

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



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

DANIEL CESAR SILVA DA COSTA

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL
DAS MANIFESTAÇÕES ORAIS DA LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA

Rio de Janeiro

2014

DISSERTAÇÃO MPCDI – IPEC

D.C.S. COSTA 2014

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS MANIFESTAÇÕES ORAIS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

DANIEL CESAR SILVA DA COSTA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC – FIOCRUZ), para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadoras: Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino
Dra. Fátima da Conceição Silva

Rio de Janeiro
2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

C837 Costa, Daniel Cesar Silva da

Caracterização clínica e laboratorial das manifestações orais de leishmaniose tegumentar americana / Daniel Cesar Silva da Costa. – Rio de Janeiro, 2014.

x, 70 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2014.

Bibliografia: f. 42-45

1. Leishmaniose tegumentar americana. 2. Mucosa oral. 3. Manifestações clínicas. 4. Características laboratoriais. 5. Diagnóstico precoce. I. Título.

CDD 616.9363

DANIEL CESAR SILVA DA COSTA

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS
MANIFESTAÇÕES ORAIS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação de Pesquisa Clínica em
Doenças Infecciosas do Instituto de
Pesquisa Clínica Evandro Chagas para
obtenção do grau de Mestre em Ciências

Orientadoras: Prof^a. Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino
Prof^a. Dra. Fátima da Conceição Silva

Aprovado em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Aline Fagundes da Silva (Presidente)
IPEC/FIOCRUZ

Dra. Mariana Reuter Palmeiro (Revisora)
IPEC/FIOCRUZ

Prof. Dra. Tania Salgado de Sousa Torraca
UFRJ

Dra. Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos (Suplente)
IPEC/FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que guiou meus caminhos e cuja vontade, muitas vezes não compreendida por mim, me trouxe até aqui. Ainda que todos meus pedidos fossem atendidos não poderia imaginar melhor forma de viver todas essas experiências e oportunidades maravilhosas que Ele me proporcionou.

Agradeço a minha família, em especial minha mãe por toda torcida, orações, preocupações, apoio, zelo e dedicação; a minha irmã que trilha comigo essa jornada acadêmica e que se tornou um referencial de retidão profissional e intelectualidade; ao meu pai (em memória) pelo exemplo e inspiração de vida.

Agradeço as minhas Orientadoras, Dra. Cláudia e Dra. Fátima que, ao aceitarem me orientar, fizeram uma aposta no desconhecido e nem por isso se dedicaram menos, acho até que se preocuparam mais que o normal, em me ajudar nesse processo de construção profissional e pessoal em que me encontro, pessoas pelas quais tenho a mais sincera admiração e gratidão. Nos dois anos decorrentes do curso de mestrado, não houve um dia em que eu não aprendesse algo novo no convívio com as duas, aprendizado este que não se limita ao que está nos livros e artigos científicos.

Agradeço a todos os pesquisadores com os quais pude conviver nesse período e que contribuíram para realização desta pesquisa, em especial: Dr. Armando, Dra. Maria Inês, Dra. Aline, cujas colaborações para o desenvolvimento deste trabalho foram de grande importância, Dra. Tania, que aceitou tão prontamente o convite para banca e, claro, Dra. Mariana que, pela coragem e pioneirismo, representa a Odontologia nesta área.

Agradeço a minha turma do curso de mestrado: Benivaldo, Mateus, Antônio e principalmente a Márcia, que cuidou de todos nós e nos ajudou de todo coração.

Agradeço também aos colegas do ambulatório: Ana Ruas, Fátima, Michelle, Dra. Ginelza, Ananda, Tiago, Renata, Dona Marli, Rosana; e aos do Laboratório: Giovanna, Patrícia e a Jéssica, cuja amizade construída foi um grande presente.

Este trabalho não teria sido possível sem o apoio do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC-Fiocruz) e em particular da Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, assim como o apoio financeiro da CAPES, CNPq, Faperj e do próprio IPEC. A todos meus agradecimentos.

Silva-Costa DC, **Caracterização Clínica e Laboratorial das Manifestações Orais de Leishmaniose Tegumentar Americana**. Rio de Janeiro, 2014. 75f Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução: A leishmaniose é uma zoonose infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que parasitam as células do sistema mononuclear fagocitário. Esta doença pode se manifestar de duas formas: leishmaniose tegumentar e a leishmaniose visceral. A leishmaniose tegumentar pode acometer pele ou mucosas inclusive da cavidade oral. As lesões orais de leishmaniose por não serem ainda bem estudadas são frequentemente confundidas com outras doenças da boca, o que atrasa o diagnóstico e o tratamento específico, aumentando a probabilidade de sequelas. Desta maneira, aumentar o conhecimento da evolução das lesões orais de leishmaniose tegumentar americana (LTA) pode auxiliar no diagnóstico precoce da infecção, melhorando seu prognóstico. **Objetivos:** Avaliar a frequência da ocorrência de lesões orais de LTA e descrever suas peculiaridades clínicas, laboratoriais, e terapêuticas. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal descritivo com amostra de conveniência, utilizando dados obtidos de prontuários e de exame clínico das mucosas das vias aéreo-digestivas superiores de 206 pacientes com Leishmaniose Mucosa (LM), atendidos no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses-IPEC-Fiocruz entre 1989 e 2013. Para as variáveis categóricas foram calculadas proporções. Para as variáveis contínuas foram usadas medidas de tendência central e dispersão. A associação entre as variáveis categóricas foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson. A diferença dos valores das variáveis contínuas foi verificada pelo teste t, no caso paramétrico e pelo teste de Mann-Whitney, no caso não paramétrico. P-valores menores que 0.05 indicaram testes estatisticamente significativos. **Resultados:** Encontramos uma preponderância do gênero masculino (72,8%) dentre os pacientes com a forma mucosa. Foi possível determinar que o sítio mucoso mais acometido é o nasal, seguido do oral, faríngeo e laríngeo. Num universo amostral de 206 pacientes, 78 (37,9%) apresentavam lesões em cavidade oral, que tiveram mediana de tempo de evolução menor (8 meses) comparado aos outros sítios mucosos das Vias aéreas e digestivas superiores -VADS (nasal com 24 meses; laríngea e faríngea com 12 meses) e do tempo de cicatrização maior (oral= 113 dias; nasal= 90 dias, faríngea= 91 dias e laríngea= 78,5 dias). A presença de lesão oral foi associada a um maior tempo de cicatrização das lesões nasais e à presença de lesão nos outros três sítios mucosos. **Conclusão:** Considerando os piores resultados terapêuticos associados à presença de lesão oral, sugerimos que lesões nesta localização representem um fator de pior prognóstico para a LM.

Palavras chave: Leishmaniose tegumentar americana; Mucosa oral; Manifestações clínicas; Características laboratoriais; Diagnóstico precoce.

Silva-Costa DC, **Characterization of the Oral Manifestations in the American Tegumentary Leishmaniasis Based on the Clinical and Laboratorial Findings.** Rio de Janeiro, 2014. 75f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infeciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Introduction : Leishmaniasis is an infectious zoonotic disease caused by protozoa of the genus *Leishmania*, which infects the mononuclear phagocyte system. This disease can be clinical presented as: Tegumentary leishmaniasis (TL) and visceral leishmaniasis. The TL can affect the skin and the mucosa (mucosal leishmaniasis – ML), including oral cavity. The oral lesions of TL are often confused with mouth's lesions with other etiologies, and as there are few studies characterizing oral leishmaniasis, the correct diagnosis and treatment can be delayed, increasing the likelihood of sequelae. In this way, the increase of knowledge about this site of TL lesions can help an early diagnosis of the infection and improve the patients prognosis. **Objectives :** Identify the frequency of occurrence of ATL oral lesions and describe the clinical, laboratorial and therapeutics characteristics. **Methods:** Was made a cross-sectional descriptive study with a convenience sample, using data obtained from medical records and specific clinical mucosa examination, especially the oral mucosa, of 206 patients with mucosal leishmaniasis (ML), treated at the ambulatory of Otorhinolaryngology, from Laboratório de Vigilância em Leishmanioses-IPEC-Fiocruz between 1989 e 2013. were calculated the proportions of categorical variables. Measures of central tendency and dispersion were used for continuous variables. The association between categorical variables was assessed by Chi-square test of Pearson. The difference in the values of parametric continuous variables was assessed by t test and Mann-Whitney test for nonparametric. **Results:** A preponderance of males (72.8%) were found among patients with ML. We could determined that most affected site is the nasal mucosae, followed by the oral, pharyngeal and laryngeal sites. In a sample of 206 patients, 78 had lesions in the oral cavity, which has a lower median (Md) of evolution time (8 months) than the other sites (Nasal= 24 months; laryngeal and pharyngeal= 12months); and a higher time of healing (oral= 113 days, as Nasal= 90 days, pharyngeal= 91 and laryngeal= 78.5 days). The relationship between presence of oral lesions associated with lesions in each one of the other 3 sites; and presence of oral lesion in the time of nasal lesions healing was statistical significant (<0.05). **Conclusion:.** The oral lesions are generally associated with lesions in other mucosal sites, have a lower median of evolution when compared with the others anatomical areas and have a higher median healing time. Our results suggests that ATL lesions in the oral cavity represent a negative prognostic factor for lesions in the nasal cavity. **Keywords:** American tegumentary leishmaniasis, Oral mucosal, Clinical manifestations, Laboratorial characteristics, Early diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

Figura 1	Corte Sagital do Crânio com destaque das VADS	11
Figura 2	Cavidade Bucal	12
Figura 3	Algumas estruturas anatômicas do Sistema Estomatognático	13
Figura 4	Estruturas dentárias e de suporte	13
Figura 5	Estruturas anatômicas da língua	14
Figura 6	Ciclo do protozoário leishmania no homem e no vetor	16
Figura 7	(A) Forma Cutânea localizada de LTA; (B) Forma Disseminada de LTA e (C) Forma Difusa de LTA.	18
Figura 8	Leishmaniose Mucosa (A) Cavidade nasal: crostas obstruindo fossa nasal; (B) Laringe: lesão infiltrativa em prega vocais, pregas ariepiglóticas, aritenóides, epiglote e vestíbulo laríngeo; (C) Faringe: lesão granulosa vegetante em pilar posterior esquerdo assim como também em úvula; (D) cavidade Oral: Lesão infiltrada e granulosa em face interna de gengiva superior e infiltrada e ulcerada em palato.	21

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

- Tabela 1** Comparação da presença ou não de lesão oral com a presença de lesão nasal, presença de lesão laríngea, presença de lesão faríngea, recidiva, conclusão do tratamento e cura após um ano pelo Teste qui-quadrado com p valor. IPEC FIOCRUZ, 2014 42
- Tabela 2** Comparação dos grupos com e sem lesão oral e com e sem lesão nasal com evolução das lesões mucosas, intradermorreação de Montenegro e tempos de cicatrização pelo teste de Mann-Whitney com p valor. IPEC-FIOCRUZ, 2014. 43
- Tabela 3** Comparação da presença de lesão oral isolada ou associada com o tempo de evolução das lesões, intradermorreação de Montenegro, tempo de cicatrização das lesões e duração do tratamento. Teste de Mann-Whitney com p valor. IPEC FIOCRUZ, 2014 44

LISTA DE ABREVIATURAS

LTA ou ATL	Leishmaniose Tegumentar Americana / American Tegumentary Leishmaniasis
LC ou CL	Leishmaniose Cutânea / Cutaneous Leishmaniasis
LM ou ML	Leishmaniose Mucosa /Mucosal Leishmaniasis
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
PCR	Reação em cadeia da polimerase
OMS	Organização Mundial de Saúde
IHQ	Imunohistoquímica
LCDi	Leishmaniose Cutâneo Disseminada
LMC	Leishmaniose Mucocutânea
MS	Ministério da Saúde
NNN	Neal, Novy e Nicole
BHI	Brain and Heart Infusion
ORL	Otorrinolaringologia
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
S	Desvio padrão
X	Média
Md	Mediana
AM	Antimoniato de Meglumina
VADS	Vias Aéreas e Digestivas Superiores
IDRM	Intradermorreação de Montenegro

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 ANATOMOFISIOLOGIA DA BOCA.....	1
1.2 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: O PARASITO E A INFECÇÃO. 5	
1.3 AS LEISHMANIOSES	7
1.3.1 A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA).....	7
1.4 LEISHMANIOSE MUCOSA DAS VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS SUPERIORE ..9	
1.4.1 Resposta Imune Celular nas Lesões Mucosas de LTA.....	12
1.4.2 Diagnóstico.....	13
1.4.3 O Tratamento da LTA	16
1.4.4 Acompanhamento e evolução da LTA.....	17
2. JUSTIFICATIVA	18
3. OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO GERAL.....	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4. ARTIGO.....	20
5. CONCLUSOES GERAIS.....	41
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
APÊNDICES.....	46
ANEXOS	48

1. INTRODUÇÃO

1.1 ANATOMOFISIOLOGIA DA BOCA

A boca é uma das estruturas anatômicas das Vias Aéreas e Digestivas Superiores (VADS), integrante do sistema estomatognático e representa o primeiro seguimento do sistema digestório, sendo composta de formações que circunscrevem uma cavidade do vicerocrânio (figura 1). Esta cavidade comunica-se com o exterior e com a faringe, sendo dividida pelos processos alveolares e arcos dentais em duas áreas: vestíbulo, que é o espaço semelhante a uma fenda compreendido externamente pela bochecha e lábios e internamente por dentes e gengiva; e cavidade própria da boca, que corresponde ao espaço limitado lateral e anteriormente pelos arcos maxilares e mandibulares e os dentes, posteriormente com a faringe e em estado de repouso é completamente ocupada pela língua. Seus limites são determinados pelos lábios, face interna das bochechas (mucosa jugal), palato (duro e mole, sendo que este último se estende para parte posterior em formato de “v” denominado, úvula), soalho e istmo da garganta (composto pelos arcos palatoglosso, palatofaríngeo e tonsila palatina) conforme figura 2 (NETTER, 2000; MADEIRA, 2003).

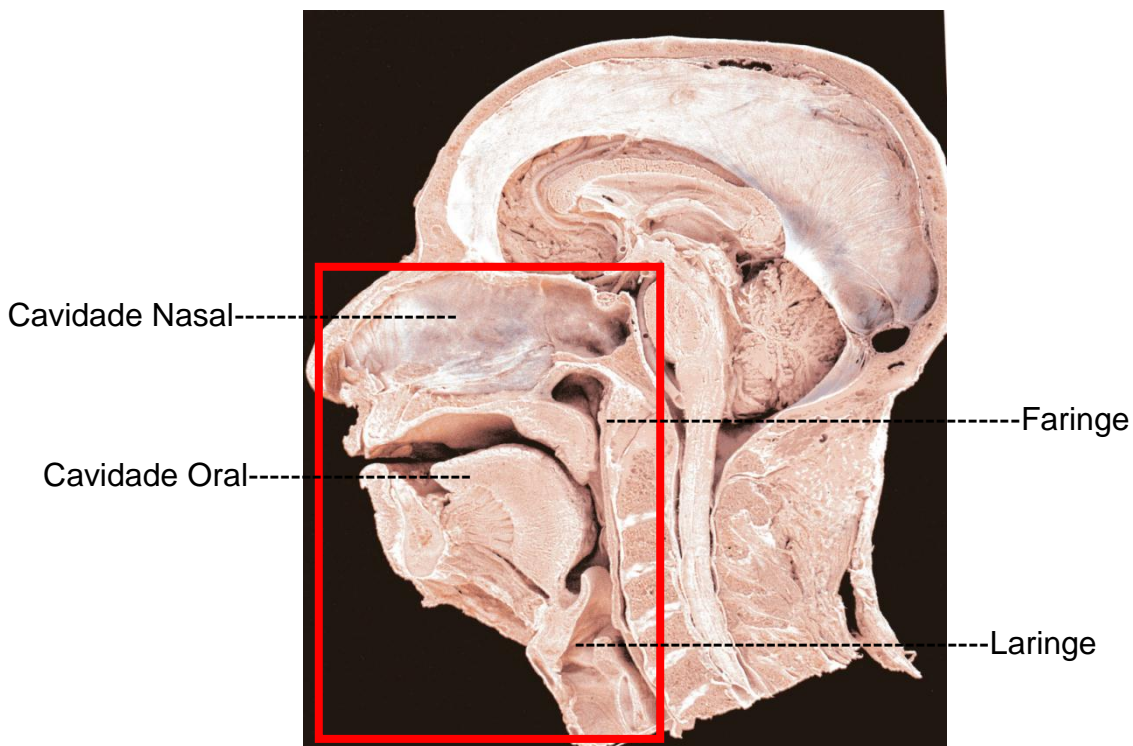


Figura. 1- Corte sagital do Crânio com destaque das VADS. FONTE: Madeira, MC. Anatomia da Face. 4ed. São Paulo: Savier, 2003.

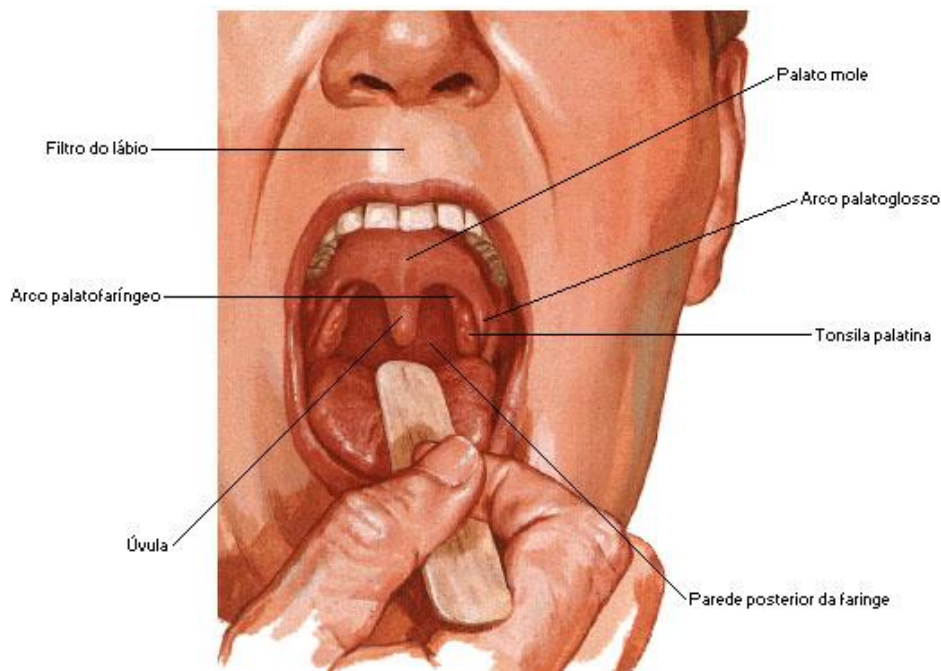


Figura. 2 - Cavidade bucal. FONTE: Netter, FH. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000

O sistema estomatognático é composto por estruturas teciduais e órgãos como: ossos, músculos, ligamentos, mucosas, dentes, articulações (gonfoses – entre dentes e osso; e complexas - articulações temporomandibulares), glândulas salivares maiores e menores, vasos sanguíneos e linfáticos, estruturas linfáticas e ramificações nervosas (OKESON, 1992; ASH, 2001). Algumas destas estruturas estão representadas na figura 3.

Os dentes, a língua e glândulas salivares são órgãos acessórios do sistema digestório que estão presentes ou relacionados intimamente com a cavidade bucal (NANCI, 2013). Na mastigação cada grupo dentário apresenta uma função específica. Os incisivos tem o papel de cortar os alimentos, os caninos de rasgar e molares de triturar (MADEIRA, 2003).

Os dentes são estruturas cônicas, duras, fixadas nos alvéolos da mandíbula e maxila e são usados na mastigação, na assistência à fala e, com a vida moderna, na estética. Eles são compostos pelo esmalte, que é a estruturas mais dura do corpo humano, acelular, inerte, formado por células epiteliais e suportado pela dentina, que é um tecido conjuntivo denso, vital, menos mineralizado e mais resiliente, o qual é formado e suportado pela polpa dentária, um tecido conjuntivo não-mineralizado (MADEIRA, 2003; NANCI 2013). Os elementos dentários são presos ao osso por

tecidos conjuntivos de suporte, constituídos por: cimento, ligamento periodontal e osso alveolar (figura 4) (NANCI, 2013).

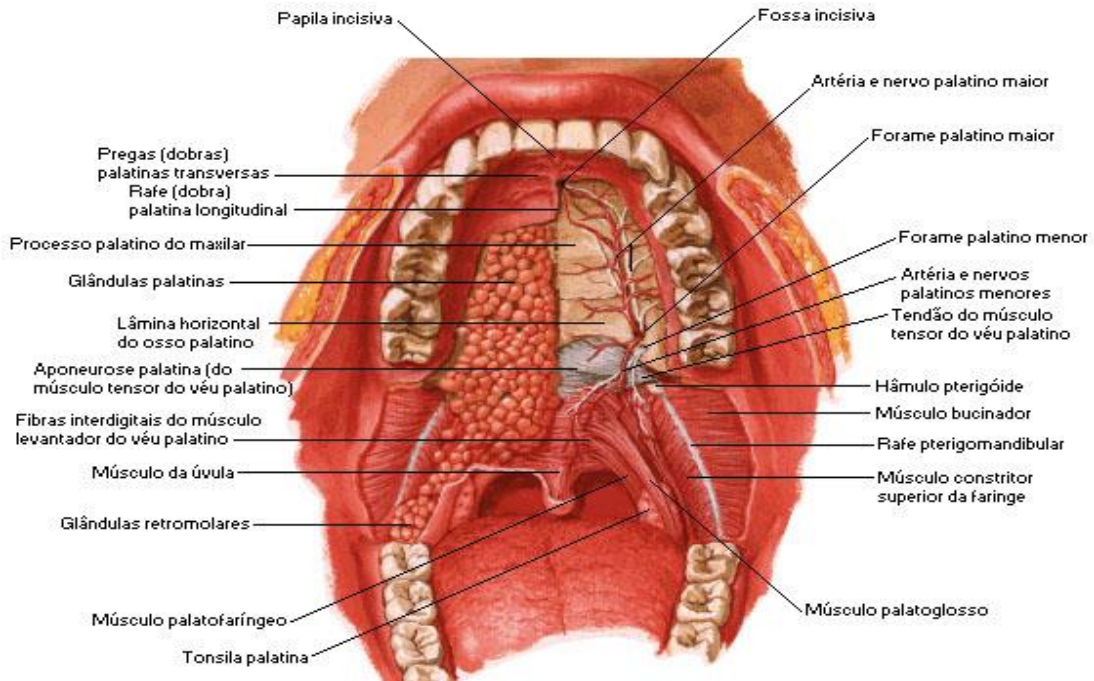


Figura 3 – Algumas estruturas anatómicas do Sistema Estomatognático. FONTE: Netter, FH. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

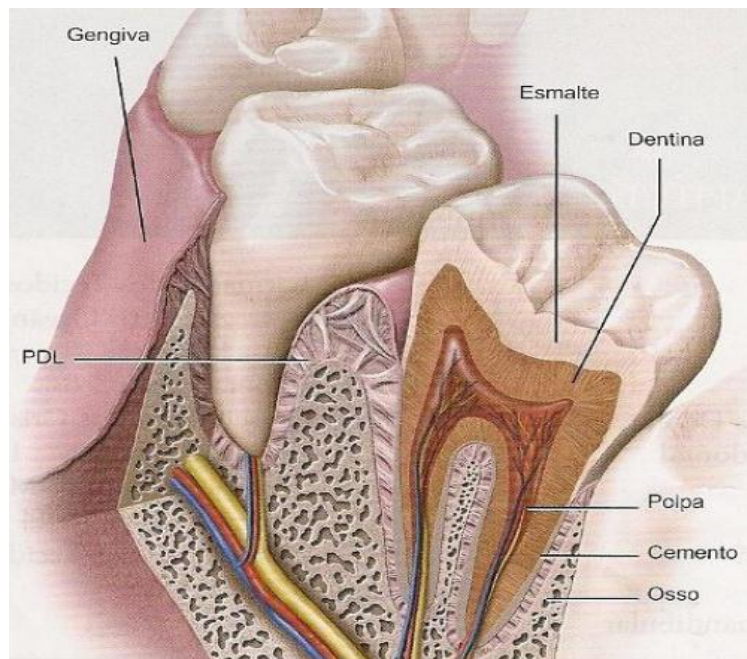


Figura 4 – Estruturas dentárias e de suporte. PDL- Ligamento periodontal. FONTE: Nanci, A. Ten Cate, histologia oral. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

A língua é o principal órgão do sentido do gosto/paladar, importante na articulação da fala, além de auxiliar na mastigação e deglutição dos alimentos; localiza-se no soalho da boca, dentro da curva do corpo da mandíbula e pode ser anatomicamente dividida em raiz e corpo (figura 5). A raiz é a parte posterior que se liga ao osso hióide pelos músculos hioglosso e genioglosso e pela membrana glossohióidea; à epiglote, por três pregas da mucosa (duas pregas glossoepiglóticas laterais e uma prega glossoepiglótica mediana); ao palato mole, pelos arcos palatoglossos, e a faringe, pelos músculos constritores superiores da faringe e pela mucosa. No corpo da língua temos a região anterior, arredondada denominada ápice, que se apoia contra a face lingual dos dentes incisivos inferiores. A face inferior do corpo da língua possui uma mucosa entre o soalho da boca e a língua na linha mediana que forma uma prega vertical nítida, o frênulo da língua. Na região dorsal da língua encontramos um sulco mediano que divide a língua simetricamente, estruturas gustativas denominadas papilas linguais (filiformes, fungiformes e valadas, sendo estas últimas as maiores papilas e ficam posicionadas em forma de “V” anteriormente ao forame cego) e no terço posterior encontramos numerosas glândulas mucosas e a tonsila lingual (MADEIRA, 2003).

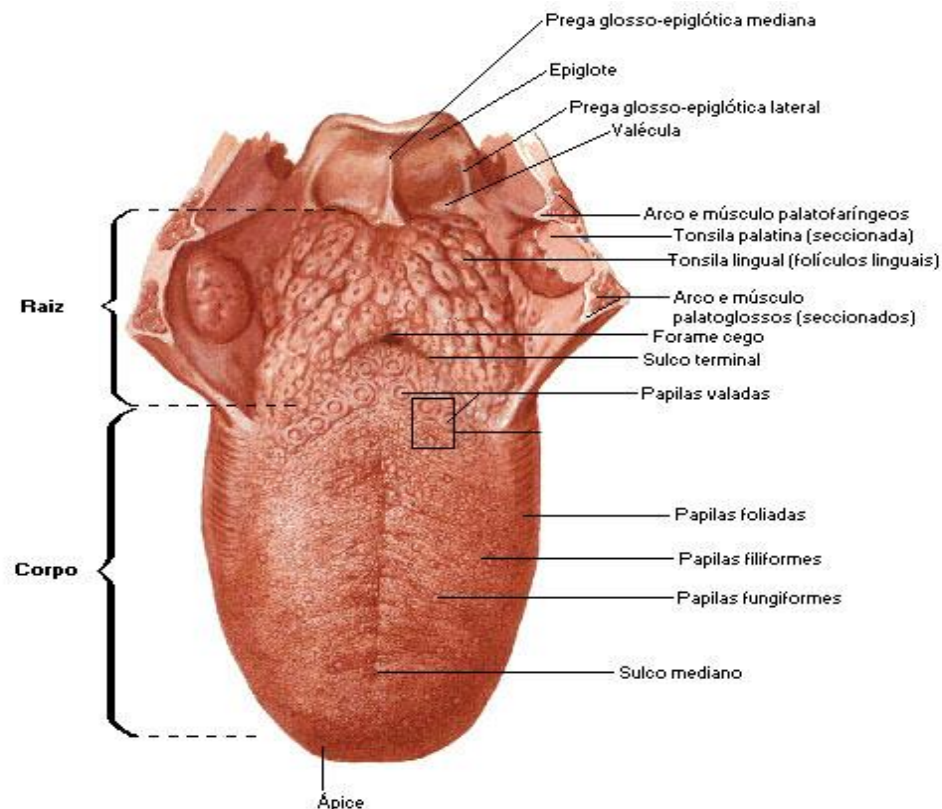


Figura 5- Estruturas anômicas da língua. FONTE: Netter, FH. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

Histologicamente, a mucosa oral pode ser classificada em três tipos: mastigatória, de revestimento e especializada. A mucosa mastigatória reveste gengiva inserida e palato, possui epitélio queratinizado e está firmemente aderida a lamina própria, sendo apropriada para resistir a pressão durante a mastigação. A mucosa de revestimento, localizada nas gengivas, fundo de vestibulo, mucosa jugal, projeções labiais, trígono e assoalho, é flexível, seu epitélio não é queratinizado e tem a principal função de proteção. A mucosa especializada compreende as papilas e botões gustativos, se localizam na superfície dorsal da língua e estão relacionadas a sensação de gosto do paladar (NANCI, 2013).

A ingestão de alimentos e substâncias necessárias para manutenção de mecanismos vitais, seu transporte, transformações mecânicas e químicas de macromoléculas em moléculas absorvíveis definem as funções realizadas pela boca e suas estruturas envolvidas nos mecanismos do sistema digestório de ingestão, mastigação, deglutição e digestão (OKESON, 1992; NETTER, 2000; MADEIRA, 2003).

A participação da cavidade oral na fonação está relacionada a ressonância e na articulação dos fonemas durante o discurso através dos órgãos fonoarticulatórios (língua, dentes, bochechas, lábios e palato), que permitem a transformação do som gerado na glote em fonemas, produzindo a fala (MADEIRA, 2003).

A maioria das regiões e tecidos da cavidade oral pode ser acometida por diferentes tipos de alterações não infecciosas (como neoplasias, doenças auto-imunes e degenerações) ou infecciosas como é o caso da Leishmaniose Tegumentar Americana.

1.2 LEISHMANIOSES TEGUMENTAR AMERICANA: O PARASITO E A INFECÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitida através da picada de um vetor (inseto), pertencente ao gênero *Lutzomyia*, cujas espécies envolvidas dependem da localização geográfica (REY, 1991; GENARO, 2002). Já foram descritas na literatura 31 espécies de leishmanias infectando tanto mamíferos, hospedeiros silvestres ou domésticos e vetores, das quais 21 são patogênicas ao homem (ASHFORD, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). As espécies

de *Leishmania* estão agrupadas e classificadas em dois subgêneros de acordo com a classificação proposta por Lainson e Shaw (1987): *L. (Leishmania)* e *L. (Viannia)*. No Brasil, as principais espécies associadas às leishmanioses humanas são pertencentes ao subgênero *Viannia (V)*: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi*, mas algumas espécies do subgênero *Leishmania (L.)* também apresentam importante papel na doença humana no Brasil, notadamente a *L. (L.) chagasi*.

A manutenção do ciclo biológico (figura 6) do protozoário depende de dois hospedeiros: um invertebrado e outro vertebrado. Durante a hematofagia, as formas promastigotas presentes nas glândulas salivares do vetor (flebotomíneo) são inoculadas na junção derme-epiderme do hospedeiro vertebrado, ocorrendo a fagocitose dos parasitos, que irão se transformar em amastigotas principalmente no interior do vacúolo fagocítico dos macrófagos. A localização do parasito dentro dos macrófagos, associada à resposta imune estimulada pela presença do antígeno parasitário, produz uma reação inflamatória com predominância celular (processo inflamatório crônico do tipo granulomatoso) que acomete a pele no local da infecção. Com a continuidade da infecção, podem surgir lesões teciduais acometendo outros pontos distantes da pele e/ou a mucosa das VADS (forma tegumentar) (GENARO, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

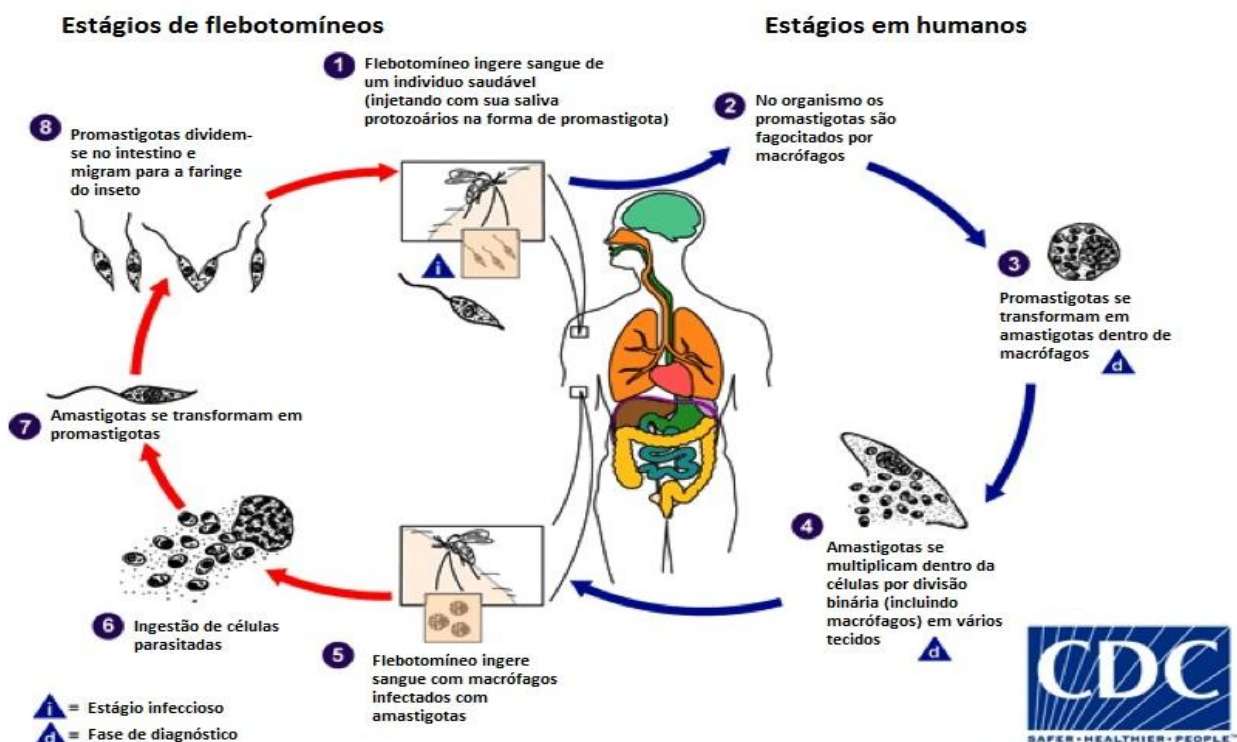


Figura 6- Ciclo do protozoário leishmania no homem e no vetor. FONTE: <https://sites.google.com/site/bioparasitologia2/leishmaniose--video>
 Fonte original : <http://dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Leishmaniasis.htm>
 (acessado em 26 de janeiro de 2014)

1.3 AS LEISHMANIOSES

Oitenta e oito países no mundo são afetados pelas leishmanioses, sendo 66 do Velho Mundo e 22 do Novo Mundo, distribuídos pela Ásia, África, Europa e América (DESJEUX, 2001; ALVAR *et al*, 2012). Nas Américas, a distribuição da LTA se estende desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004 e 2010).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam uma prevalência de aproximadamente 12 milhões de infectados, com risco de 350 milhões de pessoas expostas adquirirem a doença (PEREIRA & FONSECA, 1994; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; ALVAR *et al*, 2012). Segundo Alvar *et al*. (2012), aproximadamente 0,7 a 1,2 milhões de novos casos de Leishmaniose Tegumentar ocorrem a cada ano. A doença é considerada pela OMS um dos maiores problemas de Saúde Pública do mundo, compondo uma das seis doenças de estudo prioritário (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

No Brasil o número de casos de LTA foi de 15.731 e coeficiente de detecção de 11,1 casos/100.000 (BRASIL 2012). A LTA encontra-se distribuída amplamente por todo território brasileiro, desde a Amazônia até os estados do sul. (MARZOCHI & MARZOCHI, 1994). O Rio de Janeiro é tradicionalmente considerado uma área endêmica de LTA, e a espécie circulante tem sido identificada como *L.(V) braziliensis* (SCHUBACH *et al.*, 1998), apesar da descrição de um caso de Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD) no sul do estado, no qual estava implicado o parasito *L. (V.) amazonensis* (AZEVEDO-COUTINHO *et al.*, 2007).

1.3.1 A Leishmaniose Tegumentar Americana

A LTA é classificada em quatro formas clínicas básicas:

1.3.1.1 Leishmaniose cutânea localizada (LCL)

A forma cutânea da LTA apresenta-se como uma lesão ulcerada de fundo granuloso (figura 7A), que tende a ser auto-limitada com bordos em moldura podendo evoluir para regressão, mesmo sem tratamento. Neste caso, a cicatrização pode ocorrer num prazo de alguns meses a vários anos, curando-se, frequentemente, dentro de 12 a 15 meses (REY, 1991). Às vezes essas úlceras são

acompanhadas de linfadenopatia regional precoce. Usualmente a intradermorreação de Montenegro (IDRM) é positiva, além de ser possível evidenciar resposta imune celular específica *in vitro* (CONCEIÇÃO-SILVA et al., 1990).

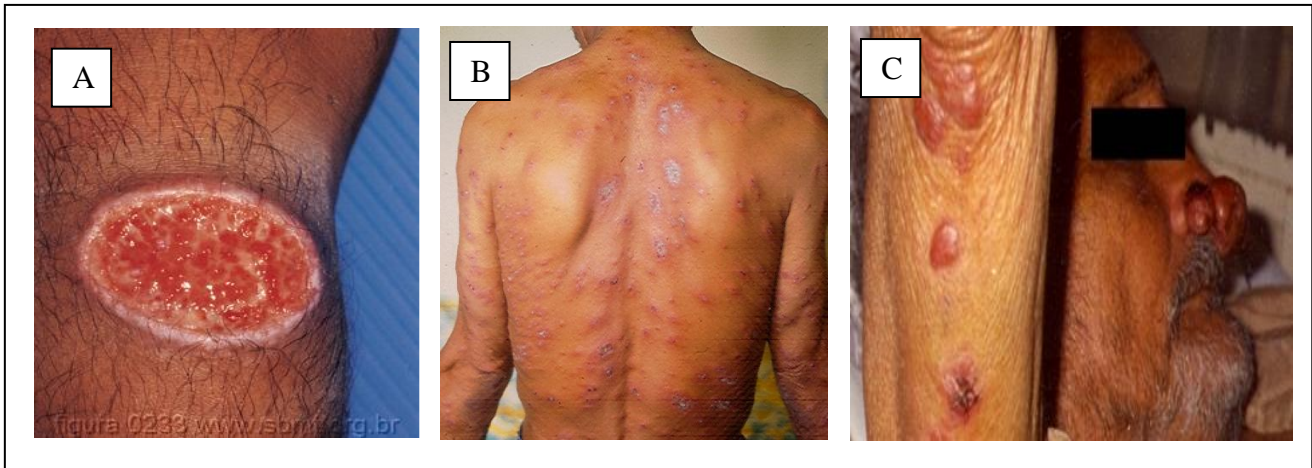


Figura 7- (A) Forma cutânea localizada de LTA; (B) Forma disseminada de LTA e (C) Forma Difusa de LTA. FONTES: (A) Sociedade Brasileira de Medicina Tropical- (Armando Schubach-IPEC/ Fiocruz); (B) Sociedade Brasileira de Medicina Tropical- (Gustavo Romero-UnB) e (C) Sociedade Brasileira de Medicina Tropical- (Valdir Sabbaga Amato). (http://www.sbmt.org.br/site/banco_imagens, acessado em 29/01/2014)

1.3.1.2 Leishmaniose cutânea disseminada (LCDi)

Em alguns pacientes as lesões cutâneas podem se disseminar por toda a superfície cutânea (figura 7B) podendo chegar a número expressivo de lesões (maior que 100), (GRIMALDI *et al.*, 1989; BITTENCOURT & BARRAL-NETO, 1991 e 1995; BARRAL *et al.*, 1992 e 1995). Nesta forma ocorrem incontáveis lesões ulceradas, usualmente de tamanho inferior a 1 cm e que apresentam boa resposta ao tratamento antimonial. Apesar da disseminação cutânea, o paciente é classificado como imunocompetente e apresenta-se em bom estado geral. Seus exames são considerados dentro da normalidade e é possível a evidenciação de resposta imune celular e humoral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

1.3.1.3 Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD)

A LCD (figura 8C) deve ser diferenciada da leishmaniose cutânea disseminada, sendo caracterizada por infiltrações, pápulas e tubérculos envolvendo extensas áreas cutâneas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). A doença apresenta caráter progressivo, não responde ao tratamento antimonial e evolui em ciclos de

remissão (após o tratamento) e atividade. Os pacientes com LCD não apresentam resposta imune celular específica para o antígeno do parasito, tanto *in vivo* (teste de hipersensibilidade tardia - Intradermorreação de Montenegro (IDRM) negativa), quanto *in vitro* (resposta proliferativa de linfócitos – RPL sem resposta) (CASTES et al., 1983 e 1984).

1.3.1.4 Leishmaniose Mucosa (LM)

Alguns pacientes infectados por *L. (V.) braziliensis* (1 a 10%) desenvolvem a Leishmaniose Mucosa (LM) que geralmente apresenta destruição tecidual progressiva associada à intensa resposta inflamatória (AMATO *et al.*, 2003 e 2008, TUON *et al.*, 2008; PALMEIRO *et al.*, 2012). A lesão mucosa usualmente surge semanas ou anos após o desaparecimento da lesão cutânea inicial, por provável disseminação hematogênica, a partir do foco primário (KANAN & RYAN, 1975). Entretanto mais raramente, a lesão mucosa pode aparecer na vigência de uma úlcera cutânea em atividade sendo então denominada leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM).

Frequentemente, os pacientes com a forma mucosa referem passado de lesões em pele compatíveis com a forma cutânea e apresentam uma ou mais cicatrizes sugestivas. Parte deles apresenta história de ausência de tratamento ou tratamento inadequado da lesão cutânea inicial, o que sugere que as curas espontâneas e os tratamentos curtos e irregulares constituem risco para o aparecimento da forma mucosa. Dados da frequência da doença na forma mucosa são variáveis, de acordo com a região (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Apesar de todas as hipóteses indicadas, o mecanismo exato da formação das lesões da LM e os fatores que desencadeiam a doença ainda permanecem desconhecidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

1.4 LEISHMANIOSE MUCOSA DAS VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS SUPERIORES

A LM acomete preferencialmente as mucosas das VADS, podendo se apresentar isoladamente ou em associação entre os sítios anatômicos: nasal, faríngeo, oral e laríngeo (Figura 8). Através de sua forma de apresentação,

considerando localização e relação com a forma cutânea, ela pode ser classificada em: Forma Mucosa Tardia; Forma Mucosa de origem Indeterminada; Forma Mucosa Primária; Forma mucosa Concomitante e Forma Mucosa Contígua (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A forma mucosa tardia é possivelmente a forma mais comum e pode surgir até vários anos após a cicatrização da forma cutânea. Classicamente está associada ao histórico de lesões cutâneas múltiplas ou de longa duração cujas curas foram espontâneas ou os tratamentos da leishmaniose cutânea (LC) insuficientes (LLANOS-CUENTAS *et al.* 1984; MARSDEN 1986).

A forma mucosa de origem indeterminada ocorre quando a LM apresenta-se clinicamente de forma isolada e não é possível detectar nenhuma outra evidência de LC prévia. Tais formas estariam provavelmente associadas a infecções subclínicas ou lesões pequenas, não ulceradas, de evolução rápida, que teriam passado despercebidas e curadas, sem deixar cicatrizes perceptíveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A forma mucosa primária apresenta-se quando eventualmente a mucosa ou semimucosa de lábios e genitais pode ser acometida primariamente pela picada do vetor (SCHUBACH *et al.* 1998).

Na forma mucosa concomitante a lesão mucosa aparece simultaneamente a vigência de uma úlcera cutânea em atividade (MINISTÉRIOS DA SAÚDE, 2010).

A forma mucosa contígua é um modelo especial de leishmaniose cutâneo-mucosa onde lesões em pele localizadas na face, pela expansão do diâmetro de sua área de comprometimento, podem se estender e desenvolver através do limite pele/mucosa apresentando, assim, uma lesão característica que engloba pele e mucosas nasais e/ou orais (MARZOCHI & MARZOCHI 1994).

Todos os tipos de forma mucosa podem ser causados por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, sendo que as formas mucosa contígua e mucosa primária, também podem ser causadas por *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (MARZOCHI & MARZOCHI 1994).

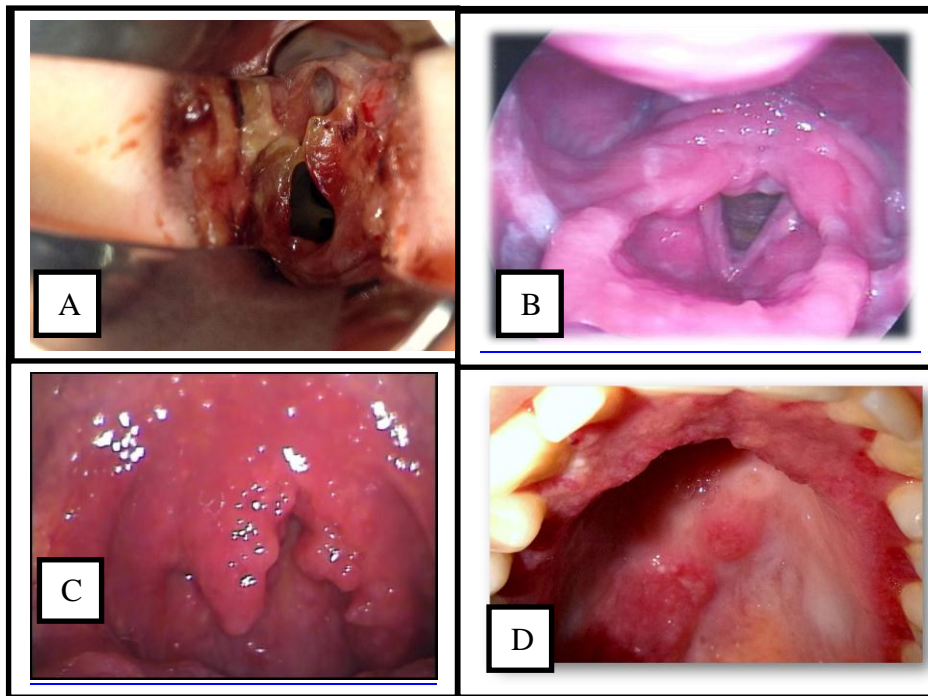


Figura 8- Leishmaniose Mucosa (A) Cavidade nasal: crostas obstruindo fossa nasal; (B) Laringe: lesão infiltrativa em prega vocais, pregas aritenoepiglóticas, aritenóides, epiglote e vestíbulo laríngeo; (C) Faringe: lesão granulosa vegetante em pilar posterior esquerdo assim como também em úvula; (D) cavidade Oral: Lesão infiltrada e granulosa em face interna de gengiva superior e infiltrada e ulcerada em palato. FONTES: Laboratório de Vigilância em Leishmanioses Lab. VigiLeish IPEC-FIOCRUZ.

Os pacientes com LTA com comprometimento de fossas nasais apresentam sintomatologia clínica como: obstrução nasal, eliminação de crostas e menos frequentemente epistaxe. Os sítios anatômicos envolvidos são: vestibulo nasal; parede nasais medial (septo) e lateral; e cabeça do corneto inferior. As lesões podem se apresentar como infiltrações, edemas, granulações e ulcerações. Em 42% dos pacientes de LM, ocorre perfuração do septo nasal (MARSDEN, 1986). Esses pacientes apresentam resposta positiva à IDRM e à resposta linfoproliferativa *in vitro* de células do sangue periférico, frente ao antígeno. A magnitude desta resposta é geralmente maior que aquela verificada na forma localizada (CASTES *et al.*, 1983; CARVALHO *et al.*, 1985).

Na faringe as regiões comprometidas por lesões de LTA são: pilares posteriores, tonsilas palatinas, parede posterior da faringe e hipofaringe e apresentam granulações grosseiras (MOTTA, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2010)

Na laringe a LTA pode comprometer epiglote, pregas vocais, falsas pregas, áreas das aritenóides, podendo apresentar disfagia e odinofagia (LESSA, 2007).

A boca geralmente tem lesões em associação com o acometimento nasal, mas é possível o encontro de uma ou mais lesões apenas na mucosa oral. Mais frequentemente, essas lesões ocorrem no lábio e no palato, embora já tenham sido identificadas lesões na úvula, gengiva, tonsilas palatinas e língua. Elas se caracterizam por lesões úlcero-vegetantes, com presença de granulações grosseiras. É comum os pacientes relatarem sintomatologia dolorosa a mastigação, disfagia, odinofagia e emegrecimento. Quando ocorre, o acometimento de laringe costuma ser bastante intenso, não raramente acometendo epiglote e cordas vocais (MOREIRA, 1994; LESSA *et al.*, 2007). É comum também a observação de grande destruição tecidual nas lesões mucosas acompanhada de dificuldade de identificação de parasitas (CARVALHO *et al.*, 1985).

Leishmaniose Mucosa é frequentemente confundida com lesões benignas ou malignas que acometem o tecido mucoso. Além disto, os métodos tradicionais tem dificuldade de identificar a presença do agente etiológico. Por isto, há a necessidade de utilização de diversos métodos para confirmação diagnóstica, como: sorologia, cultura, métodos moleculares e inoculação em animais, este último não é mais utilizado (DANESHBOD *et al.*, 2011).

1.4.1 Resposta Imune Celular nas Lesões Mucosas de LTA

Devido a presença de intenso processo inflamatório detectado em estudos *in situ* principalmente por imunohistoquímica, alguns artigos publicados sobre o tema têm indicado a possível relação da inflamação *in situ* nas lesões mucosas de LTA e a evolução da infecção (MARTINEZ-ARENDES *et al.*, 1991; TUON *et al.*, 2008). Esterre *et al.* (1994), estudaram 57 pacientes com lesões de leishmaniose mucosa e encontraram linfócitos T (sendo a maioria CD4⁺) predominantes sobre os linfócitos B. Os macrófagos infectados eram encontrados raramente, embora tenha sido possível observar algumas amastigotas intracelulares. Não foram observadas amastigotas extracelulares. Os autores também sugeriram que a topografia dos vasos nesta forma poderia induzir a maior angiogênese na LM, quando comparada com a LCL. Palmeiro *et al.* (2007), relataram um caso de LTA acometendo cavidade oral, cujo primeiro diagnóstico tinha sido paracoccidiodomicose. O estudo imuno-histoquímico da lesão gengival demonstrou intenso infiltrado inflamatório, composto principalmente por linfócitos T CD3 e macrófagos. As células CD8 foram

predominantes sobre as células CD4. E em adição, uma alta concentração de neutrófilos pode também ser observada. Já Amato *et al.* (2003), ao estudarem a caracterização *in situ* da resposta inflamatória na LM, antes e após o tratamento, demonstraram a redução/desaparecimento das lesões inflamatórias e o desaparecimento de formas amastigotas, após o tratamento específico. Apesar disso, o infiltrado de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ ou antígenos de *Leishmania* persistiram nas lesões tratadas, sugerindo manutenção do estímulo ao processo inflamatório. Estes resultados também foram encontrados em lesões cutâneas (MORGADO *et al.*, 2010) e indicam que o processo de cura clínica é dissociado do processo de controle inflamatório. Em conjunto, todos os resultados até aqui apresentados também confirmam a importância de linfócitos T na inflamação *in situ* na LTA, mas indica função de relevância de macrófagos e neutrófilos no processo de controle parasitário e inflamação.

Recentemente nosso grupo avaliou a resposta inflamatória *in situ* em 20 pacientes com lesões mucosas (nasal = 12, oral = 8) e 20 controles sadios (PALMEIRO *et al.*, 2012). Observaram-se consideráveis infiltrados inflamatórios, constituídos principalmente por células T, macrófagos, tanto nas lesões nasais quanto nas lesões orais. Em alguns controles foi possível também verificar a presença de células inflamatórias, mas sempre em menor concentração. Os dados sugeriram que as lesões orais apresentavam atividade inflamatória mais importante, mas os resultados não puderam demonstrar de forma conclusiva as razões deste fato.

1.4.2 Diagnóstico

O diagnóstico da LM compreende a associação entre dados clínicos, laboratoriais [evidenciação do parasito (*imprint*, histopatologia, cultivo, imunohistoquímica e Reação em Cadeia da Polimerase - PCR) e provas imunológicas (IDRM e sorologia)] e epidemiológicos (GENARO, 2002, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Os espécimes clínicos coletados para o diagnóstico parasitológico podem ser obtidos a partir de escarificação, biópsia das lesões ou punção. No exame parasitológico direto é realizada a pesquisa direta de formas amastigotas, em lâminas de impressão (*imprint*), pela técnica de Giemsa ou Leishman. O exame

parasitológico indireto visa o isolamento do agente infeccioso em meios de cultura apropriados, como por exemplo: Cultivo Neal, Novy e Nicole (cultivo NNN), Scheneider ou BHI (Brain and Heart infusion). O isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo) é um método de confirmação de agente etiológico que permite a posterior identificação da espécie de *Leishmania* envolvida. Outro método indireto é a inoculação em animais de laboratório, método este que não é mais utilizado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

No exame histopatológico a identificação da forma amastigota nem sempre é possível, ocorrendo em 14 a 63,7% dos casos. Os marcadores histopatológicos utilizados para o diagnóstico de LTA são: concentração de macrófagos, degeneração da matriz extracelular e granuloma tuberculóide (QUINTELLA *et al.*, 2012).

No que se refere aos exames imunológicos, temos o Teste Intradérmico (IDRM), que se baseia na visualização da resposta da hipersensibilidade celular retardada. A IDRM geralmente persiste positiva após o tratamento ou cicatrização da lesão cutânea tratada ou curada espontaneamente, podendo negatizar nos indivíduos fraco-reatores e nos precocemente tratados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Outros testes imunológicos a serem considerados são os testes sorológicos, que detectam anticorpos anti-*Leishmania* circulantes no soro dos pacientes sendo que normalmente os títulos encontrados são geralmente baixos. Nas lesões ulceradas por *L. (V.) braziliensis* a sensibilidade a imunofluorescência Indireta (IFI) está em torno de 70% no primeiro ano da doença; enquanto que as lesões por *L. (V.) guyanensis* a sensibilidade é menor. Alguns pacientes são persistentemente negativos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Dentre os exames moleculares a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é um método que vem sendo amplamente utilizado para fins de pesquisa e deve ser incluído no diagnóstico de rotina para LTA, especialmente para os casos em que a identificação pelos métodos convencionais foram negativas (FAGUNDES *et al.* 2010). Este método se baseia na amplificação seletiva de sequencias específicas de ácido nucleico, permitindo a identificação do DNA parasitário. Pode ser utilizado tanto qualitativamente (diagnóstico por PCR) quanto quantitativamente, na medição da carga parasitária (AVILES *et al.*, 1999).

No caso da não evidenciação do parasito e de provas imunológicas negativas, outras patologias com características clinicas semelhantes as da LM devem ser investigadas. O diagnóstico diferencial é estabelecido com outras doenças granulomatosas infecciosas e não infecciosas dentre elas a tuberculose, histoplasmose, paracoccidioidomicose, hanseníase, sarcoidose, granulomatose de Wegener e neoplasias malignas (carcinoma epidermóide) (TOMMASI, 2002).

Palmeiro *et al.* (2007), relataram um caso de LM acometendo gengiva, previamente diagnosticado como paracoccidioidomicose, ressaltando a importância da LTA na mucosa oral e no diagnóstico diferencial com outras doenças granulomatosas uma vez que as doenças infecciosas como a paracoccidioidomicose, histoplasmose, tuberculose e não infecciosas como o câncer bucal, apresentam-se clinicamente como lesões ulceradas, muitas vezes de fundo granulomatoso ou úlcero-vegetante, sendo muito parecidas com as lesões de LTA de acometimento oral.

Desta maneira, aumentar o conhecimento da evolução das lesões orais de LTA pode auxiliar no diagnóstico precoce da infecção, melhorando o prognóstico da evolução dos pacientes.

1.4.2.1 Técnicas de exame otorrinolaringológico

Atualmente, a correta caracterização das lesões de mucosa podem auxiliar não só o diagnóstico preciso mas também indicar a melhor forma/sítio de coleta de amostras para exame assim como o manejo dos pacientes. Dentre as técnicas utilizadas para investigação de mucosas, podemos destacar: Videoendoscopia Nasal; Orofaringoscopia e Endoscopia Rinofaríngea via Oral.

A videoendoscopia nasal consiste na observação das estruturas anatômicas nasais e suas alterações com auxílio de um endoscópio rígido 30° ou 70°, com 2,7 ou 4mm de diâmetro, fonte de luz, câmera de vídeo, videogravador e um monitor de vídeo. Quando necessário, o endoscópio flexível pode ser utilizado.

Esta técnica permite a identificação de alterações anatômicas nasais, sua localização, destruição e possíveis sequelas, decorrentes da LM e o comprometimento da orelha média ocasionado por alterações da rinofaringe e tuba auditiva.

A orofaringoscopia é realizada através da cavidade oral e necessita de fonte de luz, podendo ser um fotóforo de luz fria ou a própria ótica rígida com que se realiza a laringoscopia indireta, com o auxílio de espátulas, que podem ser de madeira, metal ou plástico. Este exame permite avaliar toda a cavidade oral (arcadas dentárias, língua, assoalho de boca, palato, gengivas, mucosa oral) e a orofaringe (pilares, úvula, parede posterior de orofaringe, tonsilas palatinas e fossas tonsilares).

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

Uma vez caracterizado o tipo, localização e extensão das lesões de mucosa e confirmado o diagnóstico de LTA, os pacientes devem ser tratados e acompanhados devido ao risco de efeitos colaterais graves produzido pela maioria das drogas disponíveis para tratamento desta infecção.

1.4.3 O Tratamento da LTA

Os antimoniais pentavalentes vêm sendo empregados há mais de 60 anos no tratamento da LTA (GOODWIN, 1995; HERTWALD, 1999). O Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010) preconiza a utilização do antimoniato de meglumina (AM) como fármaco de primeira escolha, sendo para LC com doses de 10-20mg Sb⁵⁺/Kg/dia durante 20 dias. Os pacientes com LM devem utilizar 20mg Sb⁵⁺/Kg/dia por 30 dias. Em ambos os casos deve-se respeitar o limite máximo de 03 ampolas diárias. Quando não houver cicatrização completa pós 12 semanas, o esquema terapêutico deve ser repetido por 30 dias apenas uma vez.

A utilização de um esquema alternativo com baixas doses de AM com 5 mg Sb⁵⁺/ Kg/dia por 30 dias, com limite máximo de 120 dias tem sido utilizado no IPEC-FIOCRUZ e demonstra-se semelhantemente eficaz como o esquema preconizado pelo ministério, porém com menos efeitos adversos. (TERCEIRO *et al.*, 2014 submetido para publicação).

A resposta terapêutica é bastante variável, havendo casos de cura clínica, casos de falha terapêutica e casos de recaída após a cura clínica das lesões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). No entanto, os fatores que condicionam a boa ou

má resposta ao tratamento não são totalmente conhecidos e casos de resistência ao antimonial pentavalente têm sido cada vez mais relatados (AMATO *et al.*, 2008). Adicionalmente o uso destes fármacos tem sido associado a efeitos adversos, principalmente nas faixas etárias mais elevadas, e na forma mucosa (ONEAL *et al.*, 2007).

Quando não há possibilidade de uso do AM, ou não há resposta favorável com sua utilização, drogas como Anfotericina B e Pentamidina são utilizadas, sendo esta última recomendada para infecção com *L. aethiopica*. Outras drogas como Miltefosina e Imidazóis estão sendo testados. (PALMEIRO *et al.*, 2007)

1.4.4 Acompanhamento e evolução da LTA

Os casos de LM tratados e considerados clinicamente curados, não importando o esquema terapêutico, devem ser acompanhados por um período mínimo de 1 ano, sendo ideal a visita anual por até 5 anos.

Em casos onde alterações da cavidade bucal não relacionadas a LTA coexistem com a infecção, é sugerido o controle/tratamento, já que condições como periodontites, gengivites e cáries podem perpetuar a condição inflamatória do tecido, dificultando a cura da LTA.

2. JUSTIFICATIVA

Mesmo com a informação acumulada nos últimos anos, muitos mecanismos imunológicos e etiopatogênicos nas lesões mucosas de LTA das VADS e sua correlação com a clínica da infecção ainda permanecem pouco esclarecidos (MARTINS-ARENDEZ *et al.*, 1991; ESTERRE *et al.*, 1992; AMATO *et al.*, 2003).

Em particular, nas lesões orais de LTA a literatura científica é escassa e muito pouco conhecimento foi produzido, sendo a maioria das vezes associada a faringe, ou tendo análises de localizações anatômicas específicas (palato, lábio, gengiva), não considerando a cavidade oral como um todo. Desta forma, devido à inexistência de estudos consistentes para a efetiva caracterização clínica e laboratorial, as lesões orais de leishmaniose são frequentemente confundidas com outras doenças da boca, o que atrasa o diagnóstico e tratamento específico, aumentando a probabilidade de sequelas. A obtenção de dados que permitam uma forte suspeita clínica de lesões orais de LTA para a instituição do tratamento específico, é primordial para um melhor conhecimento da evolução destas lesões e auxiliar no diagnóstico precoce da infecção e estabelecer uma conduta terapêutica adequada, melhorando o prognóstico da evolução dos pacientes e reduzindo o risco de sequelas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a frequência da ocorrência de lesões orais de LTA e descrever: suas peculiaridades clínicas, laboratoriais e resposta terapêutica.

3.2 Objetivos Específicos

1. Descrever a frequência de lesões orais em pacientes com LTA.
2. Descrever as características clínicas das lesões orais da LTA.
3. Descrever as características laboratoriais dos pacientes com lesões orais de LTA.
4. Descrever o perfil de resposta terapêutica das lesões orais.

4. ARTIGO

O artigo submetido a revista PLOS ONE aborda a caracterização clínica e laboratorial de 206 casos de LTA, dos quais 78 tinham envolvimento da cavidade oral, a partir de dados de prontuários dos pacientes atendidos no IPEC-FIOCRUZ de 1989 até 2013.

PLOS ONE
ORAL MANIFESTATIONS IN THE AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Article
Full Title:	ORAL MANIFESTATIONS IN THE AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS
Short Title:	ORAL MANIFESTATIONS IN THE AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS
Corresponding Author:	CLÁUDIA MARIA VALETE-ROSALINO, PhD IPEC - FIOCRUZ RIO DE JANEIRO, BRAZIL
Keywords:	American tegumentary leishmaniasis; mouth mucosa; oral manifestations; early diagnosis; prognosis
Abstract:	<p>Introduction: American tegumentary leishmaniasis (ATL) can affect the skin or mucosa (mucosal leishmaniasis - ML) including the oral cavity. ML oral lesions are often confused with other diseases, delaying diagnosis and specific treatment, and increasing the likelihood of sequelae. Thus, increasing the knowledge of the evolution of ATL oral lesions can facilitate its early diagnosis improving the prognosis of healing.</p> <p>Objectives: Evaluate the frequency of ATL oral lesion and describe its clinical, laboratory and therapeutic peculiarities. Methods: A descriptive transversal study was carried out, using data from medical records of 206 patients with ML examined at the outpatient clinics-IPEC-Fiocruz between 1989 and 2013. Proportions were calculated for the categorical variables and the association among them was assessed by the Pearson's chi-square test. Measures of central tendency and dispersion were used for the continuous variables and their differences were assessed by both parametric (t test) and non parametric (Mann-Whitney) tests. P-values <0.05 were considered as significant. Results: The most affected site was the nose, followed by the mouth, pharynx and larynx. Seventy eight (37.9%) have oral lesions and the disease presented a lower evolution time median than in other mucous sites as well as an increased time to heal. The presence of oral lesion was associated with: the presence of lesions in the other three mucosal sites; a smaller median of the leishmanin skin test values; a longer healing time of the mucosal lesions; a higher recurrence frequency; and a smaller frequency of treatment finishing and healing. When the oral lesion was isolated, it was associated with an age 20 years lower than when the oral lesion was associated with other mucosal sites. Conclusion: Considering the worst therapy results associated with the presence of oral lesions, we suggest that lesions in this location represent a factor of worse prognosis for ML.</p>
Order of Authors:	Daniel Cesar Silva da Costa, M.D. Mariana Reuter Palmeiro João Soares Moreira Ana Cristina da Costa Martins Aline Fagundes da Silva Maria de Fátima Madeira Leonardo Pereira Quintella Eliame Mouta Confort Armando de Oliveira Schubach Fátima da Conceição-Silva CLÁUDIA MARIA VALETE-ROSALINO, PhD
Suggested Reviewers:	Ali Al-Ahmad University Hospital of the Albert-Ludwigs-University Freiburg unknow@unknow.com nfectious diseases, Medical microbiology, Medicine and health sciences, Microbial

	growth and development, Microbial pathogens, Microbiology, Oral diseases, Oral medicine
	Henk D. F. H. Schallig Royal Tropical Institute unknow@unknow.com
Opposed Reviewers:	Gustavo Romero FIOCRUZ opposed team
	Claude Pirmez FIOCRUZ Opposed team
	Manoel Oliveira-Neto FIOCRUZ opposed team
	Marize Mattos FIOCRUZ Opposed team
Additional Information:	
Question	Response
Financial Disclosure Please describe all sources of funding that have supported your work. A complete funding statement should do the following: Include grant numbers and the URLs of any funder's website. Use the full name, not acronyms, of funding institutions, and use initials to identify authors who received the funding. Describe the role of any sponsors or funders in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. If they had no role in any of the above, include this sentence at the end of your statement: " <i>The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.</i> " If the study was unfunded , provide a statement that clearly indicates this, for example: " <i>The author(s) received no specific funding for this work.</i> " * typeset	This work was funded by IPEC (PA2010-2013)-FIOCRUZ, Papes VI/FIOCRUZ/Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPQ) (407758/2012-7), CNPq (470886/2003-0) PROEP-CNPq 402557/ 2011-5 and Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ) (E-26/102.183/2013; E26.111.717/2012), Brazil. AOS is the recipient of fellowships from CNPq and FAPERJ, Brazil. CMVR is the recipient of fellowships from FAPERJ. The funders had no role in study design data collection and analysis, decision to publish, or preparing the manuscript.
Competing Interests	The authors have declared that no competing interests exist.

<p>You are responsible for recognizing and disclosing on behalf of all authors any competing interest that could be perceived to bias their work, acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests.</p> <p>Do any authors of this manuscript have competing interests (as described in the PLOS Policy on Declaration and Evaluation of Competing Interests)?</p> <p>If yes. please provide details about any and all competing interests in the box below. Your response should begin with this statement: <i>I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests:</i></p> <p>If no authors have any competing interests to declare, please enter this statement in the box: <i>"The authors have declared that no competing interests exist."</i></p> <p>* typeset</p>	
<p>Ethics Statement</p> <p>You must provide an ethics statement if your study involved human participants, specimens or tissue samples, or vertebrate animals, embryos or tissues. All information entered here should also be included in the Methods section of your manuscript. Please write "N/A" if your study does not require an ethics statement.</p> <p>Human Subject Research (Involved human participants and/or tissue)</p> <p>All research involving human participants must have been approved by the authors' Institutional Review Board (IRB) or an equivalent committee, and all clinical investigation must have been conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. Informed consent, written or oral, should also have been obtained from the participants. If no consent was given, the reason must be</p>	<p>The present study was approved by the Ethics in Research Committee of IPEC/FIOCRUZ (CAAE: 09994613.6.0000.5262).</p>

explained (e.g. the data were analyzed anonymously) and reported. The form of consent (written/oral), or reason for lack of consent, should be indicated in the Methods section of your manuscript.

Please enter the name of the IRB or Ethics Committee that approved this study in the space below. Include the approval number and/or a statement indicating approval of this research.

Animal Research (involved vertebrate animals, embryos or tissues)

All animal work must have been conducted according to relevant national and international guidelines. If your study involved non-human primates, you must provide details regarding animal welfare and steps taken to ameliorate suffering; this is in accordance with the recommendations of the Weatherall report, "[The use of non-human primates in research.](#)" The relevant guidelines followed and the committee that approved the study should be identified in the ethics statement.

If anesthesia, euthanasia or any kind of animal sacrifice is part of the study, please include briefly in your statement which substances and/or methods were applied.

Please enter the name of your Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or other relevant ethics board, and indicate whether they approved this research or granted a formal waiver of ethical approval. Also include an approval number if one was obtained.

Field Permit

Please indicate the name of the institution or the relevant body that granted permission.

**TITLE: ORAL MANIFESTATIONS IN THE AMERICAN TEGUMENTARY
LEISHMANIASIS**
**SHORT TITLE: ORAL MANIFESTATIONS IN THE AMERICAN TEGUMENTARY
LEISHMANIASIS**

Daniel Cesar Silva da Costa¹, Mariana Reuter Palmeiro², João Soares Moreira³, Ana Cristina da Costa Martins⁴, Aline Fagundes da Silva⁵, Maria de Fátima Madeira⁶, Leonardo Pereira Quintella⁷, Eliame Mouta Confort⁸, Armando de Oliveira Schubach⁹, Fátima da Conceição Silva¹⁰, Cláudia Maria Valete-Rosalino¹¹

1. Dentist, MsC, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.
2. Dentist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.
3. Physician, Otorhinolaryngologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
4. Physician, Otorhinolaryngologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
5. Biologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation , Rio de Janeiro –RJ, Brazil
6. Biologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation , Rio de Janeiro –RJ, Brazil
7. Physician, Pathologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation , Rio de Janeiro –RJ, Brazil
8. Pharmacologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation , Rio de Janeiro –RJ, Brazil
9. Physician, Infectologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. Productivity fellowship holder of the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPQ) and scientist at Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ)
10. Physician, PhD, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
11. Physician, Otorhinolaryngologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation. Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. Young scientist fellowship holder of the Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of the state of Rio de Janeiro.

Cláudia Maria Valete-Rosalino – claudia.valete@ipec.fiocruz.br

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Laboratório de Vigilância em
Leishmanioses

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos, Rio de Janeiro CEP: 21040-360 Tel. (0xx21)3865-
9541

ABSTRACT

Introduction: American tegumentary leishmaniasis (ATL) can affect the skin or mucosa (mucosal leishmaniasis – ML) including the oral cavity. ML oral lesions are often confused with other oral diseases, delaying diagnosis and specific treatment, and increasing the likelihood of sequelae. Thus, increasing the knowledge of the evolution of ATL oral lesions can facilitate its early diagnosis improving the prognosis of healing. **Objectives:** Evaluate the frequency of ATL oral lesion and describe its clinical, laboratory and therapeutic peculiarities. **Methods:** A descriptive transversal study was carried out, using data from medical records of 206 patients with ML examined at the outpatient clinics-IPEC-Fiocruz between 1989 and 2013. Proportions were calculated for the categorical variables and the association among them was assessed by the Pearson's chi-square test. Measures of central tendency and dispersion were used for the continuous variables and their differences were assessed by both parametric (t test) and non parametric (Mann-Whitney) tests. P-values <0.05 were considered as significant. **Results:** The most affected site was the nose, followed by the mouth, pharynx and larynx. Seventy eight (37.9%) have oral lesions and the disease presented a lower evolution time median than in other mucous sites as well as an increased time to heal. The presence of oral lesion was associated with: the presence of lesions in the other three mucosal sites; a smaller median of the leishmanin skin test values; a longer healing time of the mucosal lesions; a higher recurrence frequency; and a smaller frequency of treatment finishing and healing. When the oral lesion was isolated, it was associated with an age 20 years lower than when the oral lesion was associated with other mucosal sites. **Conclusion:** Considering the worst therapy results associated with the presence of oral lesions, we suggest that lesions in this location represent a factor of worse prognosis for ML.

KEYWORDS: American tegumentary leishmaniasis, mouth mucosa, oral manifestations, early diagnosis, prognosis.

INTRODUCTION

American tegumentary Leishmaniasis (ATL) is a parasitic infectious disease transmitted by protozoa of the *Leishmania* genus, through the bite of a vector (insect) of the *Lutzomyia* genus¹. Eighty eight countries in the world are affected by leishmaniasis. In the Americas, ATL is distributed from the South of the United States to the South of Argentina^{2,3}. In Brazil (2012) the number of ATL cases was 15.731 and the detection coefficient 11.1 cases/100.000⁴. The state of Rio de Janeiro is traditionally acknowledged as an ATL endemic area and the infectious agent was identified as *L. (Viannia) braziliensis*⁵.

The most common ATL clinical manifestation is the localized cutaneous form which appears as an ulcerated lesion with granular base and raised borders, which might resolve even without treatment. However, some patients infected by *L. (V.) braziliensis* (1 to 10%) develop mucosal leishmaniasis (ML) which usually presents gradual tissue destruction associated with intense inflammatory response^{6,7,8}, affecting the upper respiratory and digestive tracts mucosa. The mucosal lesion usually emerges weeks or years after the initial skin lesion has healed, by probable blood spread from the primary focus^{9,10}. However, a mucosal lesion may appear when a skin ulcer is active, and then the leishmaniasis is named cutaneous-mucosal (CML)¹¹.

The lesions in the mouth are usually associated with nasal involvement, but it is possible to find one or more lesions only in the oral mucosa. These lesions occur more often on the lip and palate, although lesions in the uvula, gums, tonsils and tongue were already identified. They are characterized by ulcerative-vegetative lesion accompanied by coarse granulations. Patients usually complain of pain, dysphagia and odynophagia^{12,13}.

Besides the difficulty in identifying parasites, ML is often mistaken with other benign or malignant lesions that affect the mucosal tissue. Thus, it is necessary to use several methods to confirm diagnosis such as: serology, histopathology, *Leishmania* culture and molecular methods^{14,15}. Isolated or associated, nasal lesions occur at over than 90% of the cases. Consequently, the LM diagnosis is based on the investigation of nasal lesions and treatment usually starts without oral lesions investigation and diagnosis. For this reason, literature on this subject is scarce, hampering a better understanding and the diagnosis of this type of mucosal lesion.

In this context, the objective of the present study is to evaluate the frequency of ATL oral lesion occurrence and describe their clinical, laboratory and therapeutic peculiarities.

METHODS

A retrospective study was conducted by reviewing the medical records of 206 patients with Mucosal or Cutaneous-Mucosal Leishmaniasis monitored at the Ambulatory/Laboratory for Leishmaniasis Surveillance of the Evandro Chagas Clinical Research Institute, Rio de Janeiro between 1989 and 2013. ATL diagnosis was established by two or more of the following parameters: consistent epidemiological history, positive reaction in the leishmanin skin test (MST) and the identification of *Leishmania* genus by imprint, culture or histopathologic examination. To assess the presence and location of mucosal alterations of the upper airways tract, all the patients included had been submitted to evaluation of the upper respiratory and digestive tracts mucosa by a 30 degrees Karl Storz rigid endoscope, and a 70 degrees Karl Storz rigid videolaryngoscope (Tuttlingen, Germany) and the obtained images were stored through pictures or films. The present study was approved by the Ethics in Research Committee of IPEC/FIOCRUZ (CAAE: 09994613.6.0000.5262).

Socio-demographic (age, gender, occupation and probable infection place), clinical (clinical classification - Table 1 -; symptoms; lesion number, location and characteristics; leishmanin skin test and presence of sequelae), laboratorial (diagnostic methods) and therapeutic (drug used, dose and treatment time) data were collected from the medical records.

Proportions were calculated for the categorical variables. The times of mucosal lesion evolution and treatment did not present normality in the Shapiro-Wilk test, indicating the use of a non-parametric approach. Thus, median and interquartile range were supplied for those variables (IIQ) and for the variable age, mean \pm standard deviation were supplied. The association between the categorical variables was assessed by the Pearson's chi-square test. The difference of the values of the continuous variables was assessed by the t test, in the parametric case and by the Mann-Whitney test in the non-parametric cases. P values smaller than 0.05 indicate statistically significant tests. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS)

version 16.0 (IBM Company) was used for data analysis.

RESULTS

GENERAL CHARACTERIZATION OF THE SAMPLE

We studied 206 patients with ML or CML, with a mean age of 51.72 ± 17.61 years, with 72.8% males, 85.4% having acquired the infection in Brazilian Southern region and 24.6% farmworkers.

Concomitant mucosal was the most frequent form (37.9%), followed by mucosal forms of undetermined origin (26.7%), late mucosal (25.2%) and contiguous (10.2%) mucosal forms. In relation to the affected sites, 91.3% presented lesions in the nasal cavity; 37.9% in the oral cavity; 31.4% in the pharynx and 30.1% in the larynx. The upper respiratory and digestive tracts sites were singly affected in 50.5% (44.7% nasal cavity; 3.4% oral cavity; 2.4% larynx and the pharynx did not present isolated lesion), while 20.5% occurred at two different sites, 17.5% at three different sites and 11.7% at four different sites. The time of mucosal lesion evolution before diagnosis presented a median of 24 months (IIQ-6-60), with 12 months (IIQ-6-26.5) for pharynx lesion, 24 months (IIQ-6-60) for nasal cavity, 12 months (IIQ-6-36) for the larynx and 8 months (IIQ-3-29) for the oral cavity.

Regarding patient treatment, 93.7% used meglumine antimoniate, 3.4% amphotericin B and 2.9% other drugs. A $5\text{mgSb}^{\text{V}}/\text{kg}/\text{day}$ dose of meglumine antimoniate was used by 86.4% of the patients treated with this drug, The remaining patients used $10\text{-}20\text{mgSb}^{\text{V}}/\text{kg}/\text{day}$.

The median of the healing time of the mucous lesions in general was 98 days (IIQ-60-178). When each site was assessed separately, the healing time of pharyngeal lesions was 91 days (IIQ-59.5-172.25), nasal mucosa 90 days (58-155.25), larynx 78.5 days (IIQ-55.25-223) and oral cavity 113 days (IIQ- 59-205).

One hundred sixty-four patients (79.6%) completed treatment and 130 (63.1%) were followed up to one year, when 121 (93%) were healed and 9 (7%) presented recurrence.

CHARACTERIZATION OF THE PATIENTS WITH ORAL LESION

Among the 78 patients with oral manifestation, 71 patients had associated oral lesion, being classified as: 30 (42.3%) presented the concomitant mucocutaneous form, 18 (25.4%) late mucosal, 18 (25,4%) isolated mucosal and 5 (7%) contiguous mucosal. Seven (9%) did not present associated lesions in other mucosal sites (4 were concomitant mucosal and 3 were contiguous). Patients have a mean age of 50.2 ± 17.19 years and 23.1% were female and 76.9% male. The number of lesions in the oral cavity varied from 1 to 4 (median =1). We obtained MST and serology data from 66 patients; MST presented a mean of 27.36 ± 19.63 mm and serologies by ELISA and/or immunofluorescence was positive in 75.3% patients. Biopsy was performed in forty-five oral lesions and 24 presented amastigote forms in the histopathology examination (53.3%). Nine (69.2%) out of 13 imprints were positive for amastigote. Parasite isolation was obtained in 22 (64.7%) out of 34; five negative and 7 were contaminated. The histopathological examinations detected cellular infiltrate in all oral lesions. In addition, 12.8% presented granules, ulcer and/or tissue destruction.

Of the total 78 patients, seven (9%) had already been treated: five with meglumine antimoniate, one with amphotericin B and the other with unknown treatment. Seventy-one patients were treated with meglumine antimoniate, 58 (82.9%) with 5mg Sb^{5+} /kg/day, four (5.7%) with 10mg Sb^{5+} /kg/day, five (7.1%) with 15mg Sb^{5+} /kg/day and three (4.3%) with 20 mg Sb^{5+} /kg/day doses. Four (5.3%) patients were treated with amphotericin B and three did not follow treatment. Of 57 patients followed up to one year, 48 (84.2%) were healed.

Twenty-three patients presented oral sequelae (destruction of anatomical structures) after completing treatment, with the uvula as the most frequently affected site in 19 patients, followed by the soft palate in 14 patients.

COMPARATIVE ANALYSIS

The categorical variables and the numerical variables associated with the presence of oral lesion are shown in Table 2 and Table 3, respectively. The presence of oral lesion was associated with the presence of lesions in the other three upper respiratory tract mucosal anatomic sites (Nasal $p=0.008$; Larynx $p=0.003$ and Pharynx $p<0.001$), as well as with a greater recurrence frequency ($p=0.003$) and smaller occurrence of treatment finishing ($p< 0.001$) and healing ($p< 0,001$). We also

observed association of the presence of oral lesion and a smaller median value of the MST diameter ($p=0.015$), shorter time of mucosal lesion evolution ($p=0.007$) and longer times for healing the mucosal lesion in general ($p<0.001$) and also the nasal mucosa ($p=0.029$).

Table 3 shows the relationship between single nasal lesion and nasal lesion associated with lesions in other locations. We verified association between isolated nasal lesion and a longer time of mucosal lesion evolution ($p=0.024$), a shorter time for mucosal lesion healing ($p<0.001$) and shorter time for nasal lesion healing ($p=0.007$). The presence of isolated nasal lesion obtained evolution and healing times inversely related to those observed in the oral lesion. The healing time was also longer in the presence of laryngeal lesion (median=121.5 days) than in its absence (median=92 days) ($p=0.020$). We did not observe association with the presence of pharyngeal lesions.

In table 4 the differences between patients with isolated oral lesion and those with oral lesion associated with lesions in other sites are assessed. Regarding age, a significant difference ($p=0.002$) was found (isolated oral=31.71 \pm 10.42 years and associated lesions=51.93 \pm 16.69 years).

DISCUSSION

When we evaluated 78 patients with oral leishmaniasis we observed that this mucosal site was the second most frequently affected by the disease, and was associated with lesions in other upper respiratory tract mucosal sites, a shorter evolution time and factors of worse prognosis such as: longer healing time, higher recurrence frequency and smaller frequency of treatment finishing and healing. When the oral lesion was isolated, it was associated with an age 20 years lower than when the oral lesion was associated with other mucosal sites.

In accordance with the literature, our patients' group with ML were majority composed by males aged 50 years or more.^{13,16,17,18} However, we identified that the concomitant mucosal form had the highest prevalence, followed by the mucosal form of undetermined origin and the late mucosal form, which is considered by the literature^{19,20} as the most prevalent, was only third in occurrence. This difference might be related to the systematic examination conducted on our service, where all

the patients suspected of ATL were examined by a multidisciplinary team which included dermatologists, infectious disease specialists, otorhinolaryngologists and dentists. Regardless of the complaints, the patients were submitted to upper respiratory and digestive tracts endoscopy allowing an early diagnosis of the mucosal lesions. The conduct of mucosa systematic examination recommended in 1922 by Klotz and Lindenberg, is rarely followed, remaining restricted to punctual initiatives, such as the case of Boaventura et al. (2006) where the concomitant mucosal lesion was observed in 2.7% CL cases¹⁶.

Taking into consideration that the oral cavity have a shorter evolution time than the other mucosal sites, the systematic examination might have favored the identification of the mouth as the second most frequent site. Most studies do not even mention the oral cavity as a location, merely describing isolated regions of the mouth such as palate and lips or associating it with the pharynx^{10,19}. In addition, the association with conditions that favor local inflammation and infection such as poor oral hygiene²¹ might mask the ATL lesions, thus explaining the small frequency of oral involvement reported in literature.

Isolated nasal cavity lesions showed the greatest time of evolution, suggesting that the nose can singly evolve for a long time without requiring medical attention. We suggest that the location of the lesions in the oral cavity may lead to greater discomfort of the patient who would seek for medical care earlier. It is possible that the association of lesions at nasal cavity with other upper respiratory tract sites is not necessarily the natural history of the disease, but a more severe outcome in certain patients^{10,22,23}.

Additionally, the age of the patients with isolated oral lesions was 20 years lower than the observed in patients with lesions in other sites, which may be due to the fact that isolated oral lesions were found in patients who sought medical attention for investigating active cutaneous lesions and not with mucosal lesions at a later stage evolution. It is possible that mucosal lesions, at least in some cases, have insidious and early onset, just passing unnoticed and being diagnosed as CL, only being later mistakenly diagnosed as mucosal late form.

Regarding the diagnosis of the oral lesion, we could not find in literature studies describing results obtained exclusively in this site. However, when we compare it with the general diagnosis of ML diagnosis, we observe similarity of

isolation rates in culture, although a higher detection of amastigotes in the histopathologic examination and imprint.^{24,25} ELISA showed reactivity higher than 90% as mentioned in literature.²⁶ It was already reported that lesions with shorter evolution time have more parasites²⁷ suggesting that the early diagnosis carried out at our service might have favored the number of positive exams; in addition it is possible that the oral lesion presents a more significant parasitism due to local inflammatory and not specific infectious processes²¹ that favor a influx of parasites through spread by the blood system and the higher number of potentially host cells of the parasite.

The median of the LST values in patients with oral lesion was 9 mm smaller than of those without oral lesion. Additionally, despite the shorter evolution time of oral mucosal lesions until their diagnosis, patients that had lesions in this location, presented longer times for general mucosal and nasal mucosal healing, 45 and 36 days respectively than the patients without oral lesion. In addition, the presence of oral lesion was associated with a higher number of recurrences and a smaller frequency of treatment finishing and healing up to one year after treatment. The occurrence of therapy failure in CL was associated with a short time of lesion evolution (less than 2 months), before the beginning of treatment, and a smaller MST intensity, which could reflect a weak cell immune response.²⁸ The presence of oral lesion in ATL was also associated with a reduction of food intake, with consequent malnutrition and longer time for lesion healing.²⁹

And, finally, the use of small doses of meglumine antimoniate, different from what is indicated in literature¹⁸ proved to be efficient in ML patient treatment including the oral location.

As conclusion, our results suggest that oral involvement in ATL is associated with worse therapeutic results and may be considered as a factor of worse prognosis in its mucosal form.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank all the study participant and the following research staff: Andrea Morais de Meneses, Benivaldo Ferreira Terceiro, Tânia Salgado de Sousa Torraca, Frederico Pereira Bom Braga, Maria Helena de Araújo Melo, Michele Aparecida Moreira de Oliveira, Fatima Peres Lima Dantas, Marli Blois da Silva, Rosana Blois da Silva. This work was funded by IPEC (PA2010-2013)-FIOCRUZ, Papes VI/FIOCRUZ/Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPQ) (407758/2012-7), CNPq (470886/2003-0) PROEP-CNPq 402557/ 2011-5 and Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ) (E-26/102.183/2013; E26.111.717/2012), Brazil. AOS is the recipient of fellowships from CNPq and FAPERJ, Brazil. CMVR is the recipient of fellowships from FAPERJ. The funders had no role in study design data collection and analysis, decision to publish, or preparing the manuscript.

REFERENCES

- 1- Genaro O. Neves DP, et al. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Parasitologia humana. 10. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p.36-53.
- 2- Alvar J et al, leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. Plos One. 2012; 7 (5): e35671.
- 3- World Health Organization 2010. Control of Leishmaniasis: report of Who Expert Committee; World Health Organization, Geneve, p.1-15.
- 4- Brasil. DATASUS. Leishmaniose Tegumentar Americana- casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-Sinan Net. Available: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/bases/itabrnet.def>. Accessed: 20/11/2013
- 5- Schubach AO, et al. Detection of *Leishmania* DNA Polymerase Chain Reaction in Scars of Treated Human Patients. J Infec Dis.1998 Sep; 178 (3): 911-914
- 6- Amato VS, Andrade JR, Duarte MIS. Mucosal leishmaniasis: *in situ* characterization of the host inflammatory response, before and after treatment. Acta Trop. 2003; 85 (1): p.39-49
- 7- Amato VS, et al. Mucosal leishmaniasis Current Scenario and prospects for treatment. Acta Trop. 2008; 195: p. 1-9
- 8- Tuon, FF, Gomes-Silva A, Da-Cruz AM, Duarte MI, Neto VA, Amato VS. Local immunological factors associated with recurrence of mucosal leishmaniasis. Clin Immunol. 2008; 128: 442–6

- 9- Kanan MW, Ryan TJ. Endonasal localization of blood borne viable and non viable particulate matter. *British J Dermatol.* 1975 Apr; 92 (4): 663-673.
- 10- Franke, ED; et al. Efficacy and Toxicity of Sodium Stibogluconate for Mucosal Leishmaniasis *Annals of Internal Medicine.* 1990; 113, p. 934–940
- 11- Motta, ACF; Lopes, MA; Carlos-Bregni, R; de Almeida, OP; Roselino, AM. Oral Leishmaniasis: a clinicopathological study of 11 cases. *Oral Diseases.* 2007; 13: p. 335-340
- 12- Aliaga, L; et al. Localizes Mucosal Leishmaniasis due to *Leishmania(leishmania) infantum* Clinical and Microbiologic Findings in 31 Pacients. *Medicine.* 2003 May; 82 (3).
- 13- Lessa MM, et al. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007 Nov-Dec; 73 (6): 843-847.
- 14- Carvalho EM, et al., Cell mediated immunity in American cutaneous and mucosal leishmaniasis. *J. Immunol.* 1985 Dec; 135 (6): 414-8.
- 15- Daneshbod, Y; et al. Cytologic Diagnosis of Mucosal Leishmaniasis. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Apr; 135.
- 16- Boaventura VS; et al. Short Report: concomitant early mucosal and cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 75(2), 2006, p. 267–269.
- 17- Palmeiro MR, et al. Gingival leishmaniasis in an HIV-negative patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Dec; 104 (6): p.12-16.
- 18- Ministério da Saúde. Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana. Elaborado por Jackson Maurício Lopes Costa et al. 6. ed. rev. e ampl. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 2010. 62 p.
- 19- Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986; 80 (6): 859-876.
- 20- Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Cuba-Cuba C, Barreto AC, Campos M, Possible risk factors in development of mucosal lesions in leishmaniasis. *Lancet,* 1984; 2:295
- 21- Palmeiro et al. Comparative study of the in situ immune response in oral and nasal mucosal leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 2012; 34: 23-31.
- 22- Franke, ED; et al. Efficacy of 28-day and 40-day Regimens of Sodim Stibogluconate (Pentostam) in the Treatment of mucosal Leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 1994; 51(1), p. 77–82
- 23- Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CFS, Grimaldi Jr G. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* 2000; 42: 321-325.
- 24- Lawn, SD; et al. New world mucosal and cutaneous leishmaniasis: an emerging health problem among British travelers. *Q J Med.* 2004; 97: p. 781-788
- 25- Guerra JAdO, Prestes SR, Silveira H, Coelho LIdARC, Gama P, et al. Mucosal Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5(3): e980.

26- Amato, VS; Tuon, FF; Imamura, R; Abegão de Camargo, R; Duarte, MI; Neto, VA. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. JEADV. 2009; 23: 1026 –1034

27- Gontijo B, Carvalho MRL. Leishmaniose tegumentar americana. Rev. Soc. Bras.Med. Trop. 2003 jan-fev; 36(1): p. 71-80

28- Antonio L. et al. Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2014. In press.

29- Oliveira AGL, Brito PD, Schubach OA, Oliveira RVC, Saheki MN, Lyra MR, Salgueiro MM, Terceiro BF, Pimentel MIF, Vasconcellos EC, Valette-Rosalino CM. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. / Acta Tropica. 2013; 128: p. 36–40

Table 1: Clinical classification of mucosal leishmaniasis¹⁸

Concomitant mucosal form	Skin and mucosal lesions occurring at the same time.
Mucosal form of undetermined origin	Mucosal lesions without evidence of previous cutaneous form.
Late mucosal form	Mucosal lesions with evidence of previous cutaneous form.
Contiguous mucosal form	Periorificial facial skin lesions expanding into mucosal area.

Table 2: Comparison of the presence or not of oral lesion with the presence of nasal lesion, laryngeal lesion, pharyngeal lesion, recurrence, treatment finishing and healing after one year by the chi-square test with p value. IPEC FIOCRUZ, 2014.

Variables	Presence of Oral Lesion				<i>p</i>
	Yes (N=78)		No (N=128)		
	n	%	n	%	
male	60	76,9	90	70,3	0,301
Presence of Cutaneous Lesion	42	53,8	56	43,8	0,159
Presence of Cutaneous Scar	23	29,5	46	35,9	0,341
Presence of Nasal Lesion	66	84,6	122	95,3	0,008
Presence of Laryngeal Lesion	33	42,3	29	22,7	0,003
Presence of Pharyngeal Lesion	46	59,0	18	14,3	<0,001
Recurrence	21	30,9	14	12,6	0,003
Treatment Finishing	53	70,7	111	91,0	<0,001
Healing after one year	48	84,2	82	98,8	0,001

N- total number, n-valid numbers, **bold- significant p value**

Table 3: Comparison of the groups with and without oral lesion and with and without isolated nasal lesion with the evolution of the mucosal lesions, intradermal reaction test and healing times by the Mann-Whitney test with p value. IPEC-FIOCRUZ, 2014.

Variables	Presence of Oral Lesion					Presence of Isolated Nasal Lesion				
	Yes (N=78)		No (N=128)		<i>p</i>	Yes (N=92)		No (N=114)		<i>p</i>
n	Median	n	Median	n		Median	n	Median		
Mucosal Lesion Evolution (months)	73	12	101	24	0,007	77	24	97	12	0,024
LST (major diameter)	66	21	109	30	0,015	80	30	95	24	0,140
HT of Nasal Lesions (days)	54	116,5	100	80,50	0,029	78	75,5	76	105,5	0,007
HT of mucosal lesions (days)	61	125	106	80,50	<0,001	78	75,5	89	120	<0,001
HT of Laryngeal Lesions (days)	25	77	23	80	0,773	0	-	48	78,5	-
HT of Pharyngeal Lesion (days)	38	91	10	96	0,812	0	-	48	91	-
Treatment Duration (days)	75	51	123	41	0,217	88	36,5	110	50	0,110

N- total number, n-valid numbers, LST - leishmanin skin test, HT- healing time, **bold- significant p value**

Table 4: Comparison of the presence of isolated or associated oral lesion with lesion evolution time, Montenegro intradermal reaction, lesion healing time and treatment duration. Mann-Whitney test with p value .IPEC FIOCRUZ, 2014.

Presence of Oral Lesion					
Variables	Isolated (N=7)		Associated (N=71)		<i>p</i>
	n	<i>Median</i>	n	<i>Median</i>	
Mucosal Lesion Evolution (months)	7	4	66	20	0,03
Oral Lesion Evolution (months)	7	4	59	12	0,007
LST (major diameter)	6	14	60	22,5	0,025
HT of Mucosal Lesions (days)	6	116,5	55	135	0,934
HT of Oral Lesions (days)	6	116,5	57	109	0,456
Treatment Duration	7	66	68	50,5	0,623

N- total number, n-valid numbers, LST - leishmanin skin test, HT- healing time, **bold-significant p value**

5 CONCLUSOES GERAIS

- 1- O exame sistemático das mucosas das VADS pode ter contribuído para a maior freqüência da forma cutâneo-mucosa, além da identificação da cavidade oral como o segundo sítio mucoso mais frequentemente acometido na LM.
- 2- Também foi verificado que pacientes com lesão na cavidade oral apresentavam menor tempo de evolução das lesões gerais no momento de diagnóstico, o que pode ser devido a presença de sintomas que dificultam a ingestão de alimentos e a higiene bucal apropriada; este dados também podem influenciar na positividade dos testes para detecção de parasitas, já que a literatura relata que lesões com menor tempo de evolução tem tendência a apresentar maior concentração do agente infeccioso.
- 3- O fato de que a lesão oral isolada só foi encontrada em pacientes com lesões cutâneas em atividade pode ter contribuído para que a idade nestes pacientes fosse 20 anos menor que nos casos com lesões orais em concomitância a outras mucosas, que foram observadas nas formas mucosas de evolução mais tardias.
- 4- A associação entre a presença de lesão oral e fatores de pior prognóstico (menores freqüências de conclusão do tratamento e de cura até um ano; maior número de recidivas) podem estar relacionados a uma resposta de imunidade celular deficiente decorrente do menor tempo de evolução das lesões mucosas e consequente menor reatividade da IDR.M..
- 5- A utilização de baixa dose do antimoniato de meglumina se mostrou eficiente no tratamento e na cura de pacientes com LM, incluindo a localização oral.
- 6- Nossos resultados sugerem que a elevada freqüência de acometimento oral na LM além da sua associação com piores resultados terapêuticos sugerem que a sua presença possa ser considerada como um fator de pior prognóstico na forma mucosa da LTA

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvar J et al, leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. Plos One. 2012; 7 (5): e35671.
- Aliaga, L; et al. Localizes Mucosal Leishmaniasis due to *Leishmania(leishmania) infantum* Clinical and Microbiologic Findings in 31 Pacients. Medicine. 2003 May; 82 (3).
- Amato VS, Andrade JR, Duarte MIS. Mucosal leishmaniasis: *in situ* characterization of the host inflammatory response, before and after treatment. Acta Trop. 2003; 85 (1): 39-49.
- Amato VS, et al. Mucosal leishmaniasis Current Scenario and prospects for treatment. Acta Trop. 2008; 195: 1-9.
- Amato VS, et al. Histopathology of mast cells and cytokines during healing of human mucosal leishmaniasis. Parasite Immunol. 2008; 30: 637-40.
- Amato, VS; Tuon, FF; Imamura, R; Abegão de Camargo, R; Duarte, MI; Neto, VA. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. JEADV. 2009; 23: 1026 –1034
- Antonio L. et al. Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2014. In press.
- Ash, MM. et al. Oclusão. 2ª ed. São Paulo: Santos Livraria Editora, 2001, 195p.
- Ashford RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. Int J Parasito. 2000 Nov; 30 (12-13):1269-1281.
- Aviles H. et al. PCR Detection and identification of Leishmania parasites clinical specimens in Ecuador. J. Parasitol. 85(2), 181-187, 1999
- Azevedo-Coutinho RBG, et al. First report of diffuse cutaneous leishmaniasis and *Leishmania amazonensis* infection in Rio de Janeiro state, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg.2007 Jul; 101 (7): 735-737.
- Barral A, et al. Lymphadenopathy associated with *Leishmania braziliensis* cutaneous infection. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1992 Nov; 47 (5): 587-592.
- Barral A, et al. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995 Sep; 53 (3): 256-259.
- Bittencourt AL, Barral-Neto M, Leishmaniasis. In: Doer W, Sifert G, Vehlinger E. Trop. Pathol, 2. ed. Germany: Springer-Verlag, 1995. v.8, cap. 14, p. 597-644.
- Boaventura VS; et al.Short Report: concomitant early mucosal and cutaneous leishmaniasis in Brazil. Am. J. Trop. Med. Hyg., 75(2), 2006, p. 267–269.
- Brasil. DATASUS. Leishmaniose Tegumentar Americana- casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-Sinan Net. Disponível <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/bases/itabrnet.def>. Acessado em 20/11/2013
- Carvalho EM, et al., Cell mediated immunity in American cutaneous and mucosal leishmaniasis. J. Immunol. 1985 Dec; 135 (6): 414-8.

Castés, M. et al. Characterization of the cellular immune response in American cutaneous leishmaniasis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1983 May; 27 (2): 176-186.

Castés M, Agnelli A, Rondon AJ. Mechanisms associated with immunoregulation in human American cutaneous leishmaniasis. *Clin. Exp. Immunol.* 1984 Aug; 57 (2): 279-286.

Conceição-Silva F. et al. Quantitative study of *Leishmania braziliensis* reactive T cells in peripheral blood and in the lesions of patients with american mucocutaneous leishmaniasis. *Clin. Exp. Immunol.* 1990 Feb; 79 (2): 221-226.

Daneshbod, Y; et al. Cytologic Diagnosis of Mucosal Leishmaniasis. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Apr; 135.

Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001 May-Jun; 95 (3): 239-243.

Esterra P, et al. Cell populations in the lesion of human cutaneous leishmaniasis: a light microscopical, immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* 1992; 421 (3): 239-47.

Fagundes A et al. Evaluation of polymerase chain reaction in the routine diagnosis for tegumentary leishmaniasis in a referral centre. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (impresso).* 105, 109-112, 2010.

Franke, ED; et al. Efficacy and Toxicity of Sodium Stibogluconate for Mucosal Leishmaniasis *Annals of Internal Medicine.* 1990; 113, p. 934–940

Franke, ED; et al. Efficacy of 28-day and 40-day Regimens of Sodim Stibogluconate (Pentostam) in the Treatment of mucosal Leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1994; 51(1), p. 77–82

Genaro O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Neves DP, et al. *Parasitologia humana.* 10. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p.36-53.

Gontijo B, Carvalho MRL. Leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Soc. Bras.Med. Trop.* 2003 jan-fev; 36(1): p. 71-80

Goodwin LG. Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995 Mai-Jun; 89 (3): 339-341.

Grimaldi G, Tesh RB, Mc-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of Leishmaniasis in the New World. *Am J Trop Med Hyg.* 1989 Dec; 41 (6): 687-725.

Guerra JAdO, Prestes SR, Silveira H, Coelho LIdARC, Gama P, et al. Mucosal Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5(3): e980.

Hertwald BL. Leishmaniasis. *Lancet*, v.354, n. 9185, p. 1191-1199, Oct. 1999.

Kanan MW, Ryan TJ. Endonasal localization of blood borne viable and non viable particulate matter. *British J Dermatol.* 1975 Apr; 92 (4): 663-673.

Laison R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In Killick-Kendrik. *The leishmaniasis in biology and medicine*, Academic Press, London .p.1-120. 1987.

Lawn, SD; et al. New world mucosal and cutaneous leishmaniasis: an emerging health problem among British travelers. *Q J Med.* 2004; 97: p. 781-788

Lessa MM, et al. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007 Nov-Dec; 73 (6): 843-847.

Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Cuba-Cuba C, Barreto AC, Campos M, Possible risk factors in development of mucosal lesions in leishmaniasis. *Lancet*, 1984; 2:295

Lopes PH, Jr Siqueira JF. *Endodontia Biologia e Técnica.* 3. ed. Guanabara&Koogan. p.952, 2010.

Madeira, MC. *Anatomia da Face.* 4ed. São Paulo: Savier, 2003.

Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espúndia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986; 80 (6): 859-876.

Martinez-Arends A, et al. Immunocytochemical characterization of immune cells in lesions of American cutaneous leishmaniasis using novel T cell markers. *Acta Trop.* 1991 Sep; 49 (4): 271-80.

Marzochi, MAC, Marzochi KB. Tegumentar and visceral leishmaniasis in Brazil. Emerging anthrozoosis and possibilities for their control. *Cadernos de Saúde Pública*, v.10, s.2 , p.359-375, Mar. 1994.

Ministério da Saúde. Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana. Elaborado por Jackson Maurício Lopes Costa et al. 6. ed. rev. e ampl. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 2010. 62 p.

Motta, ACF; Lopes, MA; Carlos-Bregni, R; de Almeida, OP; Roselino, AM. Oral Leishmaniasis: a clinicopathological study of 11 cases. *Oral Diseases.* 2007; 13: p. 335-340

Moreira JS. Estudo da laringite leishmaniótica. Dissertação [Mestrado]. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 1994. 129p.

Nanci, A. *Ten Cate, histologia oral.* - Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

Netter, FH. *Atlas de Anatomia Humana.* 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

Okeson, JP. *Fundamentos da oclusão e desordens temporomandibulares.* 2ª ed. São Paulo: Artes Medicas, 1992, 449p

Oliveira AGL, Brito PD, Schubach OA, Oliveira RVC, Saheki MN, Lyra MR, Salgueiro MM, Terceiro BF, Pimentel MIF, Vasconcellos EC, Valette-Rosalino CM. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. / *Acta Tropica.* 2013; 128: p. 36–40

Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CFS, Grimaldi Jr G. Mucosal leishmaniasis ("espúndia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* 2000; 42: 321-325.

Oneal SE, et al. Influence of Helminth Infections on the Clinical Course of and Immune Response to *Leishmania braziliensis* Cutaneous Leishmaniasis. *JID.* 2007 Jan; 195:142-8.

Palmeiro MR, et al. Gingival leishmaniasis in an HIV-negative patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Dec; 104 (6): e12-e16.

Palmeiro et al. Comparative study of the in situ immune response in oral and nasal mucosal leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 2012; 34: 23-31.

Pereira SB, Fonseca HHR. Leishmaniose Tegumentar Americana.: Epidemiologia e Controle. Rev Soc Bras Med Trop.1994; 27: 45-50.

Quintella LP, Passos SRL, Miranda LHM, Cuzzi T, Barros L, de MB, Francesconi-do-Vale AC, Gualhardo CG, Madeira MF, Figueiredo de Carvalho LH, Schubach AO, Proposal of histological preceptive rule for the differential diagnosis American Tegumentary Leishmaniasis and sporotrichosis skin lesions, British Journal of Dermatology, 2012 167, p 837-846.

Rey L. Parasitologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.731.

Schubach AO, et al. Detection of *Leishmania* DNA Polymerase Chain Reaction in Scars of Treated Human Patients. J Infec Dis.1998 Sep; 178 (3): 911-914.

Shaw JJ. Taxonomy of the genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. Mem Inst Oswaldo Cruz.1994 Jul-Sep; 89 (3): 471-478.

Tommasi AF. Diagnóstico em Patologia Bucal. 3ªed. São Paulo: Pancast. 2002. 600p.

Tuon, FF, Gomes-Silva A, Da-Cruz AM, Duarte MI, Neto VA, Amato VS. Local immunological factors associated with recurrence of mucosal leishmaniasis. Clin Immunol. 2008; 128: 442–6.

World Health Organization 2004. Control of Leishmaniasis: report of Who Expert Committee; World Health Organization, Geneve, p.1-158.

World Health Organization 2010. Control of Leishmaniasis: report of Who Expert Committee; World Health Organization, Geneve, p.1-15

APÊNDICES

APÊNDICE A- TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Nós, Claudia Maria Valete Rosalino e Fátima da Conceição Silva, coordenadoras do projeto de pesquisa intitulado “**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DAS MANIFESTAÇÕES ORAIS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA E SEUS ASPECTOS LABORATORIAIS**”, e Daniel Cesar Silva da Costa, mestrando IPEC- Fiocruz, nos comprometemos manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

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

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

Rio de Janeiro,

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido¹

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ

COORDENADOR DA PESQUISA: ARMANDO DE OLIVEIRA SCHUBACH

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21040-900

TELEFONES (0xx21) 3865-9525 / 3865-9609 / FAX (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: ESTUDO PARA A SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO CENTRO DE REFERÊNCIA EM LTA - INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS - FIOCRUZ

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

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

Outras doenças como infecções por bactérias, tuberculose, sífilis, esporotricose, outras micoses, tumores etc. podem se manifestar de forma parecida com a leishmaniose e precisam ser diferenciadas para que se possa iniciar o tratamento correto. Entretanto, com os exames existentes atualmente, nem sempre se consegue ter certeza absoluta sobre qual a doença em questão.

No momento, várias perguntas precisam ser respondidas como: de que outras maneiras a LTA pode se manifestar? como se comportam os exames de laboratório antes, durante e após o tratamento? quais pacientes, mesmo após o tratamento, irão reabrir suas cicatrizes ou irão desenvolver doença dentro do nariz ou na garganta? que outras doenças parecidas estão sendo confundidas com a LTA e quais exames devem ser utilizados para esclarecimento? qual o papel dos seres humanos como reservatórios da doença? quais as melhores formas de tratamento? que medidas devem ser tomadas para controlar o problema?

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

- ✓ Descrever aspectos da LTA: manifestações clínicas e exames de laboratório, tentando estabelecer padrões de apresentação da doença e seu modo de evolução, comparando com outras doenças.
- ✓ Avaliar o uso dos antimoniais e outras drogas utilizadas no tratamento da LTA levando em consideração o tempo de tratamento, toxicidade, facilidade de administração, custo e ausência de envolvimento das mucosas do nariz e da garganta.

✓ Isolar, identificar e comparar as leishmanias causadoras da LTA provenientes de diversas localidades.

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

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

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

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

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

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para a Dra Cláudia Maria Valette Rosalino, Dra. Maria Inês Pimentel, Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, Dra. Mariza Salgueiro ou Dr. Armando de Oliveira Schubach nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz.

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

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as

informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:

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

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

O tratamento da LTA em pacientes humanos costuma ser com o medicamento glucantime por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) uma injeção ao dia, geralmente, durante um período de 30 dias contínuos ou com intervalos de descanso. Excepcionalmente, para idosos, pacientes com doenças graves ou que não tolerem o tratamento normal, poderá ser utilizada a via intralesional (IL). O tempo do tratamento poderá ser diminuído ou aumentado conforme a necessidade. Outras opções de tratamento são a anfotericina B (IV) e a pentamidina (IM), ambas injetáveis e necessitando medidas de acompanhamento parecidas com as do glucantime.

Após o início do tratamento, você deverá comparecer a aproximadamente três consultas dentro de 10, 20 e 30 dias. Caso as lesões não cicatrizem totalmente, o tratamento poderá ser continuado pelo período de tempo necessário. Ao se atingir a cura clínica, você deverá retornar para consulta de reavaliação em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o término do tratamento. E, a partir de então, pelo menos uma vez por ano durante um prazo indefinido (no mínimo 5 anos).

A cada retorno deverão ser realizados avaliação médica e exames de sangue (na quantidade aproximada de uma ou duas colheres de sopa) para avaliar os efeitos dos medicamentos utilizados no seu

tratamento e/ou para avaliar a evolução da doença. Outros exames, como o eletrocardiograma durante o tratamento, poderão ser realizados quando indicados.

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:

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

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

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

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

O medicamentos glucantime e pentamidina costumam causar efeitos indesejáveis, não devem ser utilizados na gravidez e seu uso em mulheres em idade reprodutiva deve ser acompanhado de uso de método anticoncepcional eficaz como preservativo de látex masculino ou feminino ("camisinha"), diafragma feminino ou anticoncepcional oral ("pílula"). Quando o tratamento não puder ser adiado, a anfotericina B poderá ser utilizada na gravidez. Os exames com raios-x também não devem ser realizados em grávidas.

Formas de ressarcimento:

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

Benefícios esperados:

Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado da LTA, embora as consultas de retorno por vários anos após o tratamento sejam necessárias para a confirmação da cura. Os resultados deste estudo poderão ou não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois espera-se também que este estudo contribua para que o diagnóstico e acompanhamento do tratamento de pacientes com LTA possa ser feito de forma mais eficaz e segura.

Caso a sua investigação demonstre outro diagnóstico diferente de LTA, você será devidamente orientado a buscar o tratamento mais adequado para o seu caso.

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

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

Nome paciente:

Data

Nome médico:

Data

Nome testemunha¹:

Data

Nome testemunha²:

Data

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

ANEXO 2- Protocolo de estudo da Leishmaniose Tegumentar Americana utilizado no VigiLeish-Ipec/Fiocruz

(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:

() Face septal direita ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8

() Face septal esquerda ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8

() Parede lateral direita ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8

() Parede lateral esquerda ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8

() Concha inferior direita ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8

() Concha inferior esquerda ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8

() Concha média direita ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()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 – crostos

(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

Localização e descrição: _____

Parcial: () Sim () Não

Localização e descrição: _____

B) Exame da laringe:

- Laringoscopia indireta realizada com _____

e/ou _____

no (a) _____

em ____/____/____

- Laringoscopia direta, acompanhada de biópsia, realizada com _____

no (a) _____

em ____/____/____

B1) Localização e aspecto das lesões da laringe:

- () Epiglote () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8
 () Pregas vestibulares () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8
 () Ligamentos ariepiglóticos () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8
 () Pregas vocais () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8
 () Ligamento glossoepiglótico () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8
 () Ligamentos faringoepiglóticos () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8
 () Seios piriformes () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8
 () Infraglote () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8
 () Traquéia () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8
 () Hipofaringe (laringo-faringe) () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8

Aspecto das lesões:

- (1) Atrófica – crostosas
 (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

B2) Estagiamento clínico:

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

B3) Número de estruturas lesadas:

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

B4) Sequelas:

Estruturas destruídas da laringe:

- Total: () Sim () Não

Localização e descrição: _____

- 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

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tonsila 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"/> Tonsila 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"/> Língua | <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"/> Assoalho da boca | <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"/> Mesofaringe (orofaringe) | <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"/> Úvula | <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 |

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) Sequelas:

Estruturas destruídas:

- A) Total: () Sim () Não

Localização e descrição: _____

- B) Parcial: () Sim () Não

Localização e descrição: _____

3.6) Forma Cutâneo – Mucosa:

- () Concomitante () Contígua () Mucosa tardia

3.6.1) Localização e aspecto da (s) lesão (ões) cutânea (s) ativa (s):

- () Cabeça ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
 () Vestíbulo nasal ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
 () Pescoço ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
 () Face ventral do tronco ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
 () Face dorsal do tronco ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
 () Membros superiores ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
 () Membros inferiores ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8

- () Órgãos genitais ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
 () Períneo ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8

Aspecto da (s) lesão (ões):

- (1) Papular
 (2) Infiltrativa (placa)
 (3) Tuberosa
 (4) Nodular
 (5) Ulcerosa
 (6) Ulcerovegetante

3.6.2) Número de lesão (ões) cutânea (s):

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

3.6.3) Localização da (s) cicatriz (es) cutânea (s):

- () Cabeça
 () Vestíbulo nasal
 () Peri - labial
 () Pescoço
 () Face ventral do tronco
 () 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: _____

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 de *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 de *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 de *Leishmania*: () PCR () Isoenzima () Não realizada
 Espécie: _____

4.4.4) Fragmento de biópsia do tecido cutâneo lesado:

- () Lesão ativa () Cicatriz

Localização da lesão biopsiada: _____

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

B) Histopatologia:

B.1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado
 - PCR : () Positivo () Negativo () Não realizado
 - Peroxidase: () Positivo () Negativo () Não realizado

B.2) 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:

- C1) Fragmento: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada
 C2) Material aspirado da borda da lesão:
 () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

- D) Identificação de *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 de *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
() Triglicérides	() 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: _____
