casuísticas, sendo de aproximadamente 6,5% no trabalho citado (25 casos mucosos em 383 total de casos) e de 7,9% no presente (132 casos mucosos em 1667 total de casos).

Comparando com outro estudo, realizado por Mattos (1992), ao analisar a casuística de LTA de 5 anos (1987 a 1991), do Hospital Evandro Chagas (HEC) – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, verificamos que o número de casos é semelhante, proporcionalmente ao tempo.

Porém, a proporção de casos mucosos, comparando-se com o total de casos de LTA, é bastante diferente nas duas casuísticas, sendo de aproximadamente 20,8% no trabalho citado (56 casos mucosos em 269 total de casos) e de 7,9% no presente (132 casos mucosos em 1667 total de casos); a diversidade de amostras provavelmente reflete o perfil do presente estudo, que incluiu somente os casos com lesões mucosas diagnosticadas e acompanhadas evolutivamente por médico especialista em Otorrinolaringologia.

Ainda quando comparado a outras casuísticas hospitalares de LTA, como é o caso do estudo realizado por Marsden e colaboradores (1984) ao analisar a apresentação e a evolução inicial da LTA mucosa em Três Braços (Bahia - Brasil), o qual apresenta um número de 57 pacientes avaliados num período de 7 anos (1976 a 1983), o nosso estudo é constituído por um número expressivo de pacientes avaliados num período de tempo considerável (16 anos).

Contrariamente ao nosso estudo, muitas vezes a literatura cita os casos de leishmaniose mucosa como sendo de ocorrência rara, sendo freqüentemente apresentados como relato de único caso (Ahluwalia et al., 2004; Van Damme et al., 2004; Habibzadeh et al., 2005; Casolari et al., 2005; Di Lella et al., 2006; Diamantopoulos et al., 2006), ressaltando, mais uma vez, a importância do IPEC como Centro de Referência para os casos de LTA, onde são realizados os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos evolutivos destes pacientes.

Com relação ao sexo, nossos resultados foram concordantes com a literatura pesquisada, que ainda mostra predomínio do sexo masculino na forma mucosa de LTA. Machado-Coelho e colaboradores (2005) no seu estudo sobre fatores de risco para manifestação mucosa da LTA creditam este fato, em parte, aos hormônios sexuais masculinos, que podem influenciar o estabelecimento e o curso de algumas doenças parasitárias; a fatores comportamentais, fazendo com que os homens sejam mais expostos aos vetores em ambientes florestais; e, ainda, ao fato do homem relutar em procurar atendimento médico na fase inicial da doença, levando a uma infecção prolongada e exacerbação desta doença.

Na nossa casuística, houve predomínio do sexo masculino (68,2%) comparado ao feminino (31,8%), na proporção de cerca de 2 para 1, em concordância com o estudo, realizado por Marsden, ao analisar a apresentação e a evolução da forma mucosa de LTA, num período de 7 anos, em Três Braços (BA) – Universidade Nacional de Brasília (UnB)

(Marsden et al.,1984). Neste estudo, também houve predomínio do sexo masculino, em frequência um pouco maior que a por nós observada (77%).

Um outro estudo, realizado por Machado-Coelho, ao analisar fatores de risco para manifestação mucosa de leishmaniose cutânea, num período de 34 anos, em Caratinga (MG) – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Machado-Coelho et al., 2005), também mostra maior frequência de leishmaniose mucosa no sexo masculino (66,9%). Estes dados mostram que, apesar de homens, mulheres e crianças serem acometidos por esta infecção, ainda observa-se o predomínio do sexo masculino, embora sem correlação com atividade ocupacional.

No que diz respeito à faixa etária, a idade de pacientes com formas mucosas costuma ser maior que a dos pacientes com formas cutâneas, em concordância com o estudo de Machado-Coelho (2005). No nosso estudo, o fato de 80% dos pacientes com a forma mucosa isolada terem mais de 40 anos à época do seu primeiro atendimento no IPEC provavelmente reflete a presença de sintomatologia inespecífica que retarda a procura por atendimento médico especializado otorrinolaringológico.

Considerando a residência à época do primeiro atendimento no IPEC, observamos que a maioria dos pacientes provinha de área urbana, em concordância com estudo semelhante conduzido por Passos em Belo Horizonte, onde a maioria dos pacientes não provinha de área rural, e sim da região metropolitana daquele Estado (Passos et al., 2001). Além disso, metade dos pacientes residia em Municípios do Rio de Janeiro historicamente reconhecidos como sendo endêmicos para LTA, o que evidencia a importância da morbidade desta doença neste Estado na sua forma mucosa (Mattos, 1992).

Ainda à época do primeiro atendimento no IPEC, a maioria dos pacientes exercia ocupações diversas, não relacionadas com atividades reconhecidamente de risco para aquisição de LTA, também em concordância com o estudo conduzido por Passos e colaboradores (2001). Esta distribuição mostra a modificação da epidemiologia da doença, provavelmente causada pelas alterações ambientais provocadas pelo homem, facilitando a transmissão em áreas urbanas e peri-urbanas, dependente apenas da adaptação de vetores a este novo ambiente, e não relacionadas predominantemente à atividade ocupacional (Marzochi et al.,1994).

Na pesquisa da história epidemiológica, analisando os locais de residências anteriores, viagens e períodos de permanência em áreas endêmicas, associados ao aparecimento das

manifestações clínicas, nos pacientes nos quais pudemos obter estas informações, observamos que o provável local de aquisição da infecção foi a Região Sudeste em 86% dos casos, e do total de pacientes que provavelmente adquiriram a infecção na Região Sudeste, a grande maioria provinha do Rio de Janeiro; estes dados mostram a importância e a morbidade da presença de formas mucosas de LTA neste Estado, além da reconhecida importância do IPEC como Centro de Referência para esta doença no Estado do Rio de Janeiro. Dos pacientes que provavelmente adquiriram a infecção no município do Rio de Janeiro, 73,3% provinham de Campo Grande, Taquara, Bangu, Realengo e Senador Câmara, áreas historicamente conhecidas como de endemicidade para LTA (Mattos, 1992). Porém, para que de fato conheçamos a incidência de lesão mucosa no Rio de Janeiro, é necessário realizar conjuntamente estudo de campo, tipo coorte, a longo prazo. Apesar disso, é importante ressaltar que o diagnóstico epidemiológico deve ser priorizado buscando-se sempre definir se o paciente procede, ou não, de área endêmica.

Nos pacientes do estudo, nos quais foi possível obter informações quanto à atividade ocupacional à época provável da infecção, observamos, também, que a maioria exercia ocupações diversas, novamente evidenciando que a transmissão não estava relacionada predominantemente a atividades de risco para aquisição de LTA, como as realizadas em áreas rurais e de mata (Marzochi et al., 1994).

Quanto ao tempo de evolução das lesões mucosas, a média, em meses, apresentou-se maior que a das lesões cutâneas nas formas cutâneo-mucosas, 24 e 14 meses, respectivamente. Comparando com a forma cutânea, a forma mucosa é de difícil diagnóstico. O otorrinolaringologista deve basear-se nos achados clínicos e no reconhecimento das lesões, o que, atualmente, tornou-se mais acessível graças à endoscopia através de fibras ópticas rígida e/ou flexível, facilitando a observação de detalhes anátomo-clínicos, impossíveis de serem visualizados a olho nu com o instrumental habitualmente utilizado no exame otorrinolaringológico (ORL) convencional. A sintomatologia inespecífica associada à não realização do exame endoscópico de rotina na maioria dos serviços públicos de saúde, contribui para o retardo no diagnóstico dessas lesões mucosas, o qual deveria ser realizado, preferencialmente, por médico otorrinolaringologista, fazendo com que os pacientes, muitas vezes, já cheguem aos centros de referência apresentando seqüelas.

Com relação às formas clínicas, a grande maioria dos pacientes era portadora da forma cutâneo-mucosa, em concordância com os estudos conduzidos por Mattos (1992) e Moreira (Moreira, 1994) e, no nosso estudo, a forma cutâneo-mucosa mais prevalente foi a tardia, em concordância com o mesmo estudo conduzido por Mattos, porém, divergindo do estudo de Moreira, onde as formas tardia e concomitante tiveram igual prevalência.

Em nossa casuística, a grande maioria dos pacientes apresentava comprometimento das cavidades nasais, em concordância com a literatura consultada, que cita as cavidades nasais como o sítio mais comum de acometimento mucoso, estando comprometidas em 95,2% dos casos no estudo semelhante conduzido por Moreira (Moreira, 1994), e em 92% dos casos no estudo semelhante conduzido por Marsden (Marsden, 1984), havendo concordância com o nosso estudo nas proporções deste acometimento mucoso. Acredita-se que isso se deva ao fato das lesões mucosas iniciarem, de preferência, pelas cavidades nasais, comprometendo-as na quase totalidade dos pacientes (Moreira, 1994). O sintoma mais freqüente de acometimento mucoso das cavidades nasais foi a obstrução nasal. A ordem de freqüência dos sintomas mais comuns de comprometimento nasal é discordante da apresentada por Barretto no seu estudo sobre a forma mucosa da LTA e seu tratamento (Barretto, 1935), no qual ele cita a rinorréia como o sintoma mais freqüente, porém é concordante com o estudo de Ahluwalia (Ahluwalia et al., 2004), onde ele cita, como sintoma mais freqüente, a obstrução nasal. No nosso estudo, a localização mais freqüente de lesão nas cavidades nasais, na grande maioria dos pacientes, correspondeu ao septo nasal. A ordem de freqüência desta localização das lesões é concordante com toda a literatura estudada no que diz respeito ao septo nasal como o sítio mais freqüente, porém é discordante no segundo sítio mais comum que, no nosso estudo, correspondeu à parede lateral do nariz, enquanto em outros estudos corresponde às conchas inferiores (Di Lella et al., 2006; Ahluwalia et al., 2004; Barretto, 1935). O tipo de lesão mais freqüentemente encontrado nas cavidades nasais foi o tipo infiltrativo. Esta maior freqüência de lesão mucosa do tipo infiltrativo está em concordância com os estudos realizados por Mattos (1992), Moreira (1994) e Oliveira (Oliveira et al., 2005). Na literatura consultada, encontramos poucas referências a distribuição de freqüência de tipos de lesões mucosas nos casos de LTA, provavelmente pela dificuldade de classificação dessas lesões, quando não realizada por médico otorrinolaringologista com experiência neste tipo de infecção. Em alguns estudos, cita-se o aspecto ulcerado e destrutivo das lesões como o mais comum

(Di Lella et al., 2006; Amato et al., 2002), provavelmente por ser o de mais fácil visualização por médico generalista utilizando instrumental não endoscópico. No nosso estudo, o aspecto ulcerodestrutivo foi o segundo tipo de lesão mais freqüente, discordando do estudo de Moreira (1994) que afirma que as lesões ulcerocrostosas e ulcerovegetantes são as segundas mais freqüentes, seguintes às lesões do tipo infiltrativas.

Em nossa casuística, 40,9% dos pacientes apresentavam comprometimento da orofaringe, que foi o segundo sítio mucoso do trato respiratório superior mais freqüentemente acometido, em concordância com outros estudos da forma mucosa de LTA (Barretto, 1935; Marsden et al., 1984; Oliveira-Neto et al., 2000). Com relação à sintomatologia, mais da metade dos pacientes era assintomática (64,8%); isto pode ser explicado pela observação pessoal de Moreira (1994) de que os pacientes com comprometimento mucoso de faringe apresentam uma hipoestesia das regiões afetadas, inclusive com ausência de reflexos, na maioria dos casos, sendo este dado um forte indício para o diagnóstico diferencial com outras doenças, como a paracoccidioidomicose, que exacerba a dor e os reflexos mucosos. O sintoma de comprometimento faríngeo mais comumente encontrado no nosso estudo foi a dor, em concordância com o estudo conduzido por Moreira (1994). Mais da metade dos pacientes com comprometimento faríngeo apresentava lesão na úvula, sendo este o sítio mais freqüente de acometimento nessa região, o que é discordante da literatura, que cita o palato como sítio mais freqüente (Oliveira-Neto et al., 2000; Ahluwalia et al., 2004). Quanto ao tipo de lesão mais freqüentemente encontrado na orofaringe, nossos resultados são concordantes com o estudo de Moreira (1994), que cita a lesão infiltrativa como sendo a mais freqüente, seguida da lesão do tipo ulcerovegetante.

Em nossa casuística, poucos pacientes apresentavam comprometimento da laringe, em concordância com toda a literatura consultada, que cita a laringe como o sítio mucoso menos acometido do trato respiratório superior; nossos índices de comprometimento laríngeo foram proporcionalmente pouco menores que os citados nos estudos de Moreira (1994) sobre a laringite leishmaniótica (41,9%) e Marsden (1984) no seu estudo sobre a leishmaniose mucocutânea (42,1%). Com relação a sintomatologia laríngea, a maioria dos pacientes era assintomática, e esta ausência de sintomas provavelmente se explica pela observação pessoal de Moreira (1994) que, no seu estudo da laringite leishmaniótica, cita a ausência de dor e dos reflexos durante a estimulação das estruturas laríngeas, em alguns

pacientes, fazendo com que passe despercebido o comprometimento laríngeo pela LTA durante os exames de rotina. Moreira ainda cita a importância da realização do exame otorrinolaringológico e/ou endoscopia das vias aéreas superiores em todos os pacientes de LTA, apresentem esta sintomatologia mucosa ou não. Quanto à localização das lesões mucosas na laringe, no nosso estudo, mais da metade dos pacientes apresentaram comprometimento da epiglote, o que foi discordante do estudo de Moreira (1994) que observou comprometimento da epiglote em todos os pacientes que apresentavam comprometimento laríngeo, embora este também tenha sido o sítio mais comum por nós encontrado. Quanto ao tipo de lesão mais frequentemente observado na laringe, levando-se em conta que alguns pacientes apresentavam mais de um tipo de lesão, o mais comum foi o tipo infiltrativo, encontrado em 100% dos casos, em concordância com o estudo conduzido por Moreira (1994), seguido do tipo ulcerovegetante.

Todos os pacientes do estudo apresentaram a lesão do tipo infiltrativo como a mais comum, independente do sítio mucoso acometido. Acreditamos que isto se deva à avaliação sistemática das mucosas das vias aéreas superiores realizada por otorrinolaringologista através de endoscopia, permitindo avaliação detalhada dessas mucosas, para realização de diagnóstico das lesões nas fases iniciais, antes do agravamento destas lesões.

Quando consideramos a presença de lesões em áreas descobertas do corpo (cabeça, vestíbulo nasal, pescoço e membros superiores e inferiores), lugares de fácil acesso à picada dos flebotomos, observamos que, no nosso estudo, a grande maioria das lesões encontra-se presente nestas localizações. O tipo mais comum de lesão cutânea ativa observado foi a lesão ulcerosa, achado comumente citado em toda a literatura pesquisada (Mattos, 1992; Falqueto et al., 1997; Ahluwalia et al., 2004; Marzochi et al., 2004; Habibzadeh et al., 2005); porém, encontramos lesões do tipo infiltrativa, papulosa, ulcerovegetante, nodular e tuberosa, o que demonstra que não existe um padrão único de apresentação clínica de LTA, o que pressupõe atenção redobrada a todos os casos de indivíduos procedentes de área endêmica com lesões cutâneas de evolução arrastada.

Apesar de termos encontrado 43,9% de cicatrizes sugestivas de LTA em pacientes com a forma mucosa tardia, não devemos esquecer, conforme advertem alguns autores, que a presença de cicatriz não deve ser considerada confirmatória de passado de LTA, mas apenas mais um dado sugestivo, visto que outras lesões dermatológicas podem produzir

cicatrizes semelhantes às da leishmaniose (Schubach, 1990), já que não existe um padrão único de apresentação clínica de LTA.

Em relação aos 18,9% pacientes portadores da forma mucosa isolada, os mesmos não apresentavam nenhuma característica ou queixas relacionadas com a forma cutânea. Nestes, o local da inoculação passou despercebido pelo próprio paciente e não foi possível ser identificado pelo examinador.

Em nossa casuística, 88,6% dos pacientes realizaram o teste de Montenegro (IDRM). Deste total, quase todos apresentaram positividade com forte reação. Este resultado é concordante com alguns estudos que mostram positividade com forte reação em todos os casos mucosos (Oliveira-Neto et al., 2000; Moreira, 1994), os quais, normalmente, apresentam tempo de evolução mais longo em relação às formas cutâneas, apresentando maiores índices de positividade (Mattos, 1992).

A importância da IDRM é destacada por Oliveira que afirma, no seu estudo (Oliveira et al., 2005), que esta reação intradérmica, associada com a identificação de aspectos clínicos das lesões, continua a ser o método mais usado para o diagnóstico de formas mucosas em áreas onde os recursos de diagnóstico laboratorial são escassos ou inexistentes.

Com relação aos exames sorológicos de IFI e ELISA, para pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* no sangue periférico, nossos resultados sugerem maior sensibilidade do ELISA em relação à IFI, o que é discordante do estudo conduzido por Singh, no qual ele analisa os recentes avanços no diagnóstico de leishmaniose (Singh et al., 2003) e considera a técnica de IFI mais sensível e específica que o ELISA; porém, é concordante com o estudo de Mattos (1992), que também mostrou sensibilidade ligeiramente maior para o ELISA, quando comparado ao exame de IFI, mesmo tendo sido realizado em um número menor de casos.

Ainda segundo o estudo conduzido por Singh (2003), a IFI apresenta títulos indetectáveis no período de 6 a 9 meses após a cura, o que foi discordante de nosso estudo, no qual alguns pacientes ainda apresentavam reatividade para a IFI mesmo após 2 anos de seguimento pós-tratamento, estando clinicamente curados.

A evidenciação do parasito na forma mucosa da doença é extremamente rara, seja na coloração por HE, Giemsa, cultura ou "imprint", devido à riqueza de bactérias presentes nas vias aéreas e digestivas superiores (VADS). Moreira (1994) cita, no seu estudo, a

clássica observação da “pobreza” de parasitos nas lesões de mucosas, seja pela falta de amastigotas nos tecidos lesados ou pela freqüente contaminação das culturas. Portanto, justificam-se os resultados encontrados por nós, onde a identificação do parasito foi pouco frequente, em concordância com o estudo de Singh (2003), que cita a baixa sensibilidade da cultura, uma vez que os microrganismos apresentam-se escassos, mesmo assim, houve detecção de amastigotas em número apreciável de casos. Observamos também que os maiores índices de positividade, tanto para exame histopatológico, como para cultura e "imprint", ocorreram nos casos de comprometimento da orofaringe, o que talvez possa ser justificado pelo mais fácil acesso à lesão levando a melhores assepsia e obtenção de fragmento de lesão.

Com relação a presença de granulomas no exame histopatológico, resultado mais comum nos casos de LTA, este ocorreu em mais da metade dos pacientes com comprometimento das cavidades nasais, orofaríngeo e laríngeo, em concordância com os estudos conduzidos por Moreira (1994) e Amato et al (2003).

Quando analisamos os nossos resultados referentes ao exame histopatológico de lesões cutâneas ativas, observamos que estes são concordantes com a literatura, que cita maior freqüência de positividade, com relação a presença de amastigotas, para as lesões cutâneas que para as lesões mucosas. Mattos (1992) sugere, no seu estudo, que isso se deva ao menor tempo de evolução das lesões cutâneas em relação às mucosas, possibilitando maior freqüência de positividade de amastigotas à época de realização dos exames histopatológicos.

O advento da endoscopia das vias aéreas superiores (para orofaringoscopia, rinoscopias anterior e posterior, e laringoscopia), realizada através dos aparelhos ópticos rígidos ou flexíveis, sem desprezar o exame otorrinolaringológico convencional, é o método mais moderno e avançado no diagnóstico de lesões localizadas nas cavidades. Após a introdução destes instrumentos no estudo da LTA em sua forma mucosa, foi aberto um novo caminho para um diagnóstico macroscópico dessas lesões localizadas nas mucosas, permitindo maior precisão na localização ideal para realização dos diagnósticos microscópicos, levando a uma casuística mais real dos portadores de lesões mucosas por LTA.

O uso do antimônio como agente terapêutico sempre foi muito controverso desde sua introdução na terapêutica no século XV por Paracelso, tendo sido praticamente abolido no século XIX por sua toxicidade. Já era considerado droga riscada da terapêutica quando

Vianna decidiu usá-lo em 1912. Seu emprego foi objeto de grande felicidade no tratamento das leishmanioses de um modo geral pois, ainda que as recidivas fossem freqüentes, principalmente na forma mucosa, muitos doentes passaram a curar-se ou tiveram sua sobrevida aumentada com o uso do mesmo (Mattos, 1992). Desde então, os esquemas terapêuticos vêm se modificando com o objetivo de impedir recaídas e efetivar a cura da lesão mucosa, para prevenir seqüelas, e diminuir a incidência de eventos adversos (Mattos, 1992).

Antes da determinação da OMS, a administração do antimônio pentavalente era feita em uma injeção diária de Glucantime® (425mg Sb⁵⁺/dose), independentemente do peso do paciente em uma ou mais séries de 10 dias, ou continuamente até a cura; em outros casos, este tratamento era realizado com doses tão diversas quanto 10, 15 ou 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia, sem esquema definido quanto ao seu uso; assim era feito o tratamento dos pacientes com formas mucosas de LTA, inclusive no Centro de Referência do IPEC/Fiocruz (Mattos, 1992).

Com a publicação, pelo Ministério da Saúde, do Manual de Controle da leishmaniose Tegumentar Americana, em 2000, passou a ser preconizado, para o tratamento da forma mucosa no adulto, 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia do antimoniato de meglumina, por 30 dias corridos. Na criança, preconizava-se o mesmo esquema de tratamento, na dose de 15 mg Sb⁵⁺/kg/dia. Se não houvesse cicatrização completa após três meses do término do tratamento, o esquema deveria ser repetido apenas uma vez. Se não houvesse resposta, seria utilizada uma das drogas de segunda escolha. Ainda segundo o MS (2000), a forma mucosa apresentaria resposta mais lenta e maior possibilidade de recidiva.

A partir de 1997, no Centro de Referência em Leishmanioses – IPEC/ Fiocruz, a dose de antimoniato de meglumina utilizada para o tratamento da forma mucosa em adultos e crianças foi padronizada em 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia por, no mínimo, 30 dias corridos, até a cicatrização das lesões. Em pacientes com alguma contra-indicação, foi padronizado o esquema em séries de 10 dias, com intervalos equivalentes sem medicação. Em caso de reativação após o término do tratamento, poderia ser repetido o mesmo esquema de tratamento. Nesta dose, os eventos adversos foram muito reduzidos e praticamente não houve resistência em pacientes que não responderam ao esquema inicial.

Os resultados terapêuticos ao final do tratamento foram surpreendentes, pois, durante o acompanhamento clínico, observou-se que as doses baixas do antimoniato de meglumina

levaram à cura clínica dos pacientes com formas mucosas de LTA. Isto difere do habitualmente relatado na literatura, onde a forma mucosa de LTA é tida como de difícil tratamento, requerendo tratamento parenteral prolongado com antimoniato de meglumina (tratamento de escolha), na dose de 20 mg Sb^{5+} /kg/dia, ou anfotericina B, sendo este tratamento associado com toxicidade e risco considerável de recidiva (Lawn et al., 2006; Ahluwalia et al., 2004; Silva-Vergara et al., 2004; Lessa et al., 2001; Herwaldt, 1999; Sampaio et al., 1997). Estes resultados foram particularmente importantes pelo fato da forma mucosa de LTA muitas vezes ocorrer em pacientes já idosos, sujeitos a doenças concomitantes e possibilidade de comprometimento cardíaco, renal ou hepático prévios e, portanto, mais susceptíveis aos eventos adversos do antimoniato de meglumina, na dependência da dose. Entretanto, são necessários novos estudos com o objetivo de aumentar esta casuística e realizar o seguimento pós-tratamento destes novos pacientes para podermos indicar, com segurança, este esquema terapêutico como rotina, embora ele nos pareça bastante eficaz.

No nosso estudo, o tratamento da forma mucosa incluiu avaliação clínica criteriosa, através do exame especializado em ORL, com a endoscopia das VADS, acompanhando regularmente o período pré-tratamento e todo o período de tratamento desde o seu início até a cura.

Tivemos pacientes submetidos desde um tratamento inicial até um terceiro re-tratamento no IPEC por motivos variados: recidiva, abandono de tratamento e falha terapêutica, como também pacientes que não concluíram seus tratamentos por motivos diversos: presença de eventos adversos, abandono de tratamento e falha terapêutica.

Por questões didáticas, dividiremos as respostas a cada tratamento, diferenciando as doses baixas (5 mg Sb^{5+} /kg/dia) de outras doses (igual ou maior que 10 mg Sb^{5+} /kg/dia) de antimoniato de meglumina, e o uso de anfotericina B.

Schubach, revisando o tratamento de 80 pacientes do HEC (Schubach, 1990), concluiu que doses baixas de até 3,9 mg Sb^{5+} /kg/dia do antimoniato de meglumina poderiam ser suficientes para a cura clínica dos casos de LTA. Na nossa casuística, a menor dose utilizada nos tratamentos correspondeu a 5 mg Sb^{5+} /kg/dia, mostrando índices de resposta favorável maior que 80% ao final dos tratamentos. Portanto, o antimoniato de meglumina continua sendo a medicação de primeira escolha no tratamento dessa doença; o esquema

terapêutico, para o seu uso, em relação a dose e tempo de tratamento é que vem sofrendo alterações ao longo do tempo (Moreira, 1994).

Marsden, no seu estudo de leishmaniose mucosa (Marsden et al., 1984), mostra bons índices de cura para a forma mucosa com o uso de antimoniato de meglumina em doses altas (20 mg Sb^{5+} /kg/dia). Nos casos que não responderam ao tratamento inicial, fez uso de anfotericina B, também com bons resultados.

Passos, em estudo semelhante (Passos et al., 2001), refere boa eficácia terapêutica com o uso de 15 mg Sb^{5+} /kg/dia de antimoniato de meglumina em séries de 10 dias por, no mínimo, 30 dias. Mais da metade dos pacientes apresentaram eventos adversos, sendo a maioria gerais (artralgia, hiporexia, náuseas e mialgia), o que foi concordante com nosso estudo, porém não necessitando interromper o tratamento.

Oliveira, no seu estudo de 35 pacientes com formas mucosas de LTA (Oliveira et al., 2005) refere cura de todos os pacientes, os quais foram tratados com 20 mg Sb^{5+} /kg/dia de antimoniato de meglumina por 30 dias.

O bom resultado obtido em nosso estudo com um primeiro, um segundo e um terceiro re-tratamentos com esquema antimonial em dose baixa, no caso de recidivas, é discordante de outros estudos e manuais que orientam, para o tratamento das recidivas, a repetição do tratamento com dose alta de antimoniato de meglumina (20 mg Sb^{5+} /kg/dia), com chance pequena de cura (Falqueto et al., 1997; MS, 2000).

Na nossa casuística, com o uso de doses baixas e, na maioria das vezes, realizando o esquema contínuo de tratamento, independentemente da idade do paciente, e não levando em consideração o número de doses, observamos uma boa tolerância ao uso do antimoniato de meglumina, com baixa frequência de eventos adversos de intensidade suficiente para interromper o tratamento (3,9% do total de pacientes submetidos ao tratamento inicial no IPEC), já que o uso de doses altas parece ser responsável pelos eventos adversos mais graves, como alterações cardíacas, renais e hepáticas (Sampaio et al., 1997). Nossos resultados foram concordantes com o estudo conduzido por Oliveira-Neto sobre a resposta terapêutica da leishmaniose mucosa a baixas doses de antimoniato de meglumina (Oliveira-Neto et al., 2000), no qual 91,4% dos 35 pacientes estudados responderam ao tratamento, tendo ficado curados, com baixa frequência de eventos adversos, normalmente bem tolerados.

No nosso estudo, a maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve e transitória e consistindo de sintomas gerais (artralgias, mialgias, cefaléia, febre e astenia) e alterações laboratoriais, inclusive eletrocardiográficas, assintomáticas, sendo que a maioria dos pacientes não apresentou nenhum evento adverso durante o tratamento, especialmente quando o mesmo foi realizado de modo contínuo. Quando utilizados os esquemas em séries, a maioria dos pacientes apresentou eventos adversos (clínicos ou laboratoriais), embora não impeditivos da continuidade do tratamento; este fato nos sugere que estes pacientes, por já apresentarem alguma restrição ao tratamento contínuo, estariam mais propensos ao aparecimento destes eventos. O uso de altas doses para tratamento da forma mucosa de LTA, como as preconizadas pela OMS, parece ser responsável pelos eventos adversos mais graves, e não o número de doses utilizadas (Moreira, 1994).

No estudo conduzido por Lawn sobre eventos adversos eletrocardiográficos e bioquímicos durante tratamento com antimoniato de meglumina, na dose de 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia (Lawn et al., 2006), ao analisar 65 pacientes submetidos a este tratamento, refere baixa frequência de eventos adversos relativos a cardiotoxicidade (6%) com necessidade de interrupção de tratamento, mesmo utilizando doses altas.

Portanto, os esquemas de tratamento de LTA mucosa com antimoniato de meglumina mostraram-se satisfatórios, ainda que pesem alguns problemas associados ao tempo de duração do tratamento, via de aplicação e, mesmo em menor frequência, a presença de eventos adversos.

Na nossa casuística, observamos que todos os pacientes que concluíram o seu tratamento e mantiveram seu acompanhamento ambulatorial no período pós-tratamento imediato ficaram curados, com resposta terapêutica imediata favorável. Ao longo dos tratamentos realizados, observamos baixos índices de recidiva (14,8% dos casos) e de falha terapêutica (11,7% dos casos), considerando-se que a maioria dos pacientes fez uso de antimoniato de meglumina em dose baixa (5 mg/kg/dia), dado este discordante da literatura que, geralmente, caracteriza a forma mucosa de LTA como de difícil tratamento, necessitando de altas doses de antimoniato de meglumina e com altos índices de recidiva (Falqueto et al., 1997). Nosso estudo também é discordante de Franke et al (1990) que cita, no seu estudo de 29 casos de leishmaniose mucosa tratados com antimoniato de meglumina em dose alta, um índice de recidiva de 70% no seguimento de um ano pós-tratamento. Herwaldt et al (1992) cita, no seu estudo sobre tratamento de leishmaniose

mucosa, um índice de falha terapêutica de 25%, o que é discordante de nossa casuística. Passos (2001) cita, no seu estudo, um índice de 5,5% de recidivas num total de 18 casos de leishmaniose mucosa tratados com dose alta de antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia). No entanto, embora tenhamos observado, no nosso estudo, que doses baixas desta medicação tenham sido suficientes para levar à cicatrização de lesões mucosas, por vezes múltiplas e extensas, é importante a realização de novos estudos do tipo prospectivos, bem controlados e randomizados, que incluam o acompanhamento a longo prazo, para que se possa testar a eficácia destas baixas doses no tratamento da LTA nas sua forma mucosa.

Corroborando o estudo conduzido por Mattos (Mattos, 1992), observamos que o seguimento ambulatorial pós-tratamento, em nível hospitalar, não abrange todos os casos de LTA que necessitam de acompanhamento. Na reavaliação de um ano pós-tratamento, mais de 60% dos pacientes do estudo encontravam-se curados de sua doença mucosa, contrariando toda a literatura consultada que cita a leishmaniose mucosa como sendo praticamente incurável; provavelmente, teríamos um índice de cura ainda maior, visto que 39,4% dos pacientes não realizaram sua consulta de retorno; na reavaliação de dois anos pós-tratamento, este índice de não seguimento pós-tratamento sobe para 51,5%. Concordamos ainda com Mattos que, neste mesmo estudo, aponta motivos que, provavelmente, contribuem para isso, entre os quais a cicatrização da lesão, que é o principal motivo da consulta médica, e desaparece após o tratamento; a dificuldade de acesso ao hospital, pela distância de suas moradias e pelos elevados preços do transporte; e a compreensão limitada da abrangência do problema. Ainda assim, conseguimos o acompanhamento de 60% dos pacientes na reavaliação de 1 ano pós-tratamento, e de quase metade dos pacientes incluídos no estudo no seguimento de 2 anos pós-tratamento. Marsden cita o exame clínico regular dos pacientes, por tempo indefinido, como o melhor critério de cura (Marsden et al., 1984). Como ainda não parece possível prever as recidivas das lesões mucosas, Mattos (1992) sugere que o tempo mínimo de acompanhamento periódico do paciente seja de 1 e 2 anos, e o tempo máximo, indefinido. Com isso, nos perguntamos se existe cura definitiva para a forma mucosa de LTA; mas para responder a esta questão, é necessária a participação de um conjunto de pesquisadores: clínicos, parasitologistas, imunologistas, patologistas, epidemiologistas e otorrinolaringologistas, para que, juntos, possam elucidar esta questão.

Com relação à presença de seqüelas, apesar do comprometimento mucoso, mais de 55% dos pacientes não as apresentaram. No caso de comprometimento da orofaringe, este índice chegou a quase 70%. Por isso, mediante as características de lesões compatíveis com LTA nas mucosas, é necessário que o otorrinolaringologista busque sempre o diagnóstico preciso e precoce, que é a única forma de se evitarem maiores danos aos órgãos, representados pelas seqüelas, oferecendo ao paciente a cura definitiva e fazendo-o retornar ao seu convívio social, com qualidade de vida, já que a LTA, em alguns pacientes, mesmo na forma inicial da doença, pode levar ao desenvolvimento de lesões mutilantes (Moreira,1994).

No nosso estudo, observamos que a maior freqüência de seqüelas, independentemente do sítio mucoso comprometido, esteve relacionada, primariamente, ao tempo de evolução mais longo da doença (mais de 5 anos), seguido da irregularidade do tratamento realizado. Não encontramos, na literatura consultada, dados comparativos para este fato. Há necessidade, portanto, de estudos prospectivos de longa duração para que possamos confirmar, ou não, uma relação causal entre estas variáveis e a presença de seqüelas.

Os conceitos já conhecidos sobre LTA continuam válidos. Entretanto, faltam estudos de coortes, bem controlados, envolvendo questões sobre o controle epidemiológico, a clínica, a imunologia, os novos métodos diagnósticos em relação ao isolamento do parasito nas sua forma mucosa e a terapia com novos fármacos menos tóxicos, de uso oral e de efeito mais rápido, ou ainda, o uso do próprio antimoniato de meglumina em dose mais baixa, com melhor tolerância. Estes novos estudos certamente permitirão a compreensão do contexto onde surge a leishmaniose tegumentar americana, fazendo com que a equipe multidisciplinar, que se faz necessária no estudo desta doença, possa oferecer à população a melhor prevenção, o controle mais adequado e a terapia mais efetiva para esta doença.

7 CONCLUSÕES

O estudo de 132 pacientes com forma mucosa de leishmaniose tegumentar americana permitiu avaliar, sob o ponto de vista epidemiológico, clínico, laboratorial e terapêutico, importantes aspectos relacionados a esta forma de doença ainda pouco estudada, apesar de sua importância em nosso meio.

- Pacientes com a forma mucosa representaram 7,9% do total de casos de LTA atendidos no mesmo período, excetuados os pacientes que preencheram os critérios de exclusão.

- A casuística foi composta por pacientes com a forma mucosa de LTA classificadas como cutâneo-mucosa tardia (36,4%), cutâneo-mucosa concomitante (30,3%), cutâneo-mucosa contígua (14,4%) e mucosa isolada (18,9%).

- Quase 70% dos pacientes acometidos era do sexo masculino.

- 86% do total de pacientes provavelmente adquiriu a infecção na Região Sudeste.

- O sítio mucoso mais freqüentemente acometido correspondeu às cavidades nasais (92,4% do total de casos), sendo o septo nasal acometido na quase totalidade dos casos. O sítio mucoso menos comumente acometido correspondeu à laringe (36,4% do total de casos).

- A maioria dos pacientes com comprometimento orofaríngeo (64,8%) e laríngeo (56,3%) apresentava-se assintomática.

- O uso de fibra óptica rígida ou flexível nos exames endoscópicos das VADS deve ser considerado tanto como método de investigação diagnóstica quanto no acompanhamento da evolução clínica em pacientes de LTA.

- É possível que o exame endoscópico, se feito em todos os casos, pudesse aumentar a freqüência de diagnóstico e, conseqüentemente, de tratamento precoce da forma mucosa desta doença, o que seria fundamental para a prevenção de seqüelas.

- O tipo de lesão mais freqüentemente encontrado foi a infiltrativa.

- Os pacientes que apresentavam lesões cutâneas ativas de LTA (formas cutâneo-mucosa concomitante e cutâneo-mucosa contígua) exibiam, predominantemente, lesões cutâneas do tipo ulcerosa, sendo a maioria (64,4%) destas localizadas acima da cintura. Já nos pacientes que apresentavam cicatrizes sugestivas de infecção prévia por LTA, estas localizavam-se, com ligeiro predomínio abaixo da cintura.

- A IDRMM mostrou positividade com forte reação em 97,4% dos casos.
- O método de ELISA mostrou-se mais sensível que a IFI no diagnóstico.
- A IFI revelou decréscimo progressivo no acompanhamento até dois anos pós-tratamento em 66,7% dos casos.
 - O aspecto mais comum na histopatologia, independentemente do sítio mucoso acometido, foi o processo inflamatório crônico granulomatoso sem visualização de formas amastigotas.
 - No caso das lesões cutâneas ativas, o aspecto mais freqüente foi o processo inflamatório crônico granulomatoso com presença de formas amastigotas.
 - A terapêutica incluiu doses de antimoniato de meglumina variando de 5 a 20 mg Sb^{5+} /kg/dia, em esquemas de tratamento contínuo e em séries; e anfotericina B em doses e duração variáveis.
 - 86% dos pacientes foram tratados com baixa dose de antimoniato de meglumina (5 mg Sb^{5+} /kg/dia), com boa resposta terapêutica imediata e menos eventos adversos, inclusive nos casos re-tratados por recidiva e falha terapêutica.
 - O presente estudo contribuiu para traçar um perfil da forma mucosa de LTA, porém sua complexidade requer novos estudos multidisciplinares, integrados, para que possam ser elucidados ainda muitos aspectos, especialmente em relação ao seu tratamento, para uma melhor compreensão desta doença.

8 REFERÊNCIAS

Ahluwalia S, Lawn SD, Kanagalingam J, Grant H, Lockwood DNJ. Mucocutaneous leishmaniasis: an imported infection among travellers to Central and South America. *BMJ*, 2004; 329: 842 – 844.

Amato VS, Duarte MJS, Nicodemo AC, Carvalho LV, Pagliari C, Matta VCR, Oliveira LS, Castro SM, Uip DE, Amato JGP, Neto VA. An evaluation of clinical, serologic, anatomopathologic and immunohistochemical findings for fifteen patients with mucosal leishmaniasis before and after treatment. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1998; 40 (1) : 23-30.

Amato VS, Junior HFA, Duarte MIS. Mucosal leishmaniasis: in situ characterization of the host inflammatory response, before and after treatment. *Acta Tropica*, 2003; 85: 39 – 49.

Barreto M. Das formas mucosas da Leishmaniose Tegumentar Americana e seu tratamento. *Rev Bras ORL*, 1935; 3 (5): 446-461.

Berman JD. Treatment of New World Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis. *Clinics Dermatology*, 1996; 14: 519-522.

Casolari C, Guaraldi G, Pecorari M, Tamassia G, Cappi C, Fabio G, Cesinaro AM, Piolini R, Rumpianesi F, Presutti L. A rare case of localized mucosal leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in an immunocompetent italian host. *European Journal of Epidemiology*, 2005; 20: 559 – 561.

Diamantopoulos EJ, Andreadis EA, Tsouros GI, Petraki CD, Rontogianni DP. Persisting afebrile swelling of the lips and tongue: an unusual case of granulomatous glossitis. *The American Journal of Medicine*, 2006; 119 (2).

Di Lella F, Vincenti V, Zennaro D, Afeltra A, Baldi A, Giordano D, Pasanisi E, Bacciu A, Bacciu S, Di Lella G. Mucocutaneous Leishmaniasis: report of a case with massive

involvement of nasal, pharyngeal and laryngeal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2006; 1-3.

Falqueto A, Sessa PA. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Tratado de Infectologia vol 2*, São Paulo, Atheneu, 1997; p. 1221-1230.

Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A, Berman JD. Efficacy and Toxicity of Sodium Stibogluconate for Mucosal Leishmaniasis. *Annals of Internal Medicine*, 1990; 113: 934-940.

Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2003; 36 (1): 71 – 80.

Guerra JAO, Talhari S, Paes MG, Garrido M, Talhari JM. Aspectos clínicos e diagnósticos da Leishmaniose Tegumentar Americana em militares simultaneamente expostos à infecção na Amazônia. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2003; 36 (5): 587 – 90.

Habibzadeh F, Sajedianfard J, Yadollahie M. Isolated lingual leishmaniasis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2005; 51 (3): 218-219.

Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet*, 1999; 354: 1191-99.

Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating Leishmaniasis with Sodium Stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992; 46 (3): 296-306.

Kawa H, Sabroza PC. Espacialização da Leishmaniose Tegumentar Americana na cidade do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública*, 2002; 18 (3): 853 – 65.

Kopke LFF, Vale ECS, Araújo MG, Magalhães PA, Furtado T. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana pelo antimoniato de N-metil-glucamina: estudo

duplo-cego com doses de 14 mg/kg/dia e 28 mg/kg/dia de antimônio. *Ann bras Dermatol*, 1991; 66 (2) : 87-94.

Lambertucci JR, Coulaud R, Silva LCS. Leishmaniose mucosa. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2003; 36 (2).

Lawn SD, Armstrong M, Chilton D, Whitty CJM. Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006; 100: 264 –269.

Lessa HA, Machado P, Lima F, Cruz AA, Bacellar O, Guerreiro J, Carvalho EM. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg*, 2001; 65 (2): 87 - 89.

Loureiro CCP, Dadalti P, Gutierrez MCG, Silva MR. Leishmaniose: métodos diagnósticos. *Folha Médica*, 1998; 117 (2) : 131-4.

Machado - Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O, Magalhães PA, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005; 99: 55 – 61.

Maia ANS. Situação Epidemiológica da Leishmaniose Tegumentar Americana – Perspectivas do seu controle - Brasil, 1985 a 1999. *Perspectivas Tecnológicas em Saúde: os desafios da Leishmaniose e da Febre Amarela*. Bio - Manguinhos, 2000; 20 - 22.

Manual de controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministério da Saúde, FUNASA, 2000.

Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JM, Jones TC. Human Mucocutaneous Leishmaniasis in Três Braços, Bahia – Brazil. An area of

Leishmania braziliensis braziliensis transmission. III. Mucosal disease presentation and initial evolution. Rev Soc Bras Med Trop, 1984; 17: 179-186.

Marzochi MAC. Epidemiologia e possibilidade de controle das Leishmanioses no Brasil. Perspectivas Tecnológicas em Saúde: os desafios da Leishmaniose e da Febre Amarela. Bio - Manguinhos, 2001; 68 - 73.

Marzochi MAC, Marzochi KBF. Leishmanioses Tegumentar e Visceral no Brasil – Antropozoonoses emergentes e perspectivas de controle. Cad Saúde Pública, 1994; 10: 359 – 375.

Mattos MS. Aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana. Tese de Mestrado – UFRJ/ HEC/Fiocruz, 1992.

Mattos MS, Friedman RK, Filho ILS, Neto MPO. Pancreatite: um dos efeitos adversos da terapia antimonial na leishmaniose. Ann bras Dermatol., 2000; 75 (1) : 45-50.

Melo SMD, Neto JCT, Andrade LCF. Pseudo-hemoptise por leishmaniose. J Pneumol, 1999; 25 (6) : 347-50.

Moreira JS. Estudo da laringite leishmaniótica. Tese de Mestrado – PUC/Fiocruz, 1994; 101 p.

Oliveira JGS, Novais FO, Oliveira CI, Junior ACC, Campos LF, Rocha AV, Boaventura V, Noronha A, Costa JML, Barral A. Polymerase chain reaction (PCR) is highly sensitive for diagnosis of mucosal leishmaniasis. Acta Tropica, 2005; 55 – 59.

Oliveira MC, Amorim RFB, Freitas RA, Costa ALL. Óbito em caso de leishmaniose cutâneo-mucosa após o uso de antimonial pentavalente. Rev Soc Bras Med Trop, 2005; 38 (3).

Oliveira - Neto MP, Mattos M, Pirmez P, Fernandes O, Costa SCG, Souza CFS, Junior GG. Mucosal leishmaniasis (“espundia”) responsive to low dose of N-metyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 2000; 42 (6): 321-325.

Passos VMA, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CMF, Falcão AL, Lima-Costa MFF. Leishmaniose Tegumentar na Região Metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1989-1995). *Rev Soc Bras Med Trop*, 2001; 34 (1): 5-12.

Saenz RE, Rodriguez CG, Johnson CM, Berman JD. Efficacy and toxicity of Pentostam against panamanian mucosal leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1991; 44 (4): 394-398.

Sampaio RNR, Paula CDR, Sampaio JHD, Furtado RS, Leal PP, Rosa TT, Rodrigues ME, Veiga JPR. Avaliação da tolerância e nefrotoxicidade do Antimonial Pentavalente administrado na dose de 40 mg sb/kg/dia, de 12/12 h, por 30 dias na forma cutâneo-mucosa de Leishmaniose. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1997; 30 (6): 457-463.

Schubach AO. Estudo da evolução da Leishmaniose Tegumentar Americana em pacientes tratados. Tese de Mestrado – IOC/Fiocruz, 1990.

Schubach AO, Cuzzi – Maya T, Oliveira AV, Sertori A, Neto MPO, Mattos MS, Araújo ML, Souza WJ, Haddad F, Perez MA, Pacheco RS, Momen H, Coutinho SG, Marzochi MCA, Costa SC. Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American Tegumentary Leishmaniasis patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001; 96 (7): 987 – 96.

Silva-Vergara ML, Silva LA, Maneira FRZ, Silva AG, Prata A. Azithromycin in the treatment of Mucosal Leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 2004; 46 (3): 175-177.

Singh S, Sivakumar R. Recent advances in the diagnosis of leishmaniasis. *J Postgrad Med*, 2003; 49: 55 – 60.

Van Damme PA, Keuter M, Van Assen S, DeWilde PCM, Beckers PJA. A rare case of oral leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2004; 4: 53.

Van Damme PA, Singh S. Mucosal leishmaniasis in an Indian AIDS patient. *The Lancet Infectious Diseases*, 2004; 4: 660 – 661.

ANEXO A**TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE**

Eu, Armando de Oliveira Schubach, coordenador do projeto de pesquisa intitulado “Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico dos pacientes com a forma mucosa de Leishmaniose Tegumentar Americana, atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, no período de 1989 a 2004”, comprometo-me a manter a confidencialidade e a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos desse projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos dessa pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes, e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser com a concordância do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos - IPEC.

Rio de Janeiro, 25 de junho de 2005.

Aluno

Orientador

ANEXO B**TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE**

Eu, Andréa Morais de Meneses, autora do projeto de pesquisa intitulado “Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico dos pacientes com a forma mucosa de Leishmaniose Tegumentar Americana, atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, no período de 1989 a 2004”, comprometo – me a manter a confidencialidade e a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos desse projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos dessa pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes, e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser com a concordância do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos - IPEC.

Rio de Janeiro, 25 de junho de 2005.

Aluno

Orientador

ANEXO C**PROTOCOLO DE ESTUDO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA
(LTA) – FORMA MUCOSA E CUTÂNEO - MUCOSA****1) IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: _____

Reg: _____ Data: ____/____/____

Filiação: _____

e _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: _____ Cor: _____

Profissão atual: _____

Profissões anteriores: _____

Estado civil: _____

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Residência atual: _____

Município: _____ Estado: _____ País: _____

Outras residências ou incursões em áreas endêmicas: _____

_____**2) DADOS EPIDEMIOLÓGICOS:**

2.1) Casos semelhantes no domicílio ou peri – domicílio na época do adoecimento:

 Sim Não

Idade, sexo, parentesco e período: _____

2.2) Animais doentes no domicílio ou peri – domicílio na época do adoecimento:

() Sim () Não

Espécie, localização das lesões e período: _____

3) DADOS CLÍNICOS:

3.1) Data e descrição do início e evolução da (s) lesão (ões) mucosa (s) até a data atual:

3.2) Data e descrição do início e evolução da (s) lesão (ões) cutânea (s) até a data atual:

3.3) Primeira apresentação da LTA: () Sim () Não

Em caso de apresentação anterior, especificar o (s) outro (s) período (s) da doença e a localização das lesões: _____

3.4) Forma Mucosa ativa:

3.4.1) Classificação clínica:

A) Cutâneo – mucosa:

- Tardia – presença de cicatriz cutânea
- Concomitante – presença de lesão ativa a distância
- Contígua – presença de lesão ativa peri - orifical

B) Mucosa isolada

3.4.2) Exame clínico otorrinolaringológico e/ou endoscópico das mucosas:

A) Exame das cavidades nasais:

A1) Localização e aspecto das lesões das cavidades nasais:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Face septal direita | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Face septal esquerda | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Parede lateral direita | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Parede lateral esquerda | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Concha inferior direita | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Concha inferior esquerda | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Concha média direita | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |

- Concha média esquerda 1 2 3 4 5 6 7 8
 Concha superior direita 1 2 3 4 5 6 7 8
 Concha superior esquerda 1 2 3 4 5 6 7 8
 Coanas 1 2 3 4 5 6 7 8
 Cavum (epifaringe) 1 2 3 4 5 6 7 8

Aspecto das lesões:

- (1) Atrófica – crostosa
 (2) Hipertrófica
 (3) Infiltrativa:
 (A) Leve – mucosa seca
 (B) Moderada – mucosa seca e rugosa
 (C) Intensa – mucosa seca, rugosa e com granulação discreta
 (4) Poliposa
 (5) Ulcerovegetante
 (6) Ulcerodestrutiva
 (7) Ulcerosa
 (8) Vegetante

A2) Estagiamento clínico:

- () Fase 1: infiltração
 () Fase 2: infiltração e granulação
 () Fase 3: infiltração, granulação e ulceração
 () Fase 4: infiltração, granulação, ulceração e destruição

A3) Número de estruturas lesadas:

- () Única () Múltipla (2 lesões) () Múltiplas (3 ou mais lesões)

A4) Sequelas:

Estruturas destruídas das cavidades nasais:

Total: () Sim () Não

Parcial: () Sim () Não

Localização e descrição: _____

C) Exame da Orofaringe:

C1) Localização e aspecto das lesões da orofaringe:

- | | |
|-------------------------------|---|
| () Lábio superior | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Lábio inferior | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Bochecha direita | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Bochecha esquerda | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Gengiva superior | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Gengiva inferior | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Palato mole | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Palato duro | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Pilares direitos | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Pilares esquerdos | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Tonsila direita | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Tonsila esquerda | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Língua | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Assoalho da boca | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Mesofaringe (orofaringe) | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |
| () Úvula | ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8 |

Aspecto das lesões:

- (1) Atrófica – crostosa
- (2) Hipertrófica
- (3) Infiltrativa:

- (A) Leve – mucosa seca
- (B) Moderada – mucosa seca e rugosa
- (C) Intensa – mucosa seca, rugosa e com granulação discreta
- (4) Poliposa
- (5) Ulcerovegetante
- (6) Ulcerodestrutiva
- (7) Ulcerosa
- (8) Vegetante

C2) Estagiamento clínico:

- () Fase 1: infiltração
- () Fase 2: infiltração e granulação
- () Fase 3: infiltração, granulação e ulceração
- () Fase 4: infiltração, granulação, ulceração e destruição

C3) Número de estruturas lesadas:

- () Única () Múltipla (2 lesões) () Múltiplas (3 ou mais lesões)

C4) Sequelas:

Estruturas destruídas da orofaringe:

Total: () Sim () Não

Localização e descrição: _____

Parcial: () Sim () Não

Localização e descrição: _____

3.5) Forma Linfática:

3.5.1) Localização:

- Vasos linfáticos
 Nódulos linfáticos
 Sistêmica e/ou generalizada

Regiões: _____

3.5.2) Aspecto da (s) lesão (ões) linfáticas:

- Nodular Ulcerada Linfangite

3.5.3) Número de lesões linfáticas:

- Única Múltipla (2 lesões) Múltiplas (3 ou mais lesões)

3.5.4) Número de cicatrizes:

- Única Múltipla (2 lesões) Múltiplas (3 ou mais lesões)

3.5.5) Seqüelas:

Estruturas destruídas:

- A) Total: Sim Não

Localização e descrição: _____

- B) Parcial: Sim Não

Localização e descrição: _____

- Face dorsal do tronco
- Membros superiores
- Membros inferiores
- Órgãos genitais
- Períneo

3.6.4) Número de cicatrizes cutâneas:

- Única Múltipla (2 lesões) Múltiplas (3 ou mais lesões)

3.6.5) Sequelas:

Estruturas destruídas:

- A) Total: Sim Não

Localização e descrição: _____

- B) Parcial: Sim Não

Localização e descrição: _____

4) EXAMES LABORATORIAIS (PRÉ – TRATAMENTO):

4.1) Reações intradérmicas:

4.1.1) IDR: _____ mm Positivo Negativo

Fraco reator Médio reator Forte reator

4.1.2) PPD: _____ mm Positivo Negativo

Fraco reator Médio reator Forte reator

4.2) Sorologias:

4.2.1) Leishmaniose:

IFI: () Positivo () Negativo Título: _____

ELISA: () Positivo () Negativo

4.2.2) Lues: () Positivo () Negativo

4.2.3) Toxoplasmose: () Positivo () Negativo

4.2.4) Fungo:

Paracoco: () Positivo () Negativo

Candida: () Positivo () Negativo

Aspergilose: () Positivo () Negativo

Histoplasmose: () Positivo () Negativo

Esporotricose: () Positivo () Negativo

4.3) Exames de imagem:

4.3.1) RX tórax: () Normal () Alterado

Alterações: _____

4.3.2) RX seios paranasais: () Normal () Alterado

Alterações: _____

4.4) Exames para demonstração da *Leishmania*:

4.4.1) Fragmento de biópsia do tecido mucoso lesado de cavidades nasais:

() Lesão ativa () Cicatriz

Localização da lesão biopsiada de cavidades nasais: _____

A) Imprint – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

B) Histopatologia:

B1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizada

- PCR : () Positivo () Negativo () Não realizada

- Peroxidase () Positivo () Negativo () Não realizada

B2) Inespecíficos:

- Grocott – fungo: () Presente () Ausente () Não realizada

- Wade – micobactéria: () Presente () Ausente () Não realizada

Microscopia:

() Processo inflamatório crônico granulomatoso

() Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico

() Processo inflamatório crônico misto

() Outros – especificar: _____

C) Cultura do tecido lesado de cavidades nasais:

C1) Fragmento: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

C2) Material aspirado: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

D) Identificação da *Leishmania*: () PCR () Isoenzima () Não realizada

Espécie: _____

4.4.2) Fragmento de biópsia do tecido mucoso lesado da laringe:

() Lesão ativa

() Cicatriz

Localização da lesão biopsiada da laringe: _____

A) Imprint – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

B) Histopatologia:

B.1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizada

- PCR : () Positivo () Negativo () Não realizada

- Peroxidase: () Positivo () Negativo () Não realizada

B.2) Inespecíficos:

- Grocott – fungo: () Presente () Ausente () Não realizada

- Wade – micobactéria: () Presente () Ausente () Não realizada

Microscopia:

() Processo inflamatório crônico granulomatoso

() Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico

() Processo inflamatório crônico misto

() Outros – especificar: _____

C) Cultura do tecido lesado da laringe:

C.1) Fragmento: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

C.2) Material aspirado: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

D) Identificação da *Leishmania*: () PCR () Isoenzima () Não realizada

Espécie: _____

4.4.3) Fragmento de biópsia do tecido mucoso lesado de orofaringe:

() Lesão ativa () Cicatriz

Localização da lesão biopsiada de orofaringe: _____

A) Imprint – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

B) Histopatologia:

B1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

- PCR: () Positivo () Negativo () Não realizado

- Peroxidase: () Positivo () Negativo () Não realizado

B2) Inespecíficos:

- Grocott – fungo: () Presente () Ausente () Não realizado

- Wade – micobactéria: () Presente () Ausente () Não realizado

Microscopia:

() Processo inflamatório crônico granulomatoso

() Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico

() Processo inflamatório crônico misto

() Outros – especificar: _____

C) Cultura do tecido lesado de orofaringe:

C1) Fragmento: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

C2) Material aspirado: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

D) Identificação da *Leishmania*: () PCR () Isoenzima () Não realizada

D) Identificação da *Leishmania*: () PCR () Isoenzima () Não realizada

Espécie: _____

4.4.5) Fragmento de biópsia do tecido linfático lesado:

() Lesão ativa () Cicatriz

Localização do nódulo linfático biopsiado: _____

A) Imprint – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

B) Histopatologia:

B1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizada

- PCR : () Positivo () Negativo () Não realizada

- Peroxidase: () Positivo () Negativo () Não realizada

B2) Inespecíficos:

- Grocott – fungo: () Presente () Ausente () Não realizada

- Wade – micobactéria () Presente () Ausente () Não realizada

Microscopia:

() Processo inflamatório crônico granulomatoso

() Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico

() Processo inflamatório crônico misto

() Outros – especificar: _____

C) Cultura do tecido linfático lesado:

C1) Fragmento: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

C2) Material aspirado: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

D) Identificação da *Leishmania*: () PCR () Isoenzima () Não realizada

Espécie: _____

5) TRATAMENTO:

5.1) Tratamento (s) anterior (es) ao IPEC: () Sim () Não

OBS: Em caso de tratamento (s) anterior (es), especificar o (s) período (s), o (s) serviço (s), tempo de tratamento, doses (mg / kg / dia) e o (s) medicamento (s): _____

5.2) Tratamento realizado no IPEC:

Medicamento: _____

A) Mg / kg / dia (dose diária): () IV () IM
() Ambulatorial () Internação () Hospital – dia

B) Período do primeiro tratamento: ____/____/____ a ____/____/____

C) Total de doses: _____

D) Tipo de tratamento:

() Contínuo

() Séries de _____ dias – tempo de administração e intervalos regulares

() Irregular – tempo de administração e/ou intervalos irregulares (ou intervalos maiores que 3 dias no caso de tratamento contínuo)

() Re – tratamento – tempo de interrupção do tratamento maior que 30 dias.

6)EVOLUÇÃO COM DESCRIÇÃO E ESTAGIAMENTO CLÍNICOS DURANTE O TRATAMENTO:

6.1) Após 15 dias: _____

6.2) Após 30 dias: _____

6.3) Após 45 dias: _____

6.4) Após 60 dias: _____

6.5) Após 90 dias: _____

6.6) Após 120 dias: _____

7)COMPLICAÇÕES DA LTA:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Sinusite | <input type="checkbox"/> Osteo – periostite |
| <input type="checkbox"/> Osteólise | <input type="checkbox"/> Disfunção tubária |
| <input type="checkbox"/> Otagia | <input type="checkbox"/> Otite média |
| <input type="checkbox"/> Miíase cutânea | <input type="checkbox"/> Miíase nasal |
| <input type="checkbox"/> Outras | |

Citar: _____

8)EVENTOS ADVERSOS (especificar o tempo de tratamento em dias e a duração da complicação em dias):

Vide tabela de graus de toxicidade clínica:

Geral: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

Respiratório: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

Cardiovascular: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

Hepático: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

Renal: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

Alergia: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Reação local: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Farmacodermia: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Outros – especificar: _____

Vide tabela de graus de toxicidade laboratorial e ECG:

Hemoglobina Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Plaquetopenia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Neutropenia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Uréia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Creatinina Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Hipoglicemia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Hiperglicemia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

TGO/AST Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

TGP/ALT Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Fosfatase alcalina Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Amilase Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Lipase Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Triglicerídeos Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Colesterol Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Hipopotassemia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

ECG Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

Outros – especificar: _____

9)EVOLUÇÃO COM DESCRIÇÃO CLÍNICA APÓS TÉRMINO DO TRATAMENTO:

9.1) Após 30 dias: _____

9.2)Após 90 dias: _____

9.3)Após 180 dias: _____

9.4) Após 360 dias: _____

9.5) Após 2 anos: _____

9.6) Após 3 anos: _____

9.7) Após 4 anos: _____

9.8) Após 5 anos: _____

9.9) Após 10 anos: _____

10) RECIDIVA:

() Sim () Não

Em caso de recidiva, descrever o aspecto da lesão pré – re - tratamento, especificar se o diagnóstico foi clínico ou por demonstração do parasito, especificar doses e nomes dos medicamentos utilizados, período de tratamento e tempo de aparecimento da lesão após o tratamento anterior:

Recidiva 2: () Sim () Não

Em caso de recidiva, descrever o aspecto da lesão pré – re - tratamento, especificar se o diagnóstico foi clínico ou por demonstração do parasito, especificar doses e nomes dos medicamentos utilizados, período de tratamento e tempo de aparecimento da lesão após o tratamento anterior:

Recidiva 3: () Sim () Não

Em caso de recidiva, descrever o aspecto da lesão pré – re - tratamento, especificar se o diagnóstico foi clínico ou por demonstração do parasito, especificar doses e nomes dos medicamentos utilizados, período de tratamento e tempo de aparecimento da lesão após o tratamento anterior:

EVOLUÇÃO COM DESCRIÇÃO CLÍNICA APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO
(EM CASO DE RECIDIVA):

Após 30 dias: _____

Após 90 dias: _____

Após 180 dias: _____

Após 360 dias: _____

Após 2 anos: _____

Após 3 anos: _____

Após 4 anos: _____

Após 5 anos: _____

Após 10 anos: _____

ANEXO D

CASUÍSTICA ESTUDADA DO HEC – IPEC/ FIOCRUZ DE 1989 A 2004

INICIAIS	PRONTUÁRIO	ANO DE REGISTRO
P.G.S.	6308	1989
L.S.O.	6338	1989
C.R.F.	6379	1989
Z.A.P.	6399	1989
D.C.S	6479	1989
M.A.A.	6526	1989
J.C.O.F.	6553	1989
D.C.L.	6656	1989
E.T.N.	6713	1990
A.H.R.P.	6817	1990
J.B.M.M.	6902	1990
J.F.S.	7105	1990
N.F.	7611	1990
O.F.M.	7652	1990
F.G.S.	7819	1990
C.M.M.	7913	1990
S.M.C.	7945	1990
A.O.L.	8077	1990
R.H.P.	8122	1990
M.G.T.R.	8285	1991
Z.P.O.	9174	1991
D.G.B.	9229	1991
R.S.S.	9314	1991
V.J.S.	9330	1991
A.S.M.	9391	1991
E.C.S.	9813	1992
P.J.	9807	1992
J.M.S.	9885	1992
J.M.S.	9890	1992
R.B.	9937	1992
A.C.C.	10033	1992
C.T.S.	10221	1992
A.D.X.	10245	1992
M.R.O.	10248	1992
E.L.R.	10269	1992
S.B.M.	10290	1992
W.P.M.	10505	1993
M.F.C.C.	10605	1993
S.M.S.	10665	1993
D.O.F.F.	10714	1993
J.C.N.	10772	1993
R.T.H.	10845	1993
I.B.M.	10988	1994
P.B.C.	11000	1994

M.R.S.	11074	1994
G.J.M.	11099	1994
J.V.S.	11170	1994
N.R.N.	11203	1994
W.O.M.	11288	1994
A.A.M.	11308	1994
O.P.	11379	1994
M.F.S.	11398	1994
J.A.F.	11561	1995
R.A.F.	11753	1995
A.M.S.	11867	1995
R.S.F.	12248	1996
J.S.O.	12309	1996
G.I.O.	12541	1996
C.J.	12593	1996
D.J.O.	12710	1996
G.F.R.	12788	1997
A.C.G.M.	12819	1997
V.S.C.	12980	1997
R.M.S.	13221	1997
M.N.S.L.	13298	1998
H.V.C.	13307	1998
I.S.P.	13384	1998
J.C.O.	13398	1998
E.C.S.	13415	1998
P.C.M.	13416	1998
F.C.S.	13422	1998
M.A.S.F.	13439	1998
J.B.	13599	1998
J.L.Q.	13646	1998
A.T.	13793	1999
P.B.S.	13973	1999
M.G.G.	14179	1999
N.L.C.	14682	2000
L.A.S.	14721	2000
G.P.S.	14788	2000
J.H.	15027	2000
G.M.J.	15065	2000
I.V.S.	15252	2000
J.M.F.	15419	2001
A.C.M.	15608	2001
J.S.S.	15673	2001
S.F.S.	15871	2001
A.M.S.	16102	2001
R.G.S.	14370	2002
A.N.T.	16371	2002
E.I.S.	16376	2002
F.C.	16377	2002

J.M.S.	16378	2002
J.C.S.	16429	2002
P.A.S.	16500	2002
M.B.S.	16538	2002
A.O.M.	16553	2002
L.O.S.	16628	2002
J.P.S.	16686	2002
J.L.F.J.	16754	2002
M.M.C.S.	16764	2002
C.R.N.S.	16778	2002
I.S.A.	16791	2002
P.L.M.	16808	2002
M.H.L.S.	16809	2002
A.N.	16815	2002
M.G.S.	16840	2002
L.L.B.F.	16908	2002
C.A.	16938	2002
A.B.S.	17011	2003
J.L.S.	17126	2003
L.M.C.	17271	2003
C.S.	17287	2003
P.A.S.	17439	2003
H.C.Q.	17640	2003
L.S.C.	17642	2003
E.S.O.	17659	2003
M.F.A.P.	17742	2003
J.S.L.	17984	2004
E.C.B.	18068	2004
R.T.C.	18081	2004
B.J.S.	18095	2004
V.B.M.	18171	2004