

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



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

JOÃO SOARES MOREIRA

TRATAMENTO DAS LESÕES MUCOSAS DAS VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS
SUPERIORES DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA COM DOSES BAIXAS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA
(5mg Sb⁵⁺/Kg/DIA)

Rio de Janeiro

2011

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

M838

Moreira, João Soares.

Tratamento das lesões mucosas das vias aéreas e digestivas superiores de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana com doses baixas de antimoniato de meglumina (5mg Sb 5+/ Kg/DIA). / João Soares Moreira. – Rio de Janeiro, 2011.

xii, 117 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2011.

Bibliografia: f. 51-77

1. Leishmania (Viannia) braziliensis. 2. Leishmaniose mucocutânea. 3. Leishmaniose mucosa. 4. Antimoniato de meglumina. 5. Tratamento. I. Título.

CDD 616.9364

TRATAMENTO DAS LESÕES MUCOSAS DAS VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS
SUPERIORES DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA COM DOSES BAIXAS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA
(5mg Sb⁵⁺/ Kg/DIA)

JOÃO SOARES MOREIRA

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
para obtenção do grau de Doutor em Ciências
Orientadores: Dr. Armando de Oliveira
Schubach
Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino

Rio de Janeiro
2011

JOÃO SOARES MOREIRA

TRATAMENTO DAS LESÕES MUCOSAS DAS VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS
SUPERIORES DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA COM DOSES BAIXAS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA
(5mg Sb⁵⁺/Kg/DIA)

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
para obtenção do grau de Doutor em Ciências
em 28 de março de 2011.

Orientadores: Dr. Armando de Oliveira Schubach
Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Célio de Almeida Marzochi (Presidente)

Prof. Dra. Fátima Conceição-Silva

Prof. Dra. Maria Helena de Araújo Melo

Prof. Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel

Prof. Dra. Mariana Reuter Palmeiro

HOMENAGENS ESPECIAIS

A DEUS E AOS HOMENS

Como o Senhor Deus conferiu-me esta vitória, sentir-me-ei jubiloso, promoverei grandes celebrações e agradecerei solenemente a Santíssima Trindade, através da fé, e aos homens, através do amor, lhes devolvendo a saúde.

A MINHA FAMÍLIA

Aos meus Pais, já falecidos, por terem me mostrado o caminho correto da vida, através da educação no lar e dos ensinamentos escolares.

Aos meus irmãos, com muito carinho, que, de forma direta ou indireta, participaram do meu crescimento e realização.

A FIOCRUZ

Através do seu espírito científico, que se preocupa em examinar e descrever com precisão os aspectos da Ciência Moderna, respeitando a ética dos seres vivos, no uso de novas técnicas e no estudo de novas moléstias, trouxe-me o signo da experiência e da observação científica, alargando os limites dos meus conhecimentos médicos, até então provincianos no mundo da pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Aos amigos e orientadores desta tese de doutorado, Armando de Oliveira Schubach e Cláudia Maria Valete Rosalino, homenagem mais ampla e abrangente, pessoal e familiar, para os Mestres, no sentido lato do verbo, por serem pesquisadores que informam cientificamente e ajudam na formação pessoal-profissional através da palavra e, principalmente, com atos cotidianos que servem de exemplo.

A minha mestra e amiga, Fátima Conceição Silva, minha gratidão por sua inestimável colaboração e valiosos ensinamentos.

In memoriam, ao professor Rubem da Costa Leite Amarante pela confiança depositada em mim e por ter aprofundado meus conhecimentos científicos em otorrinolaringologia.

Aos amigos Keyla Belízia Feldman Marzochi e Mauro Célio de Almeida Marzochi, pelos primeiros passos no estudo da Leishmaniose Tegumentar Americana.

Aos componentes da banca, Albanita Viana de Oliveira, Maria Helena de Araújo Melo, Maria Inês Fernandes Pimentel e Mariana Reuter Palmeiro, que pela amizade aceitaram participar deste momento, contribuindo com dignidade para a efetivação deste trabalho.

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

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

Ao corpo técnico do Multimeios – IOC – FioCruz, em particular a Marilene Cardoso Santos, responsável pelo setor, pelo apoio artístico, fotográfico e pelas orientações gráficas fornecidas na confecção deste trabalho.

As amigas Marli Blois e Rosana Blois pelo acolhimento aos pacientes e por toda a boa vontade sempre demonstrada.

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

“O estudo é importante
Não somente para mim
Como para todos os homens
Que pretendem ter este fim
De serem admirados
Como botões perfumados
Desabrochando em um jardim.”

João Soares Moreira aos 8 anos de idade
Colinas – Maranhão – 1953

“A maior prova de amor
Do homem ao seu próximo
Está na arte de saber aprender
E mais árduo ainda
Na arte de saber ensinar.”

João Soares Moreira
Rio de Janeiro, 14 de fevereiro de 2011.

Moreira, J S. TRATAMENTO DAS LESÕES MUCOSAS DAS VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS SUPERIORES DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA COM DOSES BAIXAS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA (5mg Sb⁵⁺/ Kg/DIA). Rio de Janeiro, 2011. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Os antimoniais pentavalentes em doses de 10 a 20mg Sb⁵⁺/kg/dia continuam sendo o tratamento de escolha para a leishmaniose tegumentar americana (LTA), apesar dos relatos de baixa efetividade e de elevado número de efeitos adversos, inclusive óbito. Este estudo teve como objetivo descrever a efetividade e a segurança do antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/Kg/dia no tratamento de pacientes com a forma mucosa ou mucocutânea (LM/LMC) da LTA, ao longo de dezesseis anos, no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo, tipo série de casos acompanhados longitudinalmente. Os dados foram obtidos dos prontuários dos pacientes com LM/LMC atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia do IPEC entre 1º de janeiro de 1989 e 31 de dezembro de 2004 e tratados com baixa dose de antimoniato de meglumina, de forma contínua ou intermitente (em séries com intervalos de descanso). Dos 1667 pacientes com LTA tratados nesse período, 148 (8,9%) apresentavam LM/LMC. Destes, 98 (66,2%) tratados com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/Kg/dia foram incluídos neste estudo. A maioria dos pacientes eram homens que desempenhavam atividades de risco para LTA na região Sudeste do Brasil. A apresentação clínica mais frequente foi a forma mucosa tardia com acometimento nasal. Os pacientes submetidos ao tratamento em séries eram na maioria mais velhos e, possivelmente, com mais co-morbidades. Ambos os esquemas terapêuticos apresentaram boa efetividade com reduzido número de efeitos adversos. Mesmo nos pacientes com necessidade de retratamento, estes esquemas se mantiveram bem tolerados e eficazes. Os pacientes que foram tratados com anfotericina B ou alta dose de antimoniato de meglumina após o tratamento com baixa dose, responderam adequadamente. O tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/Kg/dia se mostrou efetivo e bem tolerado no tratamento da LM/LMC, com 91,7% de cura, mesmo que tendo sido necessário mais de um tratamento.

Palavras-chave: 1. Leishmania (Viannia) braziliensis; 2. Leishmaniose mucocutânea; 3. Leishmaniose mucosa; 4. Antimoniato de meglumina; 5. Tratamento.

Moreira, J S. TREATMENT OF MUCOSAL LESIONS OF THE UPPER RESPIRATORY AND DIGESTIVE TRACTS OF PATIENTS WITH AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS WITH LOW DOSES (5mg Sb⁵⁺/ Kg/DAY) OF MEGLUMINE ANTIMONIATE Rio de Janeiro, 2011. Thesis [Doctorate in Clinical Research in Infectious Diseases] – Evandro Chagas Clinical Research Institute.

ABSTRACT

Pentavalent antimonials in 10 to 20mg Sb⁵⁺/kg/day doses are still the first drug of choice for American tegumentary leishmaniasis (ATL) treatment despite reports of low efficiency and high number of adverse effects, including death. This study aims at describing the efficiency and safety of 5mg Sb⁵⁺/Kg/day of meglumine antimoniate in treating patients with mucous or mucocutaneous (ML/MCL) ATL over sixteen years at the Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brasil. A retrospective and descriptive study was conducted with a longitudinal surveillance of a series of cases. Data were obtained from medical records of patients with ML/ MCL treated at IPEC Otorhinolaryngology Department between January 1st, 1989 and December 31, 2004 with low doses of meglumine antimoniate applied continuously or intermittently (in series with rest intervals). From a total of 1667 patients with ATL treated over that period, 148 (8.9%) presented ML/MCL. From those, 98 (66.2%) treated with 5mg Sb⁵⁺/Kg/day of meglumine antimoniate were included in the present study. Most patients were men who performed activities with risk for ATL in Southeastern Brazil. The most frequent clinical presentation was late mucosal impairment with nasal involvement. Patients undergoing serial treatment were mostly older and possibly with more co-morbidities. Both therapeutic plans presented good efficiency with few adverse effects. Even in patients needing retreatment, these therapeutic plans were well tolerated and efficient. Patients treated with amphotericin B or high dose of meglumine antimoniate, after treatment with low dose, presented an adequate response. Treatment of ML/MCL with 5mg Sb⁵⁺/Kg/day meglumine antimoniate was effective and well tolerated, with 91.7% healing, even when more than one treatment was needed.

Keywords: 1. Leishmania (Viannia) braziliensis; 2. Mucocutaneous leishmaniasis; 3. Mucous Leishmaniasis; 4. Meglumine antimoniate; 5. Treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma ilustrando o processo de seleção dos pacientes com LM/LMC para o estudo.	43
Figura 2 - Distribuição quanto às ocupações dos pacientes à época provável de infecção.	44
Figura 3 - Distribuição dos pacientes do estudo quanto à forma clínica de Leishmaniose Mucosa ou Mucocutânea (LM/LMC).	45
Figura 4 – Frequência de seqüelas mucosas após o tratamento	52

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1- Comparação de características sócio-demográficas entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia (*= p<0,05) 46
- Tabela 2- Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no primeiro tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de efetividade (número de doses, respostas imediata e tardia ao tratamento) 46
- Tabela 3 - Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no primeiro tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de segurança (efeitos adversos clínicos, laboratoriais e ECG) (*= p<0,05) 47
- Tabela 4 – Comparação entre primeiro e segundo esquemas terapêuticos dos pacientes que necessitaram de um segundo tratamento. n=número de pacientes 49
- Tabela 5- Comparação de características sócio-demográficas entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, dos 16 pacientes submetidos ao segundo tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia 50
- Tabela 6- Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no segundo tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de efetividade do segundo tratamento (número de doses, respostas imediata e tardia ao tratamento) (*= p<0,05) 50
- Tabela 7 - Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no segundo tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de segurança (efeitos adversos clínicos, laboratoriais e ECG) 51

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AM - Antimoniato de Meglumina

DNA - Ácido desoxirribonucléico

ECG - Eletrocardiograma

ELISA - Ensaio Imunoenzimático

EV - Endovenosa

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

FNT- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

IDRM - Intradermorreação de Montenegro

IFI - Imunofluorescência Indireta

IM - Intramuscular

IPEC - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

Kg - quilograma

LabVigiLeish- Laboratório de Vigilância em Leishmanioses

L.- Leishmania

L. (V.) braziliensis - Leishmania Viannia braziliensis

LC - Leishmaniose Cutânea

LCM - Leishmaniose Cutâneo-Mucosa

LM - Leishmaniose Mucosa

LTA - Leishmaniose Tegumentar Americana

Lu.- Lutzomyia

Mg - miligrama

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

Sb⁵⁺ - Antimônio Pentavalente

SPSS - “Statistical Package for the Social Sciences” (Programa de Estatística para Ciências Sociais)

SUMÁRIO

Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de figuras	x
Lista de tabelas	xi
Lista de símbolos e abreviaturas	xii
1. Introdução	1
2. Revisão da Literatura – Leishmaniose Tegumentar Americana	4
3. Justificativa	28
4. Objetivos	31
5. Pacientes e Métodos	32
6. Resultados	43
7. Discussão	53
8. Conclusões	65
9. Referências bibliográficas	67
10. Anexos	100
10.1 – Anexo 1: Protocolo do Estudo	101
10.2 – Anexo 2: Termo de Compromisso e Responsabilidade	125
10.3 – Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	126

1 – INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO

As leishmanioses constituem doenças parasitárias, de evolução crônica, cujo tempo de incubação varia de um a quatro meses e que acometem o sistema fagocítico mononuclear, sendo causadas por tripanosomatídeos do gênero *Leishmania* e transmitidas por insetos hematófagos conhecidos genericamente como flebótomos (PESSOA & BARRETO, 1948).

Segundo Mendonça (1986), por ser o homem um hospedeiro acidental para as espécies americanas de *Leishmania* (LAINSON & SHAW, 1978), a infecção humana caracteriza-se por um desequilíbrio da relação parasito-hospedeiro, que pode resultar em doença.

No Novo Mundo, admite-se que as leishmanioses sejam distribuídas em dois grupos clínicos distintos (VIANNA, 1911; RABELLO, 1923 a; LAINSON & SHAW, 1972 e MARZOCHI, 1992):

- a) Leishmaniose visceral americana (Calazar) – uma forma da doença determinada por leishmanias do “complexo donovani” acometendo o baço, fígado, medula óssea e tecidos linfóides. Caracteriza-se por quadro sistêmico grave com pancitopenia, hepatoesplenomegalia, hipergamaglobulinemia e intradermorreação de Montenegro (IDRM) negativa, levando o paciente ao óbito, quando não tratada em tempo hábil.
- b) Leishmaniose tegumentar americana (LTA) – é caracterizada por lesões cutâneas únicas ou múltiplas, podendo também acometer cartilagens e mucosas do trato respiratório e digestivo superior.

A LTA ocorre em vários países americanos, do sul dos Estados Unidos ao norte da Argentina, com exceção do Uruguai e Chile (SHAW et al, 1976 e LAINSON, 1983). No Brasil, a doença ocorre em todos os estados da Federação (SAMPAIO et al, 1980, FURTADO & VIEIRA, 1982, BRASIL, 2010).

1.2 CICLO EVOLUTIVO

Basicamente o ciclo evolutivo e a transmissão de *Leishmania* sp ocorrem em flebotomíneos e em hospedeiros vertebrados. Formas promastigotas de *Leishmania* sp, introduzidas na derme de um animal vertebrado durante o repasto sanguíneo, são englobados por macrófagos do hospedeiro, onde se transformam em formas amastigotas que se multiplicam por divisão binária. A célula infectada rompe-se liberando as amastigotas, em seguida captadas por outros macrófagos, e assim repetidamente. Em outro repasto sanguíneo novo flebótomo ingere macrófagos infectados. No tubo digestivo do inseto, as formas amastigotas transformam-se em promastigotas, multiplicam-se por divisão binária e o ciclo recomeça (LAINSON & SHAW, 1987).

1.3 O ACOMETIMENTO DAS MUCOSAS NA LTA

O surgimento de lesões em mucosas das vias áreo-digestivas superiores é geralmente secundária a infecção cutânea. No entanto, podem ocorrer lesões por contiguidade e lesões de mucosa sem acometimento detectável em tegumento cutâneo.

Classicamente as lesões mucosas são consideradas de difícil tratamento, levando a diversas reativações. Aliado a isto, como a maioria dos indivíduos infectados se situam na faixa etária acima de 50 anos, a presença de co-morbidades é frequente levando à dificuldade do emprego dos fármacos específicos devido ao elevado grau de efeitos adversos.

Para contornar esta situação e trazer mais conforto ao paciente, esquemas alternativos aos preconizados pelo Ministério da Saúde têm sido empregados em vários Serviços de Saúde. No entanto, existe a dúvida se estes esquemas seriam efetivos para a cura clínica destes casos.

O Ambulatório de Leishmaniose do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigiLeish) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) utiliza alguns esquemas alternativos

no tratamento da LTA e o acompanhamento longitudinal destes pacientes pode trazer subsídios à verificação de eficácia destes esquemas.

2. REVISÃO DA LITERATURA - LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

2.1. HISTÓRICO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As leishmanioses tegumentares já tinham sido identificadas desde antes do início do século XX (SOUZA apud PESSOA & BARRETO, 1948), como um conjunto de doenças dermatológicas muito parecidas entre si e com apresentação clínica composta por lesões cutâneas, em geral ulceradas, algumas vezes com comprometimento da mucosa oro-nasal.

Foi Borovsky (APUD Lainson, 1987), que em 1898, reconheceu como sendo protozoários os microorganismos observados em lesões cutâneas da “úlcer de Start”.

Em 1903, foi descoberto de forma independente por Leishman (apud PESSOA & BARRETO, 1948) e Donovan (apud PESSOA & BARRETO, 1948) o parasito do calazar indiano, mais tarde descrito por Laveran & Mesnil (1903), sob o nome de *Piroplasma donovani*. Ross (apud PESSOA & BARRETO, 1948), em 1903, criou o gênero *Leishmania* (*L.*), passando a chamá-lo de *Leishmania donovani*.

Trabalhando em Boston, Wright (apud PESSOA & BARRETO, 1948), em 1903, observou formas protozoárias na lesão de um paciente com “Botão do Oriente” e sugeriu o nome de *Helcososma tropicum*. Luhe (apud PESSOA & BARRETO, 1948), em 1906, devido à forte semelhança entre este parasito e *L. donovani*, alterou o nome para *L. tropica*, embora admitisse que estes parasitos eram piroplasmas. Com a descoberta do agente etiológico do “Botão do Oriente” conseguiu-se argumentação decisiva para que se filiassem à leishmaniose as dermatoses de denominações diversas e que quase sempre recebiam nomes locais, de acordo com a região onde eram endêmicas: Botão do Oriente, Botão de Bagdá, Úlcera de Jeddah etc. As dúvidas de que *L. donovani* e *L. tropica* fossem tripanossomatídeos foram dissipadas por Rogers (apud PESSOA & BARRETO, 1948) e Nicolle (1908), que posteriormente demonstraram as formas flageladas de ambos os parasitos em meio agar sangue *in vitro*.

No ano de 1908 aconteceu uma grave epidemia na cidade de Baurú do estado de São Paulo, quando Lindemberg (1909) e Carini & Paranhos (1909) correlacionaram a “Úlcera de Baurú” com o “Botão do Oriente” e seu agente causal com *L. tropica*. Em 1911, Splendore (apud PESSOA & BARRETO, 1948) e Carini (apud PESSOA & BARRETO, 1948), fizeram observações pioneiras de lesões mucosas confirmadas pela demonstração de leishmanias. Anos mais tarde, Rabello (1923a), criou o termo Leishmaniose Tegumentar, denominação que engloba tanto a forma cutânea como a forma mucosa da doença.

Posteriormente, ainda em 1911, Gaspar Vianna considerou que existiam diferenças morfológicas entre *Leishmania tropica* e o agente etiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana e a denominou de *L. braziliensis*. Sergent *et al* (1921), reproduziram experimentalmente o “Botão do Oriente”, inoculando triturados de *Phlebotomus* capturados em Briska, em soldados. Assim os autores na época, comprovaram que *L. tropica* era transmitida por flebótomos.

Aragão (1922 e 1927), estudando um surto ocorrido no bairro das Laranjeiras na cidade do Rio de Janeiro, relacionou a presença de casos de LTA à elevada quantidade de flebotomíneos; definiu também o papel do *Phlebotomus intermedius* na transmissão de *L. braziliensis*, através de inoculação de triturado de flebotomíneos, com certeza infectados, em focinho de cão, resultando em ulceração contendo amastigotas.

Montenegro (1926), utilizou a intradermorreação no diagnóstico imunológico das leishmanioses e, desde então, este teste cutâneo é utilizado no diagnóstico presuntivo e em inquéritos de prevalência nas diversas áreas endêmicas no Brasil e no mundo.

Nas décadas de 20 a 40, importantes pesquisas clínicas e epidemiológicas foram realizadas, acumulando conhecimento sobre a doença, enquanto Pessoa & Barreto (1948) publicaram excelente trabalho de revisão sobre a LTA.

A ligação entre a LTA e o contato do homem com a floresta tropical era bem estabelecida antes mesmo de ser conhecido o seu modo de transmissão (SABROZA, 1981). A ocorrência de lesões preferencialmente nas partes descobertas do corpo e a acentuada variação sazonal, indicavam que a transmissão deveria ser realizada por vetor hematófago (BRUMPT & PEDROSO, 1913).

No Brasil, o início do século XX foi marcado pela expansão da cafeicultura, acompanhada por intenso desmatamento para a instalação de núcleos de

colonização agrícola e construção de ferrovias que ligavam áreas produtoras de café com os centros de comercialização e exportação. Além da febre amarela, cólera, varíola e malária, o surgimento de lesões cutâneas ulceradas de difícil cicatrização nos trabalhadores da cafeicultura, acompanhadas de graves mutilações da mucosa oro-nasal, constituía-se em mais uma preocupação, principalmente enquanto não se conhecia a forma de contágio, diagnóstico e tratamento (SABROZA, 1981). Aqueles que participavam diretamente das derrubadas (homens adultos), eram os que estavam mais expostos à LTA (BRUMPT & PEDROSO, 1913). Quando as famílias dos trabalhadores os acompanhavam, residindo em habitações construídas nas áreas desmatadas, ocorriam casos em mulheres e crianças (TAKAOKA, 1928; PESSOA & BARRETO, 1944; SABROZA, 1981), o que caracterizava a transmissão como essencialmente florestal, quase que exclusivamente um problema ocupacional desses rurícolas (PESSOA & BARRETO, 1948 e SABROZA, 1981).

Durante as três primeiras décadas deste século, a incidência da doença cresceu junto com o desmatamento e com a chegada de novos colonos (PESSOA & BARRETO, 1948).

Takaoka (1928), discutindo a transmissão em região ocupada por imigrantes japoneses em São Paulo, em áreas pioneiras de plantação de café, mostrou que a incidência diminuía com o tempo, tendendo a desaparecer, já no terceiro ano após o desmatamento. Isto sugeria a incapacidade dos vetores colonizarem o ambiente transformado pelo homem. Aquele autor encontrou associação entre a ocorrência da doença e a proximidade entre o domicílio e a mata, demonstrando que o perigo era menor para as famílias cujas habitações distanciavam mais de 150 metros dos limites da floresta primitiva. Assim, com base nestes dados, com o fim da expansão da fronteira agrícola na região Sudeste e após a derrubada quase completa da mata primitiva, a doença tenderia naturalmente a desaparecer, ficando restrita, nesta área, a pequenos focos mantidos em reservas florestais e outros locais ermos (PESSOA & BARRETO, 1948 e SABROZA, 1981). Confirmando esta hipótese, nesta época desapareceram as grandes epidemias e a LTA deixou de ser grave problema de saúde pública. Apenas na Amazônia persistiram condições comparáveis àquelas antes observadas na região Sudeste durante a primeira metade do século XX.

Nas décadas de 50 e 60, a LTA não era observada com frequência nos hospitais de doenças infecciosas do Rio de Janeiro. Os casos que chegavam para tratamento eram, em grande parte, de pacientes com a forma mucosa de longa

evolução e oriundos de áreas rurais ou de outros estados da Federação, onde haviam sido infectados antes de migrarem para esta cidade (SABROZA, 1981).

O desmatamento progressivo, ocorrido na região Sudeste, chegou ao ponto de devastação quase total. Apesar disso, a partir da década de 70, vários autores assinalaram microepidemias com aspectos epidemiológicos distintos daquele anteriormente descrito, acometendo indivíduos de ambos os sexos e diferentes faixas etárias, sugerindo transmissão domiciliar ou peridomiciliar (MENEZES et al, 1974; MARZOCHI et al, 1980; ARAÚJO FILHO, 1981; MAYRINK et al, 1979; TOLEZANO et al, 1980; SABROZA, 1981; OLIVEIRA-NETO et al, 1988 e SCHUBACH et al, 1988).

A partir de 1974, várias microepidemias causadas por *L. braziliensis* foram descritas na área metropolitana do Rio de Janeiro e regiões circunvizinhas: Sabroza (1981) em Jacarepaguá; Marzochi et al (1985) e Toledo (1987) em Campo Grande; Oliveira-Neto et al (1988) em Mesquita; Schubach et al (1988a) em Magé, e Marzochi et al (1991b) na região serrana. As populações de baixa renda, habitantes das regiões de encostas, caracterizadas pela presença de matas secundárias e plantações de árvores frutíferas como bananeiras e mangueiras, eram as mais atingidas pela doença (MARZOCHI et al, 1985).

Segundo Sabroza (1981), estas últimas microepidemias sugeriam uma adaptação de *L. braziliensis* a ciclos que se completam em micro-ambientes modificados pelo homem, inclusive na periferia das grandes cidades, revertendo uma expectativa histórica de que a doença tenderia a desaparecer. Após este início de ressurgimento de casos na década de 70, o estado do Rio de Janeiro passou a apresentar número crescente de casos, sendo hoje considerado área endêmica da infecção.

O predomínio de *Lutzomyia (Lu.) intermedia*, em focos de transmissão da região Sudeste, foi assinalado por diversas vezes. No estado do Rio de Janeiro, estas observações foram feitas inicialmente por Aragão (1922 e 1927) no bairro de Laranjeiras e repetidas por Nery-Guimarães (1955), seguindo-se várias outras nos últimos anos, dentro e fora do município do Rio de Janeiro: Schubach et al (1988) em Magé; Araújo Filho (1981) na Ilha Grande; Sabroza (1981), Lima et al (1983) e Rangel et al (1984 e 1986) em Jacarepaguá; Souza et al (1981) em Bangu; Lima et al (1981) em Campo Grande; Oliveira-Neto et al (1988) em Nova Iguaçu (Mesquita) e Marzochi et al (1991b) na região serrana do estado.

Gomes (apud SABROZA, 1981), concluiu haver adaptação das formas adultas de *Lu. intermedia* a ecótopos artificiais, sendo máxima quando há áreas com cobertura vegetal importante, procurando tais ambientes tanto para alimentação quanto para abrigo. Concluiu também que, no estado de São Paulo, *Lu. intermedia* substituiu, em áreas de colonização antiga, o papel que coube a *Lu. whitmani* durante a expansão da cafeicultura no Brasil, no fim do século XIX até os meados do século XX.

Por outro lado, nos ciclos epidemiológicos que se instalam em terrenos desmatados, o saneamento ambiental, o controle de vetores e a diminuição das fontes de infecção são tidos como eficientes para seu combate (SABROZA, 1981). Em tais áreas, a domicialização da espécie de flebotomíneo incriminada, *Lu. intermedia*, nos dá subsídios para admitir que a dedetização das habitações, incluindo os anexos, possa trazer benefícios no controle da transmissão, desde que feita de maneira regular duas vezes ao ano e por período mínimo de três anos (NERY-GUIMARÃES & BUSTAMENTE, 1954; LEWIS, 1974; FORATTINI et al, 1976 e LIMA et al, 1983). Araújo Filho em 1981, contudo, descreveu um pequeno surto de LTA na Ilha Grande e conclui que, a partir de 1976 a epidemia entrou em fase de declínio, sem que fossem tomadas medidas profiláticas.

Ainda na década de 70, nova diretriz foi dada ao conhecimento da LTA, quando Lainson & Shaw (1972), baseados em critérios epidemiológicos, clínicos e biológicos, propuseram uma classificação das leishmanias do Novo Mundo, dividindo-as em dois grandes grupos: o “complexo” *L. mexicana* e o “complexo” *L. braziliensis*.

Mais tarde, novos métodos foram propostos para a diferenciação de espécies e subespécies de Leishmanias, baseados em diferenças de densidade de flutuação de DNA nuclear e do cinetoplasto (CHANCE et al, 1973; CHANCE et al, 1974 e BARKER & ARNOT, 1981), em eletroforese de isoenzimas (GARDENER & HOWELLS, 1972; GARDENER et al, 1974; MILES et al, 1981; MOMEN et al, 1982 e MILES, 1986), em anticorpos monoclonais produzidos contra antígenos de membrana celular pela técnica dos hibridomas (Mc MAHON-PRATT & DAVID, 1981 e Mc MAHON-PRATT et al, 1982), e análise de K-DNA por enzimas de restrição (LOPES et al, 1984).

Em 1987, Lainson & Shaw apresentam nova classificação das leishmanias, com a criação dos subgêneros: *Leishmania* e *Viannia* e elevando, ao nível de espécie, leishmanias outrora classificadas como subespécies.

Acredita-se, atualmente, que o quadro desenvolvido é, ao menos em parte, característico de cada espécie de *Leishmania* envolvida na doença (RIDLEY et al, 1980; LAINSON & SHAW, 1987; PEARSON et al, 1983 e LAINSON, 1983). Assim, classicamente a forma cutânea difusa está associada a *L. amazonensis*, a forma mucosa a *L. braziliensis* e só raramente a *L. guyanensis* (LAINSON, 1983 e PETERS et al, 1983). Como exceções a estas regras, as infecções mistas causadas no mesmo indivíduo por mais de uma espécie já foram descritas por vários autores (SILVEIRA et al, 1984; SAMPAIO et al, 1985; CARVALHO FILHO, 1986; OLIVEIRA NETO et al, 1986a; BARRAL et al, 1986; BARRAL et al, 1987; e COURA et al, 1987). Em relação à mesma espécie de *Leishmania* existem outros fatores, ainda não totalmente compreendidos, que determinam, por exemplo, diferenças nas apresentações clínicas, na frequência de formas mucosas e na resposta à terapêutica em diferentes áreas endêmicas de LTA. Também há sinais do desempenho de mecanismos de defesa do hospedeiro na cura da infecção que depende da evolução da doença. As características inerentes a cada um dos pacientes com LTA são: resposta terapêutica, cura espontânea, disseminação de parasitos e formação de lesões mucosas (BARRAL & NETO et al, 1986). O desenvolvimento de cada uma das formas da doença depende, assim, da complexa interação entre o tipo do parasito e os mecanismos de defesa de cada hospedeiro (PEARSON et al, 1983 e MENDONÇA, 1986).

Das diferentes espécies de *Leishmania* incriminadas como responsáveis pela LTA no Brasil, três são as principais:

- a) *L. (L.) amazonensis*, que embora esteja mais comumente associada a casos típicos de LC, está mais raramente associada à forma cutânea difusa, com baixo índice de casos humanos. Isto ocorre provavelmente porque seu vetor, *Lu. flaviscutellata*, é pouco antropofílico, alimenta-se à noite, sendo mais abundante em igapós (florestas inundadas, periodicamente, em terras baixas) onde é escassa a presença do homem. A doença está presente nas regiões Amazônica, Nordeste e Sudeste. Os principais reservatórios silvestres são os roedores terrestres como *Proechimus guyanensis* (rato-de-espinho) e *Oryzomys capito* (rato de

arroz). Outros hospedeiros secundários têm sido descritos (LAINSON, 1983 e LAINSON & SHAW, 1987);

- b) *L. (Viannia) guyanensis*, associada geralmente à forma cutânea e com frequente envolvimento do sistema linfático regional. Distribui-se ao norte do rio Amazonas até as Guianas (LAINSON & SHAW, 1978 e MILES et al, 1981). *Lu. umbratilis* tem sido apontada como seu principal transmissor (LAINSON, 1983) e os seus hospedeiros mais importantes são *Choloepus didactylus* (preguiça-real), *Tamandua tetradactyla* (tamanduá) e *Didelphis marsupialis* (gambá), conforme ARIAS & NAIFF (1981) e LAINSON & SHAW (1987);
- c) *L. (Viannia) braziliensis*, associada classicamente às formas cutânea, mucocutânea e mucosa da doença (LAINSON & SHAW, 1972). Está distribuída por todas as regiões do Brasil. Várias espécies de flebotomíneos estão envolvidas com a transmissão, de acordo com a distribuição geográfica, assim: *Psichodopygus wellcomei* na Amazônia (LAINSON et al, 1973 e LAINSON, 1983); *Lu. pessoai* em São Paulo (FORATTINI et al, 1976); *Lu. intermedia* no Rio de Janeiro (ARAGÃO, 1922; NERY-GUIMARAES, 1955; SCHUBACH et al, 1988 e OLIVEIRA et al, 1988); Espírito Santo (FALQUETO et al, 1986); Minas Gerais (MARTINS et al, 1956) e São Paulo (GOMES apud SABROZA, 1981); *Lu. whitmani* na Bahia (VEXENAT et al, 1986a e 1986b) Minas Gerais (MAYRYNK et al, 1979). É provável que os hábitos destes vetores determinem as características epidemiológicas desta protozoose em diferentes áreas. Não são conhecidos em definitivo os hospedeiros silvestres do parasito (JONES et al, 1987 e LAINSON, 1983). Cães e equinos têm sido encontrados infectados com frequência (BRUMPT & PEDROSO, 1913; ARAÚJO FILHO, 1981; MARZOCHI et al, 1982; BARRETO et al, 1984; COUTINHO et al, 1985; FALQUETO et al, 1986; VEXENAT et al, 1986 e AGUILAR et al, 1989 e MARZOCHI et al, 1991a). Praticamente todos os isolamentos em cultura provenientes de áreas de transmissão de LTA no Rio de Janeiro foram identificados como *L. (V.) braziliensis* (MOMEN et al, 1983 e LOPES et al, 1984).

O ser humano como fonte de infecção permanece pouco valorizado, embora existam relatos de isolamento de *Leishmania* sp em sangue periférico de pacientes

com LTA (BOWDRE et al, 1981; RAMOS et al, 1982; CAMERA et al, 2006). Há também descrições de infecções experimentais de *Lu. longipalpis* alimentada em lesão humana produzida por *L. (L.) amazonensis* (DEANE et al, 1986) e, de modo similar de *Lu. youngi* por *L. braziliensis* (ROJAS & SCORZA, 1989).

2.2 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

As várias espécies de parasito, de insetos vetores e de animais reservatórios, em ambientes distintos (florestais primários, secundários, desflorestados e semi-áridos), são fatores predisponentes à existência de várias modalidades clínico-epidemiológicas da LTA (MARZOCHI, 1992).

Inquéritos utilizando a IDRM, em áreas de transmissão de LTA demonstram, com certa frequência, a presença de indivíduos aparentemente são e com o teste cutâneo positivo, sugerindo a possibilidade, ainda não devidamente estudada, de que ocorram formas subclínicas da doença (PESSOA & BARRETO, 1948; MARZOCHI et al, 1980; GUERRA et al, 1985; JONES et al, 1987; SCHUBACH et al, 1988b; NOVOA et al, 2011).

Por outro lado, o tipo de resposta imunológica do hospedeiro provavelmente será o fator desencadeante da presença ou ausência de resposta clínica. Neste caso, quanto às modalidades das lesões, os pacientes com LTA podem ser classificados em três grupos, de acordo com os dados clínicos e local da picada infectante do inseto vetor (MARZOCHI, 1992; BRASIL, 2010):

- a) Cutânea – lesões únicas ou múltiplas, presentes apenas na pele.
- b) Mucocutânea – lesões na pele e na mucosa.
 - b.1) Tardia – quando a lesão mucosa aparece de semanas a vários anos após a lesão cutânea.
 - b.2) Concomitante – as lesões cutâneas e de mucosa não contíguas aparecem simultaneamente, ou em regiões distintas.
 - b.3) Contígua – quando a lesão cutânea localizada próxima à mucosa e compromete-a por contiguidade.

c) Mucosa indeterminada – presença de lesão mucosa isolada em paciente que não possui cicatriz compatível com LTA e nem refere qualquer lesão relativa ao aparecimento da moléstia.

2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA FORMA CUTÂNEA (LC)

Após um período de incubação variável, em média de um a quatro meses (PESSOA & BARRETO, 1948), o paciente percebe pequena lesão geralmente papulosa, bem definida, algumas vezes arredondada, outras acuminada, recoberta por pele eritematosa, fase em que pode regredir e/ou evoluir. Quando evolui, aumenta de tamanho e posteriormente ulcera-se, podendo ser precedida ou seguida de adenite regional (PESSOA & BARRETO, 1948 e MARSDEN, 1986).

A úlcera cutânea típica é indolor e localiza-se de preferência em áreas expostas do corpo (PESSOA & BARRETO, 1948). A lesão, em geral, é única, algumas vezes múltipla, duas ou mais lesões, raramente acima de dez ulcerações. Sua forma é geralmente arredondada ou ovóide, atingindo vários centímetros, base infiltrada e endurecida, bordas bem definidas, elevadas e eritematosas, com fundo granuloso e avermelhado. Ocasionalmente, pode ser notado exsudato amarelado, geralmente resultado de infecção secundária, que posteriormente transforma-se em crostas pardo-negrecidas (LINDEMBERG, 1909; CARINI & PARANHOS, 1909 e MARSDEN, 1986).

Outras formas cutâneas são encontradas, embora com menor frequência: verrucosa, framboesóide, tuberosa, nodular-hipodérmica, papulo-folicular, esporotricóide e outras (RABELLO, 1923; PUPO, 1946; COZZANI et al, 2011), dificultando o diagnóstico clínico.

Caso não tratadas, as lesões cutâneas tendem à cura espontânea (LINDERBERG, 1909; MARSDEN et al, 1948a; FAGUNDES et al, 2010) no espaço de alguns meses ou anos, podendo permanecer ativas e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior (VILLELA, 1939 e PESSOA & BARRETO, 1948).

As lesões cutâneas, quando evoluem para a cura, costumam deixar sequelas. Segundo D'utra e Silva (1915) as cicatrizes produzidas por este processo são lisas, brilhantes, glabras, em alguns casos escavadas, com a pele delgada, ligeiramente

pálida ou rósea, podendo apresentar pigmento pardacento. Quando pequenas, podem apresentar o aspecto de cicatrizes de varíola. Algumas formas cicatriciais, porém, passam despercebidas, retornando o colorido natural da pele. A dimensão da cicatriz mantém-se nos limites da úlcera, enquanto o desaparecimento da zona hiperemiada nos dá a ilusão de que houve diminuição.

2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA FORMA MUCOSA (LM) E DA FORMA CUTÂNEO-MUCOSA (LCM)

Acredita-se que a forma mucosa localizada preferencialmente nas vias aéreo-digestivas superiores, foi descrita primeiramente por Breda (1903), Bueno de Miranda (1910) e Splendore (1912), fato posteriormente comprovado por Rabello (1912) e Pupo (1946), na cidade do Rio de Janeiro. Esse último foi quem primeiro encontrou *Leishmania* nas mucosas.

As queixas de pacientes com LM/LCM costumam ser: formação e eliminação de crostas, obstrução nasal e epistaxe, com ausência de dor, mas por vezes sensação de pequenas pontadas no nariz, disfagia, odinofagia e rouquidão (PESSOA & BARRETO, 1948 e MARSDEN, 1986).

A mucosa nasal, isolada ou associada a outras localizações, está envolvida na quase totalidade dos casos com LM/LCM. Os locais de predileção são a mucosa do septo cartilaginoso e da cabeça do corneto inferior. Outras áreas são palato, faringe, laringe e traquéia (VILLELA, 1939; PESSOA & BARRETO, 1948; MARSDEN, 1986; CAMARGO et al, 2010; VIGLIANESI, DI MAURO & PETRILLO, 2011). Segundo Pupo (1946), as formas mucosas têm preferência pelo septo nasal, na sua porção cartilaginosa, comprometendo mais tarde o vestíbulo e as asas do nariz. A lesão inicial é infiltrativa e difusa, e quando crônica toma forma úlcero-vegetante, destrutiva das estruturas nasais. A doença na fase crônica ultrapassa os limites das cavidades nasais, infiltrando em primeira etapa os pilares anteriores, palato mole, úvula e abóbada palatina. Em propagação invade a porção posterior da faringe, laringe e a própria traquéia.

D'utra e Silva (1915) e Rabello (1923) referem-se a edema de laringe, obrigando o médico à prática da traqueostomia. O comprometimento da laringe é

raramente observado, mas quando presente, os doentes acusam tosse, voz rouca de tonalidade cochichada, levando a cogitar diagnóstico diferencial com tuberculose, câncer, sífilis, hanseníase e paracoccidioidomicose (SCHROEDER et al, 2010). Os exames objetivos da laringe e exames complementares definirão o diagnóstico. Nas localizações faringo-laríngeas da moléstia, a morfologia das lesões tem aspecto diferente daqueles que observamos na mucosa nasal, tomando um aspecto uniforme úlcero-vegetante, notando-se inicialmente infiltração, formando coxins róseo-claros (RABELLO, 1923 apud PUPO, 1946).

As lesões mucosas são consequência de metástase hemáticas e/ou linfáticas, com origem na pele, vindo a acometer as mucosas das vias aero-digestivas superiores (RAMOS, R. T., GRIMALDI, J.R., G. & OLIVEIRA NETO, M. P., 1982). Entretanto, o mecanismo exato da lesão mucosa, onde vivem as leishmanias em latência no organismo humano durante anos e os fatores que desencadeiam a doença, são ainda desconhecidos (PESSOA & BARRETO, 1948; WALTON et al, 1973 e MARSDEN et al, 1986a).

Pela inexistência de um bom modelo experimental até hoje que reproduza a doença mucosa humana, as observações são feitas em casos clínicos esporádicos e baseados em evidências epidemiológicas. Assim, foram observados pacientes com lesões cutâneas que evoluíram para a forma mucosa após período de cura clínica aparente da lesão cutânea (SAMPAIO et al, 1985; NETTO et al, 1986 e MARSDEN et al, 1986a). Frequentemente, pacientes com a forma mucosa da doença referem lesões cutâneas compatíveis com LTA no passado e apresentam uma ou mais cicatrizes cutâneas “sugestivas” de leishmaniose cutânea (PESSOA & BARRETO, 1948; MARSDEN, 1986 e JONES et al, 1987). Parte dos pacientes com a forma mucosa apresenta história de falha de tratamento ou de tratamento inadequado. Isso leva-nos a crer que as curas espontâneas e os tratamentos curtos e irregulares acarretam risco para o surgimento de lesão mucosa (D’UTRA e SILVA, 1915; PESSOA & BARRETO, 1948; WALTON et al, 1973; MARSDEN, 1986 e JONES et al, 1987).

Admite-se que as lesões mucosas, quando não tratadas, agravam-se, apesar da existência de poucos relatos de possíveis curas espontâneas destas lesões (PESSOA & BARRETO, 1948; MARSDEN, 1986).

2.5 DIAGNÓSTICO

Na prática, o diagnóstico da LTA é efetuado com base em evidências epidemiológicas, aspecto clínico e IDRMs positiva. As sorologias por Imunofluorescência Indireta (IFI) e/ou por Ensaio Imunoenzimático (ELISA) podem ajudar no diagnóstico. A comprovação parasitológica, entretanto, é desejável, apesar de nem sempre ser possível; seja por falta de recursos técnicos, seja por dificuldades impostas por *L. (V.) braziliensis*, que cresce precariamente em meios de cultura, infectando com dificuldade os animais de laboratório e aparece em pouca quantidade nos esfregaços e cortes histológicos obtidos das lesões (CARINI & PARANHOS, 1909; MARSDEN, 1986 e BARRAL et al, 1987).

Em esfregaços de tecidos humanos e de animais vertebrados sensíveis à inoculação do parasito são notadas formas aflageladas dentro e fora de macrófagos. Estas formas, denominadas amastigotas, são arredondadas ou ovóides e medem de 2 a 6 micra com membrana delgada; o citoplasma é corado de azul pelos métodos de Leishman e Giemsa: o núcleo, arredondado ou ovóide, e excêntrico, ocupando metade a 2/3 do maior diâmetro do parasito; o cinetoplasto, em forma de bastonete ou grânulo arredondado, situa-se próximo ao núcleo, corando-se de vermelho-violáceo homogêneo e contrastando com o aspecto vermelho-púrpura e granuloso do núcleo (PESSOA & BARRETO, 1948 e LAINSON & SHAW, 1978). Outras técnicas laboratoriais, como a imunohistoquímica e a imunofluorescência em tecido, têm demonstrado utilidade na visualização de formas amastigotas (CUZZI-MAIA, 1988 e 1989; QUINTELLA et al, 2009).

No tubo digestivo de flebotomos e nos meios de cultura são observadas, principalmente, formas promastigotas. Estas são alongadas e mais grossas na extremidade anterior, medem de 15 a 40 micra, apresentam cinetoplasto anterior ao núcleo e flagelo livre saindo da extremidade anterior do parasito (PESSOA & BARRETO, 1948 e LAINSON & SHAW, 1978).

A identificação do parasito é necessária, sobretudo onde a presença de *L. (V.) braziliensis* é importante devido à possível produção de lesões mucosas por essa espécie.

O quadro histopatológico da leishmaniose causada por *L. (V.) braziliensis* é basicamente de infiltrado inflamatório mononuclear misto, com formação de

granulomas tuberculóides e escassez de parasitos que, quando existentes, podem estar localizados dentro ou fora dos macrófagos (BRASIL, 2010; QUINTELLA et al, 2009).

Outro método que tem sido útil no diagnóstico da infecção por *L. (V.) braziliensis* é a reação de cadeia da polimerase (PCR), com positividade em torno de 70% na detecção de casos da LM, superior à IDR, ao exame histopatológico e à IFI (GARCIA et al., 2005; OLIVEIRA-NETO et al., 2000; FAGUNDES et al, 2010).

Os principais diagnósticos diferenciais incluem a lues, hanseníase, paracoccidiodomicose, sarcoidose, cromoblastomicose, úlceras decorrentes da anemia falciforme, piodermites, tumores, vasculites, tuberculose, esporotricose, etc.

2.6 TERAPÊUTICA

Os primitivos métodos terapêuticos, como a exérese e raspagem, cauterização das lesões com nitrato de prata e ácidos eram condenados por Vianna (1914) e chamados por D'utra & Silva (1915) de terapia inquisitorial. Vianna cada vez mais acreditava que o tratamento das leishmanioses devia ser por medicamentos que tivessem ação através da via circulatória, em virtude da localização das lesões nas vias aero-digestivas superiores ou quando presentes as formas disseminadas.

Desde o século XV, um médico e alquimista suíço Teophrastus Bombastus Von Hohenheim, com a alcunha de Paracelso, nasceu em 1493, descobriu, introduziu e metodizou o uso do antimônio na terapêutica médica com o uso efetivado até o final do século XIX, quando foi abandonado, devido a sua alta toxicidade e baixo índice de cura, levando a maioria das vezes o paciente à morte (BRAGA, 1973).

No início do século XX, Vianna retoma o estudo dos antimoniais trivalentes, especificamente do tártaro emético, e revoluciona o tratamento das leishmanioses com seus resultados, obtendo alto índice de cura, diminuindo os óbitos e prolongando o tempo de vida de outros pacientes.

Ainda no início do século XX, em 1915, Di Christina Carolina (apud SCHUBACH, 1990) introduziu o uso do antimônio trivalente no tratamento da

leishmaniose visceral, no Mediterrâneo, e outros pesquisadores, na mesma época, em outras partes do mundo.

Após a II Guerra Mundial foram introduzidos os derivados pentavalentes de antimônio com vantagens em relação ao antimônio trivalente, principalmente quanto aos efeitos colaterais e índice de cura.

Outros fármacos, como o pamoato de cicloguanil, as sulfas, o cetoconazol, o alopurinol e outras não tiveram êxito (WALTON et al, 1973; BARABE, 1981 e BERMAN, 1988). Entretanto, a anfotericina B e a pentamidina tornaram-se opções eficientes, apesar de sua alta toxicidade e dificuldade de administração (BRASIL, 2010).

Um esquema terapêutico ideal dentro dos requisitos clínicos da LTA encontra-se em aberto, assim como o critério de cura do paciente também permanece indefinido (MARSDEN et al, 1984B; GUERRA et al, 1985; WEIGLE et al, 1985 e NETTO et al, 1986). Na verdade compreende-se esta indefinição em virtude da falta de conhecimentos suficientes da relação parasito-hospedeiro, assim como outros aspectos da doença ligados à reativação das lesões cutâneas cicatrizadas e ao aparecimento da forma mucosa, após vários anos de cura espontânea ou terapêutica da doença.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda tratar os pacientes com LM com doses de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia, via intramuscular (IM) ou endovenosa (EV), por um período mínimo de quatro semanas, sendo que o tratamento deverá ser prolongado por alguns dias após a cura clínica e parasitológica. Em casos de toxicidade ou de má resposta à terapêutica, podem-se utilizar doses de 10-15mg Sb⁵⁺/kg a cada 12 horas. Recaídas devem ser tratadas com o mesmo esquema terapêutico durante, pelo menos, o dobro do tempo do tratamento original (WORLD HEALTH ORGANIZATION 1984, 1990).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LM com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia durante 30 dias, respeitando o limite máximo de 3 ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias apenas uma vez. Em caso de não resposta, deve-se utilizar uma das drogas de segunda escolha (BRASIL, 2010).

Outros autores têm sugerido que 20 mg Sb⁵⁺/kg /dia, sem limite máximo de dose diária, é mais eficaz, sem diferir em toxicidade dos esquemas com doses

menores (HERWALDT & BERMAN 1992). Entretanto, alterações renais, cardíacas, hepáticas, pancreáticas e hematológicas, bem como fatalidades, têm sido relatadas (BRYCESON et al. 1985a, BRYCESON et al. 1985b, FRANKE et al. 1990, THAKUR & KUMAR 1990, SAENZ et al. 1991, HEPBURN et al. 1994A, HEPBURN et al. 1994B, SAMPAIO et al. 1997, ARONSON et al. 1998, RIBEIRO et al. 1999, RODRIGUES et al. 1999, SEATON et al. 1999, DEPS et al. 2000, SALDANHA et al. 2000). Artralgias, dor e desconforto no local de aplicação das injeções são frequentes, especialmente quando grandes volumes do medicamento são injetados por via IM (THAKUR & KUMAR 1990).

Em todos os casos, os pacientes devem ser monitorados com exame clínico, eletrocardiograma, hemograma, prova de função hepática, renal e pancreática. Alguns efeitos adversos podem ser observados, embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, edema, herpes zoster e erupções cutâneas (VEIGA et al. 1983, BERMAN 1988, SAENZ et al. 1991, ANTEZANA et al. 1992, ROZENFELD & PEPE 1992/93, HALIM et al. 1993, MCBRIDE et al. 1995, BRUMMITT et al. 1996). As alterações eletrocardiográficas mais frequentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular: com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido (CHULAY et al. 1985, GUPTA 1990). Pacientes que necessitem interromper temporariamente o tratamento por toxicidade, ao recomeçar, podem dar sequência ao tratamento a partir da última dose administrada, como se não tivesse havido qualquer interrupção.

O tratamento é contra-indicado em gestantes. Durante o uso do antimoníato de meglumina, as mulheres em idade fértil devem ser orientadas para uso de método contraceptivo de barreira. Pacientes idosos ou apresentando outras complicações clínicas devem ser tratados em regime de internação hospitalar ou de hospital-dia. Nesses casos, pode-se utilizar a via EV, por conforto e facilidade de administração.

No Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz (IPEC – FIOCRUZ), a dose de $5\text{mgSb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia}$ IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA (SCHUBACH 1990. TESE, OLIVEIRA-NETO et al. 1996, OLIVEIRA-NETO et al. 1997C, B, OLIVEIRA-NETO et al. 2000, SCHUBACH et al. 2002, SCHUBACH et al. 2005). Os pacientes com a forma cutânea são tratados por 30 dias. Porém, na forma mucosa o tratamento é continuado,

preferencialmente sem interrupção, até a epitelização e desinfiltração das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento.

Em pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), as interrupções e a dificuldade para concluir o tratamento antimonial são frequentes, mesmo com a dose de $5\text{mgSb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia}$ contínuos, em regime de internação ou de hospital-dia. Entretanto, observou-se que, com frequência, as lesões continuavam a progredir para cicatrização durante o período de suspensão da medicação. Na experiência de alguns autores, esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões, acarretaram menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono (AZEREDO-COUTINHO & MENDONÇA 1997, FALQUETO & SESSA 1997). Tais observações induziram o uso de $5\text{mgSb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia}$ em séries de 10 dias, atualmente adotada para esses casos no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigiLeish) do IPEC/FIOCRUZ. A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo. No tratamento da forma mucosa, administra-se a quantidade de séries necessárias até a epitelização e desinfiltração das mucosas, até um máximo de 120 doses (12 séries de 10 doses, intercalados por 10 dias de intervalo).

Nos casos de recidivas mucosas ou de progressão de leishmaniose cutânea para LM/LCM, o tratamento pode ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período utilizados no tratamento inicial, preferencialmente sob supervisão direta, em regime de internação ou hospital-dia (MARZOCHI 1992). Em caso de insucesso no segundo tratamento, avalia-se a possibilidade de utilização da dose de $20\text{mg Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia}$ ou de outra droga como a anfotericina B ou a pentamidina, ambas de difícil administração e tóxicas, com necessidade de monitorização do paciente (SAMPAIO et al. 1971, CROFTS 1976, WORLD HEALTH ORGANIZATION 1990, SOTO-MANCIPE et al. 1993, SOTO et al. 1994, TORRE-CISNEROS et al. 1994, RODRIGUEZ et al. 1995, CORREIA et al. 1996, AMATO et al. 1998, BRASIL, 2010).

Assim, mesmo com todo o conhecimento acumulado, ainda existem lacunas importantes no conhecimento da evolução das formas mucosas, incluindo o manejo mais adequado dos pacientes. Como não são conhecidos modelos experimentais capazes de mimetizar a infecção humana, a informação deve ser gerada em estudos específicos ou observacionais em pacientes de LTA.

3. JUSTIFICATIVA

Atualmente, não existe um único esquema terapêutico aplicável a todas as formas de leishmaniose existentes ao redor do mundo. Esquemas terapêuticos estudados em determinadas regiões costumam ser aplicados para tratar populações residentes em outras áreas geográficas, com resultados variados. Idealmente, os regimes terapêuticos mais adequados deveriam ser estabelecidos para cada área endêmica, com base na sua eficácia e toxicidade, sem descuidar das dificuldades de administração e do custo (HEPBURN 2000).

O cenário atual do tratamento das leishmanioses humanas no Brasil apresenta características peculiares pela variedade dos contextos onde acontece a transmissão. Esta diversidade estaria relacionada com as espécies de *Leishmania*, dos vetores, dos reservatórios e dos ecossistemas. É possível que as diferenças na resposta terapêutica ao antimoniato de meglumina, apresentada por indivíduos infectados em áreas de transmissão de *L. (V.) braziliensis*, poderiam ser explicadas por variações, ainda não bem estudadas, dentro da mesma espécie (ROMERO et al. 2001a). Torna-se desejável a realização de estudos capazes de identificar peculiaridades regionais, assim como comparar os resultados obtidos em diferentes regiões de transmissão.

A indicação de doses altas de Sb^{5+} (HERWALDT & BERMAN 1992) baseia-se em evidências de que poderia haver indução de resistência com o uso de subdoses (GROGL et al. 1992). Entretanto, estudos clínicos no Rio de Janeiro, com seguimento prolongado de pacientes, têm sugerido que o uso de esquemas regulares com doses baixas ($5mg Sb^{5+}/kg/dia$) por via sistêmica (SCHUBACH 1990. TESE, OLIVEIRA-NETO et al. 1996, OLIVEIRA-NETO et al. 1997c, b, OLIVEIRA-NETO et al. 2000, SCHUBACH et al. 2002, SCHUBACH et al. 2005) podem constituir esquemas eficazes, alcançando percentuais de cura semelhantes àqueles obtidos com doses mais elevadas, além de menor toxicidade, maior facilidade de

execução e menor custo (HARMS et al. 1991, SHARQUIE 1995, CLAROS et al. 1996, TALLAB et al. 1996).

A população brasileira vem apresentando um acelerado processo de envelhecimento. A preservação da mobilidade física é um fator fundamental para a manutenção da vida ativa em idosos (GIATTI & BARRETO 2003), o que torna os efeitos adversos do aparelho locomotor, como as artralguas, particularmente indesejados nesse grupo de pacientes. Diante dos problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de 20 mgSb⁵⁺/kg/dia (BRASIL, 2010), esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, contínuos ou de forma intermitente, com dose de 5mg de antimônio, merecem ser melhor avaliados. Adicionalmente, a duração do tratamento da LM e os critérios atualmente recomendados para avaliar a resposta terapêutica deveriam ser revistos.

O reconhecimento, recomendação e aceitação de novos esquemas terapêuticos devem ser precedidos pela demonstração de sua superioridade em relação aos tratamentos atualmente preconizados. A necessidade de se verificar a efetividade e segurança dos esquemas alternativos para o tratamento da LM/LCM com doses baixas de antimônio motivou a elaboração deste estudo no Rio de Janeiro.

4. OBJETIVOS

Objetivo geral

Descrever a efetividade e a segurança do antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/Kg/dia no tratamento da LM/LCM.

Objetivos específicos

- 1) Descrever as características sócio-econômicas e epidemiológicas do grupo estudado;
- 2) Descrever a frequência da forma clínica de LM/LCM e do comprometimento das mucosas do nariz, da orofaringe e da laringe;
- 3) Comparar os grupos de pacientes tratados com o esquema contínuo ou em séries quanto a características sócio-econômicas e epidemiológicas, ocorrência de efeitos adversos e resposta terapêutica imediata;
- 4) Descrever as mesmas características acima no grupo de pacientes no qual foi necessário um re-tratamento;
- 5) Descrever as seqüelas mucosas e sua frequência.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo, tipo série de casos acompanhados longitudinalmente.

5.2 CASUÍSTICA

5.2.1 Característica da população

Foram avaliados os prontuários de pacientes com LM/LCM com primeiro atendimento entre 1º de janeiro de 1989 e 31 de dezembro de 2004 no Serviço de Otorrinolaringologia – IPEC – Fiocruz e tratados com antimoniato de meglumina na dose de 5mg Sb⁵⁺/ kg/ dia.

5.2.2 Cálculo amostral

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que preenchem os critérios de elegibilidade.

5.2.3 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

1. Data do primeiro atendimento entre 1º de janeiro de 1989 a 31 de dezembro de 2004

2. Diagnóstico de LM/LCM estabelecido através de: história epidemiológica compatível; lesões cutâneas e/ou mucosas sugestivas; IDRMs positiva e/ou demonstração do parasito através de exame histopatológico, "imprint" ou cultura e, eventualmente, sorologia positiva para *Leishmania*;
3. Registro de exame das mucosas por médico otorrinolaringologista no IPEC
4. Tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/ kg/ dia

Crêterios de exclusão

1. Tratamento de LM/LCM anterior ao primeiro atendimento no IPEC
2. Ausência de dados no prontuário sobre o tratamento e/ou acompanhamento pós-tratamento.

5.3 PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS QUE FORAM UTILIZADOS

5.3.1 Procedimentos e local do estudo

Os pacientes foram submetidos a: anamnese otorrinolaringológica e avalia o endoscópica das vias aéreo-digestivas; avalia o clínico-dermatológica; e avalia o laboratorial.

Os pacientes foram avaliados no Ambulatório de Otorrinolaringologia do IPEC conforme o seguinte cronograma de consultas: pré-tratamento; durante o tratamento e após conclusão do tratamento (meses um, três, seis, nove, doze, dezoito, vinte e quatro, trinta e seis, quarenta e oito e sessenta).

O tratamento com antimoniato de meglumina na dose de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia foi realizado segundo dois esquemas terapêuticos distintos:

1. Esquema de administra o contínua até o fim do tratamento proposto.
2. Esquema intermitente, com intervalos de descanso entre as doses.

A escolha do esquema terapêutico ao qual o paciente seria submetido foi relacionada   idade e/ou a doenças associadas, onde pacientes com idade superior a 59 anos e/ou com doenças como diabetes mellitus, hipertensão arterial, cardiopatia, doenças endócrinas, entre outras, eram selecionados para o esquema intermitente.

As definições de falha terapêutica e reativação relacionadas aos esquemas terapêuticos adotados pelo LabVigiLeish foram:

Falha terapêutica é caracterizada pela ausência de resposta a um esquema terapêutico.

Recidiva é caracterizada pelo reaparecimento da lesão, independente do tempo de cura clínica.

5.3.2 Técnicas de exame otorrinolaringológico

Videoendoscopia Nasal

A videoendoscopia nasal consiste na visualização 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 (SIMMEN & JONES, 2006).

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

A técnica de exame da parede lateral e da cavidade nasal é realizada em três etapas:

1. Avançar o endoscópio ao longo do meato inferior respeitando as limitações anatômicas de cada paciente. Se não houver espaço a ótica é avançada entre as conchas média e inferior na direção da nasofaringe. Nesta manobra, devem ser visualizados: o vestíbulo nasal, toda a extensão da mucosa septal, a cabeça da concha inferior, seu dorso, a parede posterior da nasofaringe, bem como orifício da tuba auditiva e a fossa de Rosenmuller.
2. Angular o endoscópio para cima, para visualizar o recesso esfenoidal, o óstio esfenoidal, a concha superior e a fenda olfatória.

3. Posicionar o endoscópio delicadamente abaixo da concha média para visualizar o óstio acessório, a borda posterior do processo uncinado e a bolha etmoidal, bem como a saída do recesso frontal.

Orofaringoscopia

A orofaringoscopia é realizada através da cavidade oral e necessita de fonte de luz, podendo ser um fotóforo de luz fria ou a própria ótica rígida com que se realiza a laringoscopia, com o auxílio de espátulas, que podem ser de madeira, metal ou plástico. Para a correta realização do exame o paciente deve estar sentado, relaxado, calmo e sem próteses dentárias ou aparelhos ortodônticos móveis. A respiração deve ser preferencialmente bucal. O reflexo nauseoso normalmente ocorre ao toque no terço posterior da língua; é mais evidente em pacientes ansiosos, emotivos ou quando há abertura bucal excessiva; e pode ser eliminado através da utilização de anestesia tópica com lidocaína ou xilocaína 2% a 4%, aplicada em "spray" na parede posterior da orofaringe e na base da língua. Inicialmente, examina-se toda a cavidade oral (arcadas dentárias, língua, assoalho de boca, palato, gengivas, mucosa oral). Em seguida, examina-se a orofaringe (pilares, parede posterior de orofaringe, tonsilas palatinas e fossas tonsilares) (MEIRELLES, 2010).

Endoscopia rinofaríngea por via oral

Quando a rinofaringe não puder ser observada através da endoscopia nasal devido a fossas nasais estreitas ou com obstáculos intransponíveis, pode-se realizar a endoscopia rinofaríngea pela cavidade oral com endoscópio rígido de 70° ou de 90°, preferencialmente de 8 a 10 mm de diâmetro, voltado para cima. Quando necessário, faz-se previamente a anestesia da cavidade oral com lidocaína ou xilocaína 2%. Esta via permite uma visão mais geral e abrangente do *cavum*, arco coanal, cauda das conchas médias e inferiores, orifício tubário e *torus* tubário (MEIRELLES & ATHERINO, 2010).

Videolaringoscopia

É um procedimento realizado em nível ambulatorial, com ou sem anestesia tópica, para a visualização das estruturas anatômicas laríngeas e suas alterações, com auxílio de endoscópio rígido 30° ou 70°, com 4 ou 7,2mm de diâmetro; ou de endoscópio flexível, inserido através das fossas nasais. O equipamento é complementado por uma fonte de luz, câmera de vídeo, videogravador e um monitor de vídeo.

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

5.4 ANÁLISE DOS DADOS

5.4.1 Descrição das variáveis

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

CONCEITO	TIPO DE VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE CATEGORIA	CATEGORIA
Idade	Exposição	Idade em anos	Numérica	_____
Sexo	Exposição	Gênero	Categórica	1- masculino 2- feminino
Área de residência	Socioeconômica	Local de moradia no primeiro atendimento (auto-relato)	Categórica	1 - Rural 2 - Urbana
Residência no Rio de Janeiro	Socioeconômica	Local de moradia no Rio de Janeiro (auto-relato)	Categórica	1- cidade do Rio de Janeiro 2 - outros municípios do Rio de Janeiro 3 - não se aplica
Município de moradia	Socioeconômica	Município de moradia (auto-relato)	Categórica	_____

Região provável de infecção	Exposição	Região do país provável de infecção (auto-relato)	Categórica	1 - Norte 2 - Nordeste 3 - Centro-Oeste 4 - Sudeste 5 - Sul 6 - ignorada
Trabalhador Rural	Exposição	Se era ou não trabalhador rural na época do primeiro atendimento (auto-relato)	Categórica	1 - sim 2 - não
Ocupação	Exposição	Qual a ocupação na época provável de infecção (auto-relato)	Categórica	1 - Rural 2 - Militar 3 - Caminhoneiro 4 - outras
Forma clínica	Exposição	Forma clínica da forma mucosa de LTA (exame clínico)	Categórica	1- mucosa tardia 2 - mucosa isolada 3 – mucosa primária 4 - cutaneomucosa contígua 5 - cutaneomucosa concomitante
Localização da lesão mucosa	Exposição	Localização da lesão mucosa (exame clínico)	Categórica	1- nasal 2 - orofaríngea 3 - laríngea
Tratamento anterior	Exposição	História de tratamento anterior de LM ou LCM (auto-relato)	Categórica	1- sim 2 - não
Medicação do tratamento anterior	Exposição	Qual a medicação utilizada no tratamento anterior (auto-relato)	Categórica	1- antimoniato de meglumina 2 - anfotericina 3- pentamidina
Tipo de tratamento	Exposição	Forma de aplicação do antimoniato de meglumina em doses baixas (prontuário)	Categórica	1- contínua 2- intermitente
Total de doses	Exposição	Total de doses aplicadas em unidades (prontuário)	Numérica	_____
Tempo de tratamento	Exposição	Tempo de tratamento em dias (prontuário)	Numérica	_____
Tempo de cicatrização	Desfecho	Tempo de cicatrização da lesão mucosa em dias (prontuário)	Numérica	_____

Resposta imediata favorável	Desfecho	Epitelização e desinfltração das lesões mucosas ao fim do tratamento (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos clínicos	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos clínicos (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos laboratoriais	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos laboratoriais (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos gerais	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos gerais (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos respiratórios	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos respiratórios (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos cardiovasculares	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos cardiovascular (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos alérgicos	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos alérgicos (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos farmacodermia	Desfecho	Presença ou ausência de farmacodermia (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos locais	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos locais (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Efeitos adversos laboratoriais: diminuição de hemoglobina diminuição de plaquetas aumento de uréia aumento de creatinina aumento de glicemia aumento de TGO/AST aumento de TGP/ALT aumento de fosfatase alcalina aumento de lipase aumento de amilase aumento de colesterol alteração no ECG	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos laboratoriais (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Conclusão do tratamento	Desfecho	Conclusão ou não do tratamento (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não

Abandono	Desfecho	Abandono ou não do tratamento (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Não conclusão por evento adverso	Desfecho	Não conclusão do tratamento por evento adverso (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Recidiva	Desfecho	Presença ou ausência de recidiva (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Falha terapêutica	Desfecho	Presença ou ausência de falha terapêutica (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Retratamento por abandono	Desfecho	Presença ou ausência de retratamento por abandono (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Retratamento	Desfecho	Presença ou ausência de retratamento (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Sequela nasal	Desfecho	Presença ou ausência de sequela nasal (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Sequela faríngea	Desfecho	Presença ou ausência de sequela faríngea (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não
Sequela laríngea	Desfecho	Presença ou ausência de sequela laríngea (prontuário)	Categórica	1 - sim 2 - não

5.4.2 Plano de análise

Os dados foram coletados em um protocolo de estudo (**anexo 01**) a partir dos quais foram digitados, armazenados e posteriormente analisados com o auxílio do programa estatístico “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS), versão 16.0, nas seguintes etapas:

- **Univariada** – Para as variáveis categóricas foram calculadas proporções. Para as variáveis contínuas foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão (média, mediana e desvio padrão).
- **Bivariada** – A significância estatística das diferenças entre as proporções foi obtida pelos testes qui quadrado de Pearson nas variáveis dicotômicas, e das diferenças entre as médias das variáveis contínuas pelo teste *t* de Student.

O nível de significância utilizado nos testes estatísticos foi de 5%.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos-IPEC pelo protocolo nº 0136.0.009.000-05. Através da assinatura de um Termo de Compromisso, os pesquisadores envolvidos se comprometeram a manter em sigilo a identidade dos pacientes, assim como a confidencialidade e a privacidade dos dados obtidos nesse estudo (**anexo 02**).

A partir de 2002, o atendimento dos pacientes foi realizado conforme o protocolo do projeto “Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro de Referência em Leishmanioses - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz”, aprovado no CEP/IPEC com o número 0016.0.009-02. Os pacientes atendidos a partir deste período assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em linguagem acessível e esclarecendo os objetivos, riscos, benefícios e identificando os responsáveis pela pesquisa, para a realização da rotina clínica e /ou entrada no Programa de Leishmanioses do IPEC (**anexo 03**).

6. RESULTADOS

Dos 1667 pacientes com LTA tratados nesse período, 148 (8,9%) apresentavam LM/LCM. Destes, 50 pacientes foram excluídos do atual estudo (Figura 01).

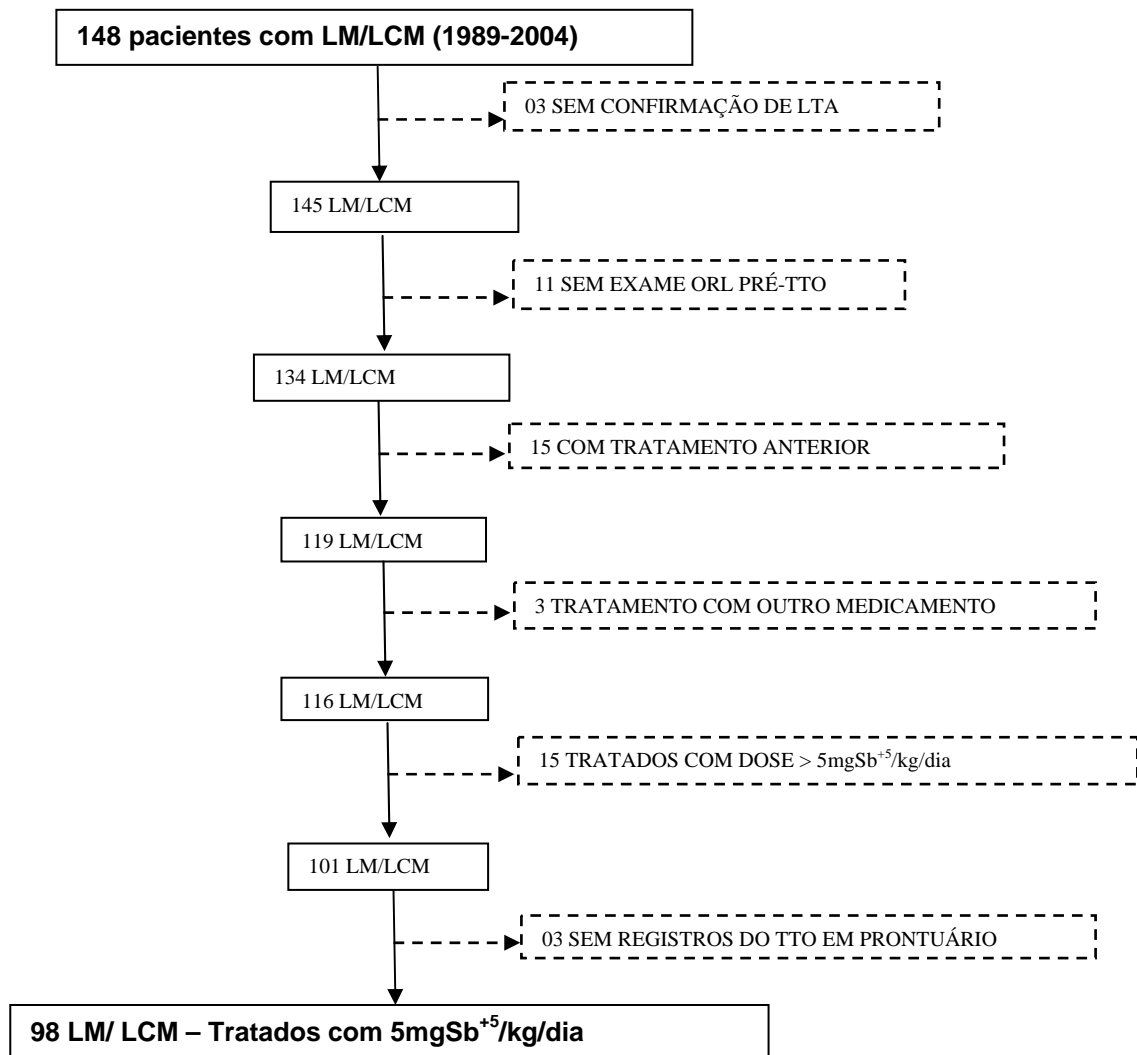


Figura 1- Fluxograma ilustrando o processo de seleção dos pacientes com LM/LCM para o estudo.

Dos 98 pacientes incluídos, 63 (64,3%) eram homens e 35 (35,7%) mulheres, com idade média de 52,15 anos ($\pm 19,35$ anos) e mediana de 54 anos. Dos 91 pacientes que informaram a região de residência à época provável da infecção, 79 (86,8%) referiram a região Sudeste, 11 (12,1%) a região Nordeste e 1 (1,1%) a região Norte. Dos 23 pacientes que referiram como provável área de infecção a cidade do Rio de Janeiro, 21 (91,4%) eram da zona Oeste. Atividades de risco para

aquisição de LTA (trabalhador rural, militar e caminhoneiro) foram relatadas como principal ocupação, na época da infecção, por 31 (37,7%) dos pacientes (Figura 02). Na época do primeiro atendimento, 40 (40,8%) moravam em área rural e 58 (59,2%) em área urbana e apenas nove (9,2%) dos pacientes trabalhavam em atividade rural. A cidade do Rio de Janeiro era a moradia de 50 (51%) pacientes e, dentre os demais 48 pacientes que moravam em outros municípios do estado do Rio de Janeiro, 25 (52,1%) provinham da Baixada Fluminense (cinco de Nova Iguaçu, um de Nilópolis, seis de Duque de Caxias, um de Magé, dois de Mesquita, dois de Paracambi, três de Belford Roxo e cinco de São João de Meriti).

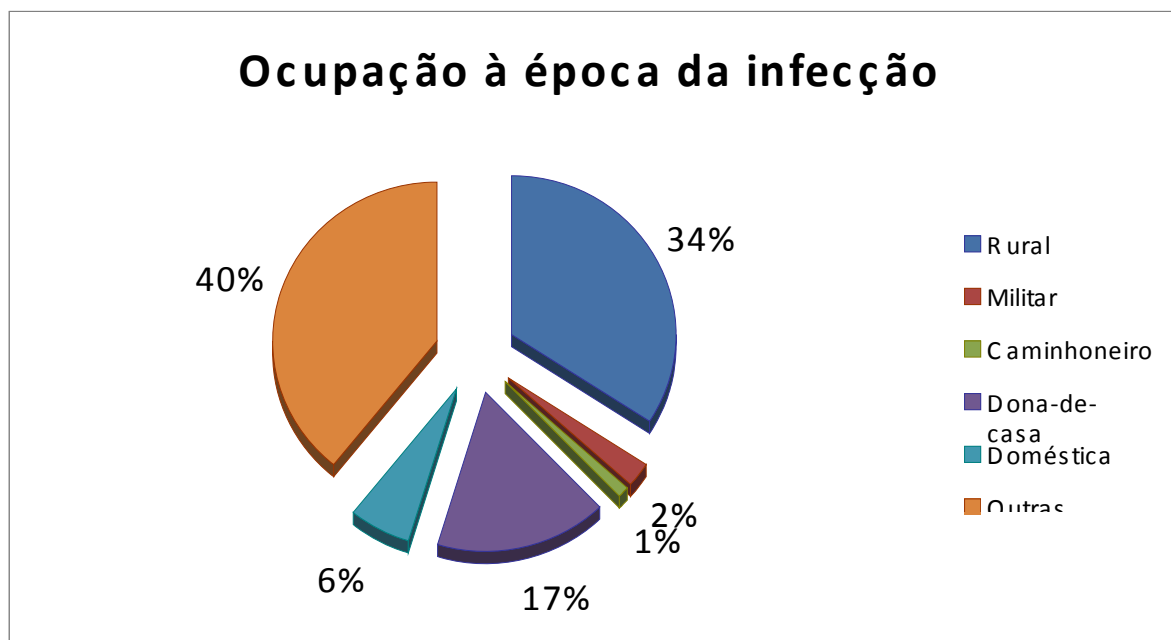


Figura 2 - Distribuição quanto às ocupações dos pacientes à época provável de infecção.

Ao primeiro atendimento, a lesão mucosa tinha um período de evolução que variava de um mês até 774 meses, com média de 85,4 meses ($\pm 128,7$ meses) de evolução (mediana= 31 meses e moda= 12 meses). A distribuição por forma clínica de LM/LCM está na Figura 3. A localização nasal esteve presente em 93 (94,9%) pacientes (dos quais 90 pacientes (96,8%) com lesão no septo nasal) sendo seguida pelas localizações orofaríngea em 40 (41,2%) (dos quais 17 pacientes (42,5%) com lesão em palato mole) e laríngea em 36 (36,7%) (dos quais 21 pacientes (58,3%) com lesão em epiglote).

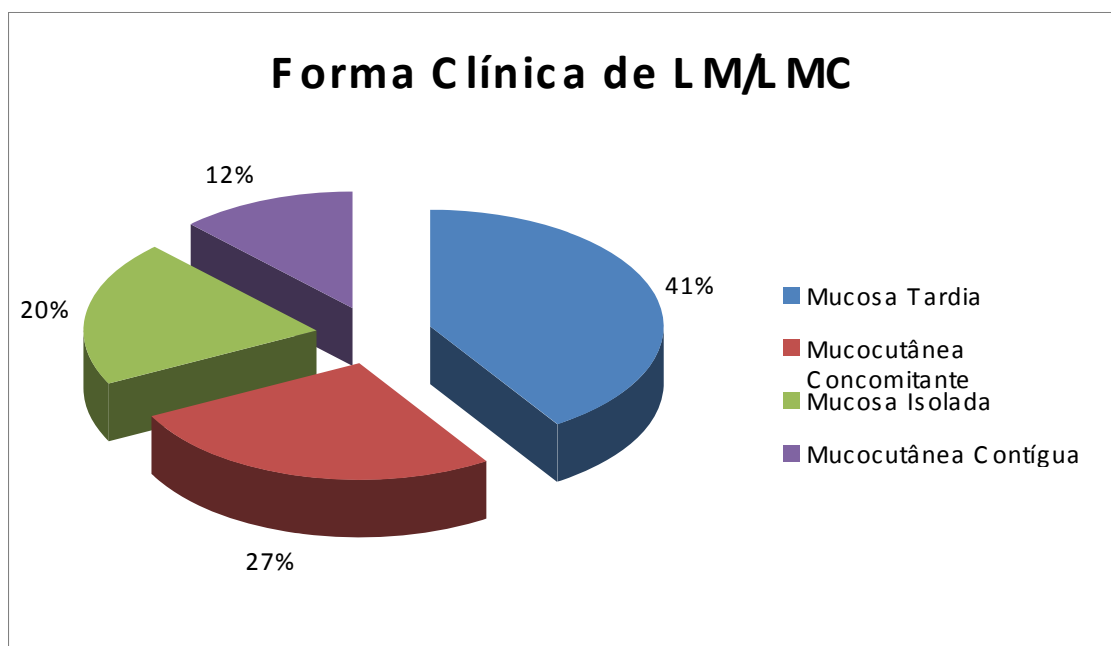


Figura 3 - distribuição dos pacientes do estudo quanto à forma clínica de Leishmaniose Mucosa ou Mucocutânea (LM/LCM).

Dos 98 pacientes incluídos no estudo, 71 (72,4%) receberam antimoniato de meglumina 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia no esquema contínuo e 27 (27,6%) receberam o esquema em séries.

Na análise bivariada do primeiro tratamento dos pacientes, comparando os esquemas terapêuticos em séries e contínuo, observamos uma idade significativamente maior entre os pacientes que foram tratados em séries, bem como, neste mesmo grupo um número significativamente maior de efeitos adversos laboratoriais, em especial aumento de creatinina e lipase (Tabelas 1, 2 e 3).

Tabela 1 - Comparação de características sócio-demográficas entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia (*= p<0,05)

	CONTÍNUO (n=71)	SÉRIES (n= 27)
Sexo masculino	63,40%	66,70%
Média de idade em anos *	49,6	58,9
Infecção na região Sudeste	86,80%	87,00%
Média da evolução da lesão mucosa em meses	85,8	84,6

Tabela 2 - Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no primeiro tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de efetividade (número de doses, respostas imediata e tardia ao tratamento).

	CONTÍNUO (n=71)	SÉRIES (n= 27)
Número de doses	35,5	41,4
Abandono	4,20%	-
Interrupção por efeitos adversos	5,60%	-
Conclusão do tratamento	90,10%	100%
Eficácia imediata ao tratamento	91,40%	88,90%
Falha terapêutica	7,00%	11,10%
Recidiva	11,30%	14,80%

Tabela 3 - Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no primeiro tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de segurança (efeitos adversos clínicos, laboratoriais e ECG) (*= p<0,05)

	CONTÍNUO (n=71)	SÉRIES (n= 27)
Efeitos adversos clínicos	49,30%	66,70%
Efeitos adversos gerais	42,30%	51,90%
Efeitos adversos locais	11,30%	14,80%
Efeitos adversos cardiovasculares	1,40%	3,70%
Alterações no ECG	16,90%	7,40%
Efeitos adversos laboratoriais*	46,50%	70,40%
Diminuição da hemoglobina	2,80%	11,10%
Plaquetopenia	2,80%	7,40%
Aumento de uréia	8,50%	22,20%
Aumento de creatinina*	14,10%	33,30%
Hipoglicemia	1,40%	7,40%
Hiperglicemia	7,00%	11,10%
Aumento de TGO/AST	9,90%	14,80%
Aumento de TGP/ALT	5,60%	11,10%
Aumento de fosfatase alcalina	8,50%	11,10%
Aumento de amilase	2,80%	11,10%
Aumento de lípase *	4,20%	25,90%
Hipopotassemia	1,00%	0%

Todos os 27 pacientes do tratamento em séries concluíram o tratamento, sendo que no grupo de tratamento contínuo, 64 concluíram o tratamento, três abandonaram o tratamento e quatro interromperam o tratamento por efeitos adversos. Estes quatro pacientes que tiveram seus tratamentos interrompidos por eventos adversos não foram submetidos a nenhum outro novo tratamento, visto que se apresentaram curados no momento da interrupção. Nos demais pacientes que apresentaram efeitos adversos, estes foram de intensidade leve e transitória, não havendo necessidade de interrupção do tratamento. Dos três pacientes que abandonaram o tratamento contínuo, um não retornou mais ao acompanhamento, um apresentou resposta imediata favorável, mas nove meses após ter abandonado o tratamento apresentou recidiva, e um não teve sucesso terapêutico e foi submetido a novo tratamento.

Dos cinco pacientes que apresentaram falha terapêutica ao tratamento contínuo, três haviam sido submetidos a tratamento com duração pré-determinada de 30 dias. Em nenhum dos três a lesão estava cicatrizada ao final do tratamento. Um destes pacientes abandonou acompanhamento, e os outros dois foram submetidos a novo tratamento.

Com uma média de 92 dias após a cura das lesões mucosas no término do primeiro tratamento, doze pacientes apresentaram recidivas, sendo oito do esquema contínuo e quatro do tratamento em séries. Um destes pacientes recidivou após esquema contínuo apenas com lesão cutânea ativa.

Um total de 20 pacientes foi submetido a um segundo tratamento: 13 do tratamento contínuo (sete recidivas, dois abandonos, quatro falhas terapêuticas) e sete do tratamento em séries (quatro recidivas e três falhas terapêuticas). Destes, dois pacientes (um do esquema contínuo e um do esquema em séries) foram submetidos a tratamento com anfotericina B. Os demais 18 pacientes foram tratados com AM, sendo que destes 16 receberam a dose de $5\text{mgSb}^{+5}/\text{kg}/\text{dia}$ (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação entre primeiro e segundo esquemas terapêuticos dos pacientes que necessitaram de um segundo tratamento. n=número de pacientes

PRIMEIRO TRATAMENTO (n)	SEGUNDO TRATAMENTO (n)
5mgSb ⁵⁺ /kg/dia em séries (7)	5mgSb ⁵⁺ /kg/dia em séries (3) 5mgSb ⁵⁺ /kg/dia contínuos (3) 500mg Anfotericina B com terceiro tratamento por recidiva com 1500mg de Anfotericina B com cura ao fim do tratamento (1)
5mgSb ⁵⁺ /kg/dia contínuos (13)	5mgSb ⁵⁺ /kg/dia em séries (4) 5mgSb ⁵⁺ /kg/dia contínuos (6) 10mgSb ⁵⁺ /kg/dia 30 doses contínuo com cura ao fim do tratamento (1) 15mgSb ⁵⁺ /kg/dia 20 doses em séries com cura ao fim do tratamento (1) 1000 mg Anfotericina B com cura ao fim do tratamento (1)

Nas tabelas 5, 6 e 7 apresentamos as variáveis dos 16 pacientes submetidos ao segundo tratamento com 5mgSb⁵⁺/kg/dia. Não ocorreu abandono nem interrupção por evento adverso neste segundo tratamento. A média do número total de doses foi significativamente maior no esquema em séries.

Tabela 5 - Comparação de características sócio-demográficas entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, dos 16 pacientes submetidos ao segundo tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia

	CONTÍNUO (n=10)	SÉRIES (n= 6)
Sexo masculino	55,6%	57,1%
Média de idade em anos	52,3	61,6
Infecção na região Sudeste	87,5%	100%

Tabela 6 - Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no segundo tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de efetividade do segundo tratamento (número de doses, respostas imediata e tardia ao tratamento) (*= p<0,05)

	CONTÍNUO (n=10)	SÉRIES (n=6)
Média do número de doses*	23,2	40,4
Conclusão do tratamento	100%	100%
Eficácia imediata ao tratamento	66,70%	71,40%
Falha terapêutica	30%	25%
Recidiva	30%	12,50%

Tabela 7 - Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no segundo tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de segurança (efeitos adversos clínicos, laboratoriais e ECG)

	CONTÍNUO (n=10)	SÉRIES (n=6)
Efeitos adversos clínicos	22,20%	57,10%
Efeitos adversos gerais	22,20%	42,90%
Efeitos adversos locais	-	14,30%
Alterações no ECG	-	28,60%
Efeitos adversos laboratoriais	33,30%	42,90%
Plaquetopenia	-	14,30%
Aumento de uréia	11,10%	-
Aumento de creatinina	11,10%	-
Hiperglicemia	11,10%	14,30%
Aumento de TGP/ALT	-	14,30%
Aumento de fosfatase alcalina	-	14,30%
Aumento de lípase	11,10%	14,30%

Nove pacientes necessitaram um terceiro tratamento: quatro com anfotericina B (dois que apresentaram recidiva após segundo tratamento em séries e dois que apresentaram falhas terapêuticas no tratamento em séries) e outros cinco com AM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia (quatro contínuos e um em séries). Todos os pacientes que realizaram tratamento com AM ficaram curados após o terceiro tratamento. No entanto, um dos pacientes que realizou tratamento com 600mg de anfotericina B após falha terapêutica ao primeiro tratamento com 60 doses de 5mgSb⁵⁺/kg/dia em séries, seguido por um segundo tratamento com 30 doses contínuas de 5mgSb⁵⁺/kg/dia, também apresentou falha terapêutica a anfotericina B e foi submetido a um quarto tratamento de 30 doses contínuas de 5mgSb⁵⁺/kg/dia, com

sucesso terapêutico. Os outros três pacientes tratados com Anfotericina B ficaram curados.

No total, dos 96 pacientes que mantiveram o acompanhamento, oito pacientes não receberam re-tratamento com AM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia: AM 10-15mg Sb⁵⁺/kg/dia (dois pacientes) e anfotericina B (seis). Portanto, o tratamento com AM na dose 5mg Sb⁵⁺/kg/dia alcançou 91,7% de sucesso terapêutico, mesmo que tendo sido necessário até três tratamentos consecutivos.

As seqüelas mucosas pós-tratamento foram mais frequentes no nariz, sendo a principal a perfuração do septo nasal (Figura 4).

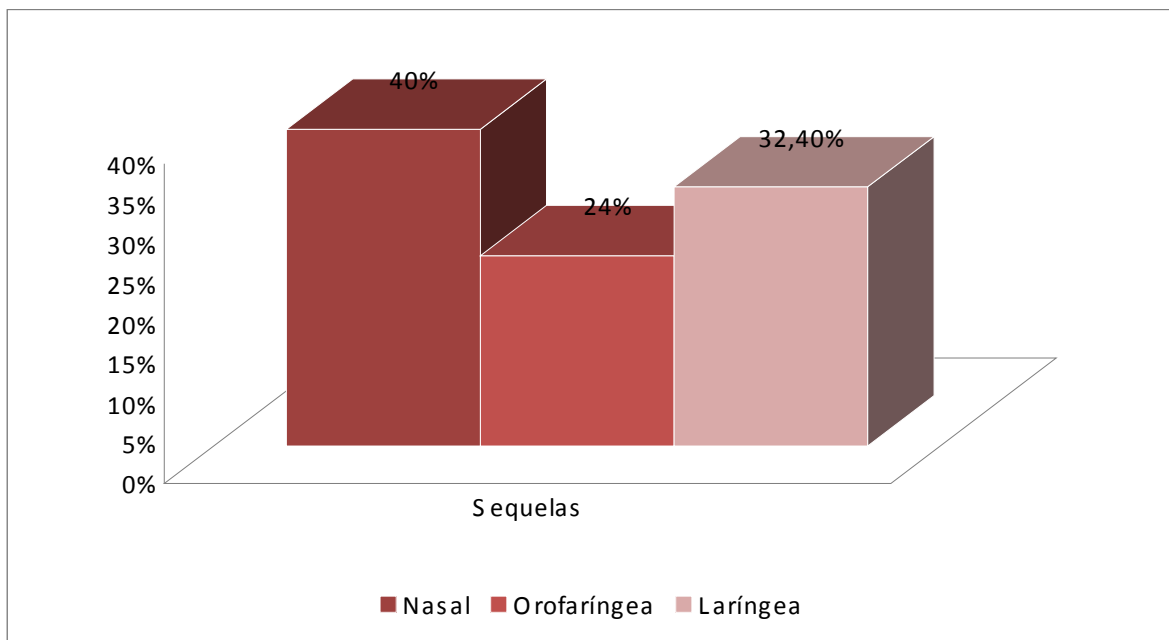


Figura 4 – Frequência de seqüelas mucosas após o tratamento

7. DISCUSSÃO

A LTA é uma doença endêmica no Brasil. Quando o agente causal é *L. (V.) braziliensis*, a LTA pode acometer mucosas, inclusive da laringe e traquéia, podendo provocar insuficiência respiratória e óbito. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os antimoniais pentavalentes são os fármacos de escolha para o tratamento da LTA, embora estudos relatem falhas terapêuticas e alto índice de recidivas na LM/LCM tratada com este medicamento (AMATO, 1997; BRASIL, 2010).

Os estudos sobre o tratamento da LM/LCM com antimoniais pentavalentes têm mostrado resultados não comparáveis que não permitem estabelecer o grau de eficácia da medicação neste tipo de apresentação clínica (PALUMBO, 2010). A resposta de pacientes com LM/LCM ao tratamento antimonial é variável: alguns não respondem bem, mesmo a doses altas e período de tratamento prolongado, enquanto, paradoxalmente, alguns pacientes respondem bem a baixa dose de antimoniato de meglumina. Além disso, o pequeno número de casos de LM/LCM dificulta a realização de estudos comparativos que permitam obter conclusões sobre a eficácia das drogas alternativas. Estas observações indicam a necessidade de uma melhor compreensão sobre as relações parasito-hospedeiro, bem como a própria fisiopatogenia desta enfermidade (ROMERO *et al* 1998 e AMATO *et al*, 1998).

No IPEC, em particular, temos um centro de referência em LTA, o LabVigiLeish, ao qual está vinculado o Ambulatório de Otorrinolaringologia do IPEC, que é o único serviço no estado do Rio de Janeiro que possui otorrinolaringologia de doenças infecciosas, aumentando o fluxo de pacientes para o hospital e fazendo o diagnóstico de LM ou LCM com maior frequência e mais precocemente. Ainda assim, a frequência de 8,9% de LM/LCM na nossa amostra nos dezesseis anos por nós avaliados, foi inferior a de outros estudos, onde foi observada uma variação de 19,7% a 41,2% em estudos com pacientes oriundos principalmente das regiões Centro-Oeste e Nordeste (GARCIA *et al* 2005; NOGUEIRA & SAMPAIO, 2001; FOLLADOR *et al* 1999; BARRETO *et al*, 1981). Os estudos onde as frequências de LM mais se aproximaram a nossa avaliaram pacientes da região Sudeste, mais especificamente 5,1% no Vale do Rio Doce, Minas Gerais (MACHADO-COELHO *et*

al 2005), e 7,7% na Baixada Fluminense, Rio de Janeiro (NERY-GUIMARÃES, 1955). Assim, nosso estudo provavelmente compartilhou de peculiaridades regionais com estes estudos.

Outros estudos também encontraram relação semelhante ao nosso, de aproximadamente 2 homens: 1 mulher, com faixa etária mais prevalente entre a quinta e sexta décadas de vida (MACHADO-COELHO *et al* 2005; NOGUEIRA & SAMPAIO, 2001; OLIVEIRA NETO, 2000). Existem teorias sobre efeitos hormonais e/ou sobre a relutância de adultos masculinos procurarem assistência médica no período inicial da doença, levando a infecção prolongada e a exacerbação da doença, embora seja mais provável que fatores comportamentais estejam mais envolvidos, sendo os homens mais expostos a florestas e outros ambientes de transmissão (MACHADO-COELHO, 2005).

Encontramos um longo tempo de evolução de lesão mucosa, com média de 7 anos. De acordo com o valor que observamos, é descrito que o tempo de evolução da lesão mucosa é significativamente maior do que o observado em lesões cutâneas (MACHADO-COELHO *et al* 2005).

A localização da lesão mucosa em nosso estudo foi preferencialmente nasal. Este mesmo dado já foi verificado anteriormente, onde o acometimento isolado das fossas nasais foi encontrado entre 50% e 74% e o comprometimento nasal, independente de associação com outras localizações mucosas chega aos 97,2%, seguido em ordem de frequência pelas localizações mucosas na orofaringe e laringe (NERY-GUIMARÃES, 1955; BARRETO *et al*, 1981; OLIVEIRA-NETO, 2000; NOGUEIRA & SAMPAIO, 2001; MACHADO-COELHO *et al* 2005). No entanto, a baixa frequência encontrada nestas duas últimas regiões anatômicas em outros estudos, inferior a 10% (NERY-GUIMARÃES, 1955; MACHADO-COELHO *et al* 2005), deve estar relacionada à falta de exame otorrinolaringológico sistemático em pacientes com LTA, mesmo que assintomáticos, principalmente com auxílio de óticas que facilitam o diagnóstico, como o realizado no LabVigiLeish.

Em nosso estudo, embora a sequela nasal tenha sido mais frequente, sua ocorrência foi bem menor que os 71,4% de perfuração septal observados por Oliveira-Neto *et al.* (2000), provavelmente pelos diagnósticos e instituição de tratamentos precoces pelo Serviço de Otorrinolaringologia do LabVigiLeish.

No presente estudo a dose baixa de AM se mostrou efetiva, com eficácia em torno de 90%, e bem tolerada, com baixa frequência de efeitos adversos, que foram

predominantemente leves ou moderados, clínicos e laboratoriais, levando a apenas 5% de interrupção do tratamento, sem ocorrência de óbitos, contrastando com outros estudos com a utilização de altas doses (FOLLADOR *et al* 1999, NOGUEIRA & SAMPAIO 2001, OLIVEIRA *et al* 2005, SAMPAIO *et al* 1997, LAMBERTUCCI, COULAUD & SILVA 2003, AMATO *et al*, 1998).

Em relação à eficácia das altas doses do AM, a dose de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia usualmente recomendada pelo MS para o tratamento da LM/LCM obteve 100% de cura com 20 dias de tratamento, sem falha terapêutica na Bahia (FOLLADOR *et al* 1999) e 67,6% de cura após um ano do término de 30 dias de tratamento em Brasília (NOGUEIRA & SAMPAIO, 2001). No Peru, Franke *et al* (1990) utilizando uma dose de 20 mg/kg/dia de estiboglucanato de sódio, observaram 75% de cura clínica três meses após o fim do tratamento e sem recidiva um ano após nos pacientes com envolvimento apenas de mucosa nasal e apenas 10% naqueles com acometimento nasal associado com mucosa de orofaringe. Os efeitos adversos mais comuns que eles observaram foram a inversão da onda T no ECG (13,8%), testes de função hepáticas alterados (34,5%) e dor musculoesquelética (82,8%) (FRANK *et al*, 1990). No Panamá, foi observado 63% de cura clínica sem recidiva no primeiro ano após tratamento com 20mg/kg/dia de estibogluconato de sódio, nos pacientes com LM devido a *L. braziliensis panamensis*, sendo que 18,7% interromperam o tratamento por alterações de enzimas hepáticas associadas a outras evidências de toxicidade medicamentosa (SAENZ *et al* 1991).

Em pacientes ingleses, que adquiriam a LTA na América Latina, tratados com estibogluconato de sódio na dose de 20mg/kg/dia por no mínimo 21 dias, o tratamento foi interrompido prematuramente em apenas 6% devido à cardiotoxicidade, eritrodermia e dores musculoesqueléticas graves. No entanto, observaram aumento significativo do QTc, indicando cardiotoxicidade em 10% dos pacientes, aumento de amilase e transaminases hepáticas séricas respectivamente em 67% e 85%, sem no entanto o desenvolvimento de pancreatite ou hepatite que contra-indicasse a continuação do tratamento (LAWN *et al* 2006). Há relato também de óbito 40 dias após início de terapia com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias (10 dias em repouso) por parada cardíaca fatal, provavelmente em decorrência de alteração cardiológica (OLIVEIRA *et al* 2005).

Doses maiores já foram utilizadas, como 40mg Sb⁵⁺/Kg/dia de 12/12h, endovenoso, e observou-se 45,5% de cura clínica, 27,3% de falha terapêutica e

27,3% de interrupção do tratamento por efeitos adversos. Destes últimos, 33,3% com hepatomegalia e elevação das enzimas hepáticas, 33,3% com insuficiência renal com aumento de uréia plasmática e de creatinina, 66,7% com alargamento de espaço QTc. Estes resultados demonstraram que na dose de 40mg Sb⁵⁺/Kg/dia, aplicada duas vezes ao dia, o antimonial pentavalente foi menos tolerado, sem aparentemente apresentar índice de cura superior ao esquema atualmente preconizado de 20mg Sb⁵⁺/Kg/dia e apresentando índice bem inferior ao por nós relatado com maior toxicidade (SAMPAIO et al 1997).

Amato et al (1998) observaram a cura de uma paciente cardiopata e diabética, 2 meses após suspensão do tratamento com AM 10mgSb⁵⁺/kg/dia EV (dose total de 2.380mg Sb⁵⁺). O tratamento foi suspenso no 4º dia por alterações eletrocardiográficas (marcapasso atrial mutável), hipocalemia e discreto aumento das transaminases séricas.

Associação de alta dose de antimoniato de meglumina (20mgSb⁵⁺/kg/dia) durante sete dias, seguido de claritromicina (1g/dia V.O., fracionado em duas tomadas) por sete dias, repetido quatro vezes, completando oito semanas de tratamento, também foi utilizada com sucesso no tratamento da LM/LCM (LAMBERTUCCI, COULAUD & SILVA 2003). Outra associação com bom resultado foi a de pentoxifilina 400mg três vezes ao dia com 20mg/kg/dia de antimonial pentavalente por 30 dias, com 90% de cura sem recidiva até um ano após o tratamento em pacientes com lesão mucosa refratária ao tratamento, sugerindo que a pentoxifilina ao inibir o fator de necrose tumoral alfa (FNT- α) diminuiria migração e adesão de leucócitos interferindo diretamente na patogênese da LM (LESSA et al 2001).

Outro estudo (OLIVEIRA-NETO 2000) evidenciou boa eficácia de alta dose de antimoniato de meglumina (15 mg Sb⁵⁺/kg/dia EV) por apenas 10 dias, tornando a dose final do tratamento equivalente à de um tratamento de baixa dose (5mg Sb⁵⁺/kg/dia) por 30 dias, comparada ao esquema de 5mgSb⁵⁺/kg/dia por no máximo 45 dias, porém com mais efeitos adversos e com elevação de aminotransferase, amilase e lipase séricos, que não foram observados no esquema de dose baixa. Na resposta a esses dois tipos de tratamento em conjunto (15mg Sb⁵⁺/kg/dia EV e 5mg Sb⁵⁺/kg/dia IM), foi obtido 91,4% de cura, semelhante ao nosso, e, nos pacientes que não foram curados, o tratamento com altas doses foi realizado com sucesso,

evidenciando que uma terapia inicial com baixa dose aparentemente não prejudica a responsividade destes pacientes ao uso de doses maiores (OLIVEIRA-NETO 2000).

Em nosso estudo observamos que a indução de resistência ao retratamento pelo tratamento com dose baixa não foi um problema mais grave, principalmente porque mostramos que alguns pacientes foram tratados por até três vezes com baixas doses, alcançando resultado final satisfatório e, nos casos onde foi feita a opção pela troca terapêutica para altas doses de AM, os pacientes também evoluíram satisfatoriamente para a cura. Além disso, quando se optou a troca terapêutica para a anfotericina B, esta também apresentou boa eficácia, mostrando que o tratamento com baixas doses não influenciou desfavoravelmente no desfecho clínico a este medicamento.

Em nosso estudo observamos que dos cinco pacientes onde ocorreu falha terapêutica no primeiro tratamento com dose baixa de AM, três haviam sido submetidos a tratamento pré-estabelecido de 30 doses. Da mesma forma, quanto ao 9,7% de falha terapêutica observada no estudo de Oliveira-Neto (2000), vale notar que o período máximo de utilização de AM em baixa dose neste estudo foi de 45 dias. Portanto, acreditamos que a eficácia do tratamento seria maior de acordo com a rotina atual do LabVigileish que prevê a utilização de um máximo de 120 doses, o que totaliza a mesma quantidade de AM se o paciente fosse tratado com 20mg Sb^{5+} /kg/dia por 30 dias, como recomendado pelo MS.

Em nosso estudo, o tratamento com doses baixas contínuas teve pequena frequência de abandono (3,8%) e apresentou 67,1% de efeitos adversos leves de intensidade leve e transitória, não havendo necessidade de interrupção definitiva do tratamento. Dentre os efeitos adversos observados, os clínicos (49,4%) tiveram frequência semelhante aos laboratoriais (46,8%). Em relação a Oliveira-Neto (2000) na resposta ao tratamento, dados semelhantes foram encontrados, com 2,8% de abandono e 71,4% com efeitos adversos leves na maioria, mais intensos nos que receberam 15 mg Sb^{5+} /kg/dia por 15 dias. Os efeitos adversos mais frequentes que eles encontraram foram: artralgia (45,7%), astenia (37,1%), mialgias (27,7%), náuseas e vômitos (20%), alterações no eletrocardiograma (ECG) (aumento de QTc, arritmia, extrassístole, alterações difusas na repolarização) (20%), anormalidades hematológicas em 17,1% (eosinofilia, leucopenia, decréscimo de hematócrito), dor no local da injeção (17,1%). Nenhuma recidiva foi encontrada no seguimento, que variou de 1 a 7 anos (OLIVEIRA- NETO 2000). Encontramos em nosso estudo um

percentual semelhante de alterações no ECG e inferior em relação às alterações hematológicas de Oliveira-Neto (2000).

Quando comparamos no nosso estudo a baixa dose contínua com a baixa dose em séries, verificamos que o grupo que recebeu o tratamento em séries tinha idade significativamente maior e, provavelmente, maior número de co-morbidades. No período avaliado não houve randomização, os pacientes eram selecionados para o tratamento em séries, mais bem tolerado, justamente por serem idosos e/ou com co-morbidades. A presença de um maior número de idosos acometidos, com doenças associadas à faixa etária como hipertensão, diabetes, artrose, entre outras, torna mais provável o aumento da severidade da doença e/ou dos efeitos adversos durante o tratamento medicamentoso. Diante disto, é fácil explicar um número significativamente maior de efeitos adversos no grupo de tratamento intermitente, devido a este grupo ser mais susceptível a tais alterações. Neste grupo, portanto, o uso de doses baixas é desejável já que os efeitos adversos são menos pronunciados e, conseqüentemente, a adesão a terapia é maior (OLIVEIRA NETO 2000). Desta forma, apesar do maior número de efeitos adversos, o grupo com esquema intermitente não apresentou abandono de tratamento e teve índice de cura semelhante ao do tratamento contínuo, com um total de doses semelhante. Este resultado está de acordo com o menor número de abandono observado por Azeredo-Coutinho & Mendonça (1997) em tratamentos intermitentes. O tempo de tratamento maior é obviamente explicado pelas pausas entre os períodos com medicação. O efeito cumulativo do antimoniato de meglumina, constatado além de três meses após a interrupção do tratamento (ROMERO et al 1998, MIEKELEY, MORTARI & SCHUBACH, 2002), explica parcialmente o fato que, no tratamento intermitente, o paciente continue evoluindo para cura durante as pausas terapêuticas.

A principal causa de retratamento, em ambos esquemas, foi a recidiva em 11,3% no esquema contínuo e em 14,8% no esquema intermitente, seguida pela falha terapêutica em 7% no esquema contínuo e 11,1% no esquema intermitente. O abandono do tratamento só ocorreu em 4,2% dos pacientes em tratamento contínuo.

Os pacientes tratados exclusivamente com AM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia apresentaram 91,7% de cura, mesmo que tendo sido necessário mais de um tratamento. Adicionalmente, todos os pacientes re-tratados com AM 10-15mg Sb⁵⁺/kg/dia ou com anfotericina B obtiveram sucesso terapêutico.

Em relação ao retratamento da LTA, Nogueira e Sampaio (2001) observaram não haver diferença estatística entre o índice de cura no tratamento inicial e no retratamento. Entretanto, o grupo retratado por tratamento inicial incompleto apresentava índice de cura (53,3%) inferior ao do grupo que completou o tratamento inicial (80%). Com isso, a hipótese que relaciona terapêutica prévia com antimonial pentavalente e resistência a um novo ciclo de tratamento não foi confirmada estatisticamente no estudo de Nogueira e Sampaio (2001), nem no nosso estudo atual. No entanto, é possível que com uma amostra maior ocorra diferença estatisticamente significativa.

Já em 1934, 21 anos após Gaspar Vianna ter mostrado a ação dos antimoniais na LTA, Barreto se referia à resistência das formas mucosas ao tratamento com sais antimonais, e propunha novas alternativas terapêuticas, como o tratamento local com fulguração e diatermocoagulação superficial, com o qual obteve 37,8% de curas com uma média de 4 a 5 aplicações (BARRETO 1934).

Outras medicações alternativas foram tentadas no tratamento da LM/LCM, como por exemplo, a aminosidine, um aminoglicosídeo com atividade leishmanicida, na dose de 16mg do sal/kg/dia, intramuscular, por 20 dias. Os resultados iniciais mostraram que 66,7% (14/21 pacientes) alcançaram a remissão completa dos sinais e sintomas da doença durante os três primeiros meses de acompanhamento. A taxa de cura clínica, definida como a ausência de sinais e sintomas da doença durante os primeiro e segundo anos de acompanhamento foram, respectivamente, de 48% e 33%. A taxa de recidiva foi de 50%. Portanto, os resultados obtidos durante os dois anos de seguimento mostraram que a eficácia do tratamento da LM/LCM com uma série de 20 dias de sulfato de aminosidine é baixa (33,3%) e sugere o acompanhamento prolongado dos pacientes, pela possibilidade de recidiva (ROMERO et al 1998).

O alopurinol 20mg/kg/dia por 10 meses, não obteve sucesso em paciente com contra-indicação ao uso de antimoniato de meglumina devido a presença de extrassístoles ventriculares e diabettes mellitus (AMATO et al 1998).

A azitromicina, na dose única diária de 500mg por 10 dias a cada mês, apresentou 100% de cura imediata em pacientes com LM/LCM e 33,3% de reativação que foi tratada com sucesso com mesmo esquema terapêutico. Portanto, esta pode vir a ser uma boa opção terapêutica para a LTA devido a sua concentração alta na mucosa e intrafagócitos, posologia única diária, alta tolerância

e administração oral, especialmente em idosos e com co-morbidades, como cardiopatia crônica (SILVA-VERGARA et al 2004).

Alguns estudos têm sido realizados no intuito de melhorar a administração de medicamentos já existentes. A utilização de fármacos encapsulados em lipopolissacarídeos, a utilização de formulações para tratamentos tópicos em forma de creme ou gel e a associação entre eles tem sido estudada tanto para a anfotericina B quanto para os antimoniais (FREZARD, DEMICHELLI & RIBEIRO, 2009, FREZARD, DEMICHELLI, 2010, BAGINSKI & CZUB, 2009). Além disto, a associação entre terapêutica convencional e imunoterapia também já foi aplicada com sucesso em alguns estudos (AMEEN, 2010, KEDZIERSKI et al, 2009). No entanto, estas estratégias ainda são consideradas experimentais, carecendo de estudos mais abrangentes para a verificação de sua real eficácia.

Em pacientes com LM/LCM, sem resposta ao tratamento com AM 20mg Sb⁵⁺/kg/dia, a anfotericina B lipossomal se mostrou eficaz e segura. Neste estudo houve 83,3% de cura 38 meses após o tratamento e o principal efeito adverso foi a cefaléia de duração variável e intensidade leve a moderada. Contra a utilização deste fármaco está o alto custo e a necessidade de hospitalização ou esquema de hospital dia para sua utilização endovenosa (SAMPAIO & MARSDEN 1997).

A pentamidina, embora também considerada como medicação de terceira escolha no tratamento da LM/LCM é pouco relatada na literatura (BRASIL, 2010). Em um estudo com isotionato de pentamidina na dose de 4mg/kg, a cicatrização das lesões ocorreu em 94,1% pacientes. Este medicamento foi eficaz em pacientes nos quais houve falha terapêutica com antimoniais, anfotericina B e cetoconazol. A dose total necessária para obter a cicatrização das lesões de LM/LCM foi em média de 2.872mg, variando de 2.025 a 4.320mg. Do total dos pacientes avaliados, 6,25% apresentaram recidivas quatro meses após o término da medicação. Efeitos adversos foram observados em 58,8% dos pacientes, principalmente aumento dos níveis de uréia e de creatinina (47,0%), além de leucopenia (5,8%). Como regra, os efeitos adversos regrediram com o espaçamento da dose da pentamidina, não sendo necessário suspender o tratamento. Apenas uma mulher desenvolveu diabetes mellitus reversível após o final do tratamento (AMATO 1997).

Apesar da anfoterina B e da pentamidina serem opções eficientes, sua alta toxicidade, dificuldade de administração e custo fazem com que os antimoniais pentavalentes permaneçam como a primeira opção terapêutica da LM/LCM.

As diferenças encontradas nos diversos estudos podem estar relacionadas a diferenças na virulência e na resposta aos agentes quimioterápicos entre as várias espécies de *Leishmania* ou a cepas variantes, tornando a identificação do parasito essencial (OLIVEIRA-NETO 2000). Com os bons resultados encontrados com baixa dose em relação à eficácia, a efeitos adversos e custo, nossas observações sugerem que a terapia com baixa dose deveria ser a primeira linha de tratamento da LM, pelo menos em pacientes da mesma área geográfica ou em casos de LM ocorrendo em outras áreas endêmicas e com contra-indicação ao uso de AM 20mg Sb⁵⁺/kg/dia.

8. CONCLUSÕES

1. Uma porcentagem expressiva dos pacientes era do gênero masculino com idade superior a 40 anos, e exercia atividade de risco na região sudeste na época da infecção
2. A forma clínica mais comum foi a Mucosa Tardia e a região mais frequentemente acometida foi a nasal
3. Em ambos os esquemas terapêuticos, predominaram os efeitos adversos leves sem necessidade de interrupção definitiva do tratamento
4. O antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/ Kg/ dia se mostrou efetivo e seguro, tanto no tratamento quanto no retratamento de pacientes com LM/LCM provenientes do Rio de Janeiro e de outros estados das regiões Sudeste, Norte e Nordeste
5. A recidiva, embora pouco frequente, foi a principal causa de retratamento, ocorrendo em média 3 meses após o fim do tratamento
6. O tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/ Kg/ dia não pareceu induzir resistência ao medicamento, visto que os pacientes com falha terapêutica e/ou recidiva foram adequadamente retratados com a mesma dose ou com altas doses de AM
7. Mesmo após um desfecho clínico desfavorável com baixa dose de AM, a anfotericina B continua a ser um medicamento eficaz para o retratamento
8. A seqüela nasal foi a mais frequentemente observada
9. Os dados aqui apresentados permitem sugerir a utilização de esquema em série com utilização de baixas doses de antimoniato de meglumina em pacientes com fatores de risco importantes para o desenvolvimento de efeitos

adversos graves e/ou em indivíduos com idade superior a 60 anos pela melhor tolerância ao medicamento.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILAR, C.M., RANGEL, E. F., GARCIA, L., FERNANDES, E., MOMEM, H.,

ALONSO, J.M. Tratado de Otorrinolaringologia Y Bronco-esofagologia. Ed. Paz

ALONSO, J.M.R. e TATO, J.J. Tratado de Otorrinolaringologia Y Bronco-esofagologia, Tomo II, Buenos Aires, Ed. Paz Montalvo, 1972.

AMARANTE, R.C.L. – Laringoscopia Direta – Décimo Congresso da Soc. de ORL. Latina, Lisboa, 1954, 3 (4), Abril, 1954.

AMATO VS, 1997 Resumo de Tese. Utilização do isotionato de pentamidina para o tratamento da leishmaniose mucosa. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 30(6):529-530

AMATO VS, OLIVEIRA LS, SILVA ACM, MACHADO FR, AMATO JGP, NICODEMO AC, NETO VA, 1998. Um caso de leishmaniose cutâneo-mucosa tratado com sucesso com baixa dose de antimonial pentavalente. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 31 (2):221-224, mar-abr, 1998.

Amato, V.S.; Duarte, M.J.S.; Nicodemo, A.C.; Carvalho, L.V.; Pagliari C.; Matta, V.C.R.; Oliveira, L.S.; Castro, S.M.; Uip, DE.; Amato, J.G.P; Neto, V.A. - An evaluation of clinical, serologic, anatomopathologic and immunohistochemical findings for fifteen patients with mucosal leishmaniasis before and after treatment. Rev.Inst.Med.Trop.São Paulo, 1998, 40 (1):23-30.

AMEEN, M, 2010- Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. Clin Exp Dermatol, 35 (7): 699-705.

ANABWANI, G.M., DIMITTI, G., NGIRA, J.A. & BRYCESON, A.D.M. – Comparison of two dosages of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya Lancet i:210-212, 1983.

ANTEZANA G, ZEBALLOS R, MENDOZA C, LYEVRE P, VALDA L, CARDENAS F, NORIEGA I, UGARTE H, DEDET JP 1992. Electrocardiographic alterations during

treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86: 31-33.

APRIGLIANO, F., CUNHA, Rouquidão J. *Brás. Med.* 9:189,1965.

ARAGÃO, H.B. – Leishmaniose Tegumentar e sua transmissão pelos phlebotomos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 20:177-187, 1927.

ARAGÃO, H.B. – Transmissão da leishmaniose no Brasil pelo phlebotomus intermedius. *Brasil Med.* 36:129, 1922.

ARAÚJO FILHO, N.A. – Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana na Ilha Grande, Rio de Janeiro. *Rev. Soc. Brás. Med. Trop.*, 14:135-195, 1981.

ARIAS, J. R. & NAIFF, R. D. – The principal reservoir host of cutaneous leishmaniasis in the urban areas of Manaus, central Amazon of Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 76:279-286, 1981.

ARONSON NE, WORTMANN GW, JOHNSON SC, JACKSON JE, GASSER JR RA, MAGILL AJ, ENDY TP, COYNE PE, GROGL M, BENSON PM, BEARD JS, TALLY JD, GAMBEL JM, KREUTZER RD, OSTER CN 1998. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clinical Infectious Diseases* 27: 1457-1464.

AZEREDO-COUTINHO RB, MENDONÇA SCF 1997. Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. In XXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease, Caxambu, 92, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 11-14 November 1997.

BAGINSKI, M, CZUB J, 2009- Amphotericin B and its new derivatives – mode of action. *Curr Drug Metab*, 10 (5): 459-69.

BARABE, P. – Therapeutique des leishmanioses. *Medecine Tropicale.* 41:599-605, 1981.

BARKER, D.C. & ARNOT, D.E. – Biochemical identification of cutaneous leishmaniasis by analysis of Kinetoplas DNA i: Ultrastructural and buoyant density analysis. *Mol. Biochem. Parasitol.* 3:33, 1981.

BARRAL, A, PETERSEN, E.A. SACKS, D.L. & NEVA, F.A. – Late metastatic

BARRAL, A., ALMEIDA, R.P., JESUS, AR., MEDEIROS NETO, E., SANTOS, I.A. & JOHNSON JR., W. – The relevance of characterizing Leishmania from cutaneous lesions. A simple approach for isolation. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 82:579, 1987.

BARRAL-NETTO, M., BADARÓ, R., BARRAL, A.& CARVALHO, E.M. Imunologia da leishmaniose tegumentar. Rev. Soc. Brás. Med. Trop. 19:173-191, 1986.

BARRETO AC, CUBA CAC, MARSDEN PD, VEXANAT JÁ, BELDER MD, 1981. Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica do Estado da Bahia, Brasil. Bol Of Sand Panam 90(5).

BARRETO, A.C., CUBA, C.A., VEXENAT, J.A., ROSA, A.C., MARSDEN, P.D. & MAGALHÃES, A.V. – Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica do estado da Bahia. II: Leishmaniose canina. Rev. Soc. Brás. Med. Trop. 17:59-65, 1984.

BATISTA, B. Anatomia Descritiva. B., Águila, Rio de Janeiro, 1910.

BENJAMIN, B, 1998 - Avaliação Clínica In: Cirurgia Endolaríngea, Ed. 1°, Revinter, Rio de Janeiro, 2000.

BERMAN, J.D. – Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. Rev. Infect. Dis. 10:560-586, 1988.

BERTELLI, A.P., História do Câncer de Laringe e seu Tratamento. Acta Oncol. Bras. 3:93-99, 1978.

BOWDRE. J.H., CAMPEBELL, J.L. WALKER, D.H. & TRAT, D.E. – American

BRACKETT, I.P., The Vibration of Vocal Cords at Selected Frequences. Ann Otol. Laringol. 57: 556-563, 1948.

BRAGA, A.C. – Paracelso a chave da alquimia – Biblioteca Planeta – Editora 3, 1973.

BRASIL, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde 2010. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília, 62 pp.

BREDA, A – Bouba laringo-tracheale – *Archivo italiano di Otologia, rinologia e*

BRENDS, L.R., HILDER, J.A., ROBERT, P.E. 4TH Ed. Philadelphia and London, W.B. Saunders, 1964.

Brito, M.E.F. - In: Desenvolvimento de um método diagnóstico para a Leishmaniose Tegumentar Americana com base em Western blot de frações antigênicas de *Leishmania braziliensis*, 2003.

BRUMMITT CF, PORTER JA, HERWALDT BL 1996. Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 22: 878-879.

BRUMPT, E. & PEDROSO, A.M. – Pesquisas Epidemiológicas sobre a leishmaniose americana das florestas no Estado de São Paulo (Brasil). *An. Paul. Med. Cir.* 1:97-136, 1913.

BRYCESON AD, CHULAY JD, HO M, MUGAMBII M, WERE JB, MUIGAI R, CHUNGE C, GACHIHI G, MEME J, ANABWANI G, et al. 1985a. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. I. Clinical and immunological studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79: 700-704.

BRYCESON AD, CHULAY JD, MUGAMBI M, WERE JB, GACHIHI G, CHUNGE CN, MUIGAI R, BHATT SM, HO M, SPENCER HC, MEME J, ANABWANI G 1985b. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. II. Response to high dosage sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79: 705-714.

BUENO DE MIRANDA – Primeiras referências de lesões mucosas na leishmaniose americana – *Arch. Soc. Med. Cirurg. de São Paulo* (Sessão 3 de Outubro de 1910) – Ano I – nº 5 – pág. 300-1910.

BULL, T.R. Atlas de Doenças do Ouvido, Nariz e Garganta. Livraria Atheneu S/A-R.J., 1984.

CAMARGO, RA, TUON FF, SUMI, DV, GEBRIM, EM, IMAMURA, R, NICODEMO, AC, CERRI, GG, AMATO VS, 2010. Mucosal leishmaniasis and abnormalities on

computed tomographic scans of paranasal sinuses. *Am J Trop Med Hyg*, 83 (3): 515-8.

Canine mucocutaneous Leishmaniasis (LBB), *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, Rio de Janeiro. Vol. 83 (2):145-151, Abr./Jun., 1988.

CARINI & PARANHOS, U. – Identification de l'Ulcera de Bauru avec le Bouton

CARVALHO FILHO, E.M. – Imunidade celular na leishmaniose tegumentar. Salvador, Universidade Federal da Bahia, 1986. 110 p. Tese de Docência.

CARVALHO JAM, GARCIA RA 2003. [The aging process in the Brazilian population: a demographic approach]. *Cadernos de Saúde Pública* 19: 725-733.

Carvalho, M.L.; Fontes, C.J.R; Hueb, M.G.F.; Afonso, a.M.; Melo,L.C.C. - In:Leishmaniose Tegumentar no Estado do Mato Grosso (Brasil): Estudo clínico, laboratorial e terapêutico, 2000.

CASTIGLIONI, A. *History of Medicine*, p. 1029, Alfred A. Knopf. inc., New York, 1947. *CENTENÁRIO DA LITERATURA – Rev. Bras. O.R.L*, 40:112, 1974.

CHAMBERLAIN, D., Congenital subglottic Cyst. Of the Larynx. *Laryngoscope*, 80:254-259, 1970.

CHANCE, M.L., PETERS, W. & GRIFFITHS, H. W. – A comparative study of DNA in the genus leishmania. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hug.* 67:24-25, 1973.

CHANCE, M.L., PETERS, W. & GRIFFITHS, H. W. – Biochemical taxonomy of

CHULAY, J.D., ANZEZEM E.M., KOECH, D.K. & BRYCESON, D.M. – High-dose sodium stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hug.* 77:717-721, 1983 (a).

CHULAY, J.D., FLECKENSTEIN, L. & SMITH, D.H. – Pharmacokinetics of anatomy during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans. R. Trop. Med. Hug.* 82:69-72, 1988.

CHULAY, J.D., SPENCER, H.C. & MUGAMBI, M. – Eletrocardiographic changes during treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *An. J. Trop. Med. Hug.* 34:702-709, 1985.

CLAROS P, WIENBERG P, GONZALEZ MA, CLAROS A, CLAVERIA MA, LOPEZ P 1996. [Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis: a report of two cases]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 47: 67-70.

COLOMBO, A.L., CAMARGO, L.F.A., FISHMAN, O.G.R., CASTELO, A. – Parâmetros ínicos relevantes para o diagnóstico diferencial entre Leishmaniose Cutâneo Mucosa e Paracoccidiodomicose. *Revista da SBMT*, 25 (3): 171-175, Jul,-Set, 1992.

CORREIA D, MACEDO VO, CARVALHO EM, BARRAL A, MAGALHAES AV, DE ABREU MV, ORGE ML, MARSDEN P 1996. [Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine isethionate and aminosidine sulfate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*]. *Rev Soc Bras Med Trop* 29: 447-453.

COSTA, J.M.L. & MARSDEN, P.D. – Low dose glucanthime therapy in *Leishmania Viannia braziliensis* (lvb) infections. *Rev. Soc. Bras. Med.Trop.* 21 (2):85-86, 1988.

COURA, J.R., GALVÃO-CASTRO, B. & GRIMALDI JR., G. – Disseminated American cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 82:581-582, 1987.

COUTINHO, S.G., NUNES, M.P., MARZOCHI, M.C.A. & TRAMONTANO, N. – A survey for american cutaneous and visceral leishmaniasis among 1342 dogs from areas in Rio de Janeiro (Brasil) where the human diseases occur. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 80:17-22, 1985.

COZANI E, SATTA, R, FAUSTI, V, COTTONI F, PARODI, A, 2011. Cutaneous sporotrichoid leishmaniasis resistant to pentavalent antimonial therapy: complete resolution with itraconazole. *Clin Exp Dermatol* 36 (1): 49-51.

CROFTS MA 1976. Use of amphotericin B in mucocutaneous leishmaniasis. *J Trop Med Hyg* 79: 111-113.

CUBA, C.C., LLANOS-CUENTAS, E.A.V. LAGO, E.L., REED, S.G. & MARSDEN, P.D. – Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia – Brasil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission i: Laboratory diagnosis. *Rev. Bras. Med. Trop.* 17:161-167, 1984.

CUZZI-MAYA, T., SCHUBACH, OLIVEIRA, M., SARTORI, A. & OLIVEIRA, A.V. – Application of immoperoxidase (IP) technique in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis (CL). Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 83 (suppl. I): 128, 1988.

CUZZI-MAYA, T., SCHUBACH, OLIVEIRA-NETO, M., SARTORI, A., CHICARINO, J.M.O.C. & OLIVEIRA A.V. - Immunofluorescence (IF) and immoperoxidase (IP) methods in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis (CL). Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 83 (suppl. II): 97, 1989.

D'UTRA & SILVA, O. – Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 7:213-248, 1995.

DEANE, L. M., RANGEL, E.F. PAES-OLIVEIRA, M., GRIMALDI JR., MOMEN, H., SOUZA, N., WERMELINGER, E. & BARBOSA, A. – Experimental infection of *Lutzomyia longipalpis* fed on a patient with cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania mexicana amazonensis*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 81: 133-134, 1986.

DEPS PD, VIANA MC, FALQUETO A, DIETZE R 2000. [Comparative assessment of the efficacy and toxicity of N-methyl- glucamine and BP88 sodium stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis]. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 33: 535-543.

E.A.B. & BARATA, J.M.S. – Observações sobre a transmissão da leishmaniose tegumentar no Estado de São Paulo, Brasil. Rev. Saúde Públ., São Paulo, 10:31-43, 1976.

FAGUNDES, AS, SCHUBACH A, PAULA CC, BOGIO, A, ANTONIO LF, SCHIAVONI, PB, MONTEIRO, VS, MADEIRA MF, QUINTELLA LP, VALETE-ROSALINO, CM, VASCONCELLOS ECF, AZEREDO-COUTINHO, RB, PACHECO RB, MARZOCHI, MC, MARZOCHI, KB, 2010. Evaluation of polymerase chain reaction in the routine diagnosis for tegumentary leishmaniasis in a referral centre. Mem Inst Oswaldo Cruz 105 (1): 109-12.

FALQUETO A, SESSA PA 1997. Leishmaniose Tegumentar Americana. In R Focaccia, Veronesi Tratado de Infectologia, Atheneu, São Paulo, p. 1221-1233.

FALQUETO, A., COURA. JR., BARROS, G.C., GRIMALDI JR., G., SESSA, P.A., CARIAS, V.R.D., JESUS, A.C. & ALENCAR. J.T.A. Participação do cão no ciclo de

transmissão da leishmaniose tegumentar no município de Vianna. Estado do Espírito Santo, Brasil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 81:155-163,1986.

FINKS, B.R., The human Larynx a Functional Study. Raven Press. New York, 1975.

FLOCH, H. – *Leishmania tropica guyanensis* d. sp. Agent de la leishmaniose tegumentaire des guyanes et de l'amerique. Bull. Soc. Path. Exot. 47:784, 1954.

FOLLADOR I, ARAUJO C, CARDOSO MA, TAVARES-NETO J, BARRAL A, MIRANDA JC, BITTENCOURT A, CARVALHO EM, 1999. Surto de leishmaniose tegumentar americana em Canoa, Santo Amaro, Bahia, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 32(5):497-503.

FORATTINI, O.P., RABELLO, E.X., SERRA, O. P., COTRIM, N.D., GALLOTI,

FRANKE ED, WIGNALL FS, CRUZ ME, ROSALES E, TOVAR AA, LUCAS CM, LLANOS-CUENTAS A, BERMAN JD 1990. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. Annals Internal Medicine 113: 934-940.

FREURESTEIN, S.S., Subglottic Hemangioma in Infants, Laryngoscope, 83: 446 - 475, 1973.

FREZARD, F, DEMICHELI, C, 2010. New delivery strategies for the old pentavalent antimonial drugs. Exper Opin Drug Deliv, 7 (12): 1343-58.

FREZARD, F, DEMICHELI, C, RIBEIRO, RR, 2009. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. Molecules 14 (7): 2317-36.

FURTADO, T. & VIEIRA, J.B.F. – Geografia da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. An. Bras. Dermatol. 57:135-140, 1982.

FURTADO, T., Critérios para o diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana. An. Bras. Dermatol. 55 (2):81-86, 1980.

GARCIA FCB, SANTOS SSR, CHOCIAY MF, MEDEIROS ACR, ROSELINO AMF 2005. Métodos subsidiários para o diagnóstico da Leishmaniose tegumentar americana (LTA): comparação dos resultados do seqüenciamento de DNA e da PCR-RFLP para determinação da espécie de leishmania em amostras cutâneo-mucosas. An Bras Dermatol. 2005;80(Supl 3):S339-44.

GARDNER, E. Anatomia – Guanabara Koogan 2º Edição R.J., 1964.

GARDNER, P.J. & HOWELLS, R.E. – Isoenzyme variation in leishmanial parasites. J. Protozool. 19 (suppl):47, 1972.

GARDNER, P.J., CHANCE, M.L. & PETERS, W. – Biochemical taxonomy of leishmania II. Electrophoretic variation of malate dehydrogenase. An. Trop. Med. Parasitol. 68:317-325, 1974

GIATTI L, BARRETO SM 2003. [Health, work, and aging in Brazil]. Cadernos de Saúde Pública 19: 759-771.

Gontijo, B.; Carvalho, M.L.R. - In: Leishmaniose Tegumentar Americana, 2003

GRAY, HENRY. Anatomia Humana (Gray's Anatomy) Guanabara Koogan S/A – 35º Edição, 1979.

GRIMALDI, JR., G. & VERGAS, Z. – Zoonotic cutaneous leishmaniasis due to L.(Viannia) brasiliensis associated with domestic animals in Venezuela and Brasil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz., 84:19-28, 1989.

GROGL M, THOMASON TN, FRANKE ED 1992. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. Am J Trop Med Hyg 47: 117-126.

Guerra, J.A.O.; Talhari, S.; Paes, M.G.; Garrido, M.; Talhari, J.M.; In: Aspectos clínicos e diagnósticos da Leishmaniose Tegumentar Americana em militares simultaneamente expostos à infecção na Amazônia, 2001.

GUERRA, M.O.P., FURTADO, T., BARROS, G.C., SESSA, P.A. & CARIAS, V.R.D. – Infecção sub-clínica na leishmaniose tegumentar americana. An. Bras. Dermatol. 60:365-369, 1985.

GUPTA P 1990. Electrocardiographic changes occurring after brief antimony administration in the presence of dilated cardiomyopathy. Postgrad Med J 66: 1089.

HALIM MA, ALFURAYH O, KALIN ME, DAMMAS S, AL-EISA A, DAMANHOURI G 1993. Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus

ketoconazole in a renal transplant recipient after the occurrence of pancreatitis due to stibogluconate. *Clinical Infectious Diseases* 16: 397-399.

HARMS G, CHEHADE AK, DOUBA M, ROEPKE M, MOUAKEH A, ROSENKAIMER F, BIENZLE U 1991. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85: 214-216.

HEPBURN NC 2000. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 25: 363-370.

HEPBURN NC, NOLAN J, FENN L, HERD RM, NEILSON JM, SUTHERLAND GR, FOX KA 1994a. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *Qjm* 87: 465-472.

HEPBURN NC, SIDDIQUE I, HOWIE AF, BECKETT GJ, HAYES PC 1994b. Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88: 453-455.

HERWALDT BL, BERMAN JD 1992. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 46: 296-306.

HUNGRIA, HÉLIO, *Otorrinolaringologia* 5^o Ed. Guanabara Koogan S/^a Rio de Janeiro, 1987.

IBGE 1981. Censo Demográfico 1980. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Rio de Janeiro.

IBGE 2001. Censo Demográfico 2000. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Rio de Janeiro.

JOLLIFFE, D.S. – Nephrotoxicity of pentavalent antimonials. *Lancet*: 584, 1985.

JONES, T.C., JOHNSON, J.W.D., BARRETO, A.C., LAGO, E., BADARÓ, R., CERF, B., REED, S.G., NETTO, E.M., TADA, M.S., FRANCA, F., MARSDEN, P.D., WIESE, K., GOLIGHTLY, L., FIRKRIG, E., COSTA, J.M.L., CUBA, C.L. – Epidemiology of american cutaneous leishmaniasis due to *leishmania braziliensis brasiliensis*. *J. Infect. Dis.* 156:73-83, 1987.

KEDZIERSKI, L, SAKTHIANANDESWAREN, A, CURTIS JM, ANDREWS PC, JUNK PC, KEDZIERSKA, K, 2009. Leishmaniasis: current treatment and prospects for new drugs and vaccines. *Curr Med Chem*, 16 (5): 599-614.

KOPKE, L.F.F.; VALE, E.C.S.; ARAÚJO M.G.; MAGALHÃES, P.A. FURTADO T.- In: Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana pelo antimoniatado de N-metilglucamina: Estudo duplo-cego com doses de 14 mg/kg/dia e 28 mg/kg/dia de antimônio. *Ann.Bras.Dermatol.*,1991, 66 (2):87-94.

KRYMSE, R.J., *Noções de Otorrinolaringologia Pediátrica*, Brasil, Fundo Editorial Byk-prociex, 1976.

LAISON, R. – The american leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. *Trans. Rev Soc. Trop. Med. Hug.* 77:569-596, 1983.

LAISON, R. & SHAW, J.J. – Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-Americana. *Nature* 273:595-600, 1978.

LAISON, R. & SHAW, J.J. – Leishmaniasis of the new world. Taxonomic problems. *Brit. Med. Bull*, 28:44, 1972.

LAISON, R. & SHAW, J.J., - Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS & KILLICK-KENDRICK, ed. – *The leishmaniasis in biology and medicine*, vol. 1. London. Academic Press, 1987.

LAISON, R. & SHAW, J.J., WARD, R.D. & FRAIHA, H. – Leishmaniasis in Brazil: IX. Consideration on the *Leishmania braziliensis* complex: importance of sandflies of the genus *Psychodopygus* (Mangabeira) in the transmission of *L. braziliensis* in North Brasil. *Trans. Rev Soc. Med. Hug.* 67:184-196, 1973.

LAMBERTUCCI JR, COULAUD R & SILVA LCS, 2003. Leishmaniose mucosa. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36(2):307-308.

LAVERAN, A. & MESNIL. F., - Sur un protozoaire nouveau (*Piroplasma Donovanii*, Laveran et Mesnil), parasite d'une fièvre de l'Inde. *C.R. Acad. Sci.* 137:957-962, 1903.

LAWN, SD, ARMSTRONG M, CHILTON, D, WHITTY CJM, 2006. Eletrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during

treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 100, 264-269.

Leishmania i: Observations on DNA. Ann. Trop. Med. Parasitol. 68:307-334, 1974.

Leishmaniasis in the mouse. A model for mucocutaneous disease. Am. J. Trop. Med. Hug. 32:277-285, 1983.

LEWIS, D.J., The biology of Phebotomidae in relation to leishmaniasis. An. Rev. Ent. 19:363-384, 1974.

LIMA, L.C.R., MARZOCHI, M.C.A. & SABROZA, P.C. – Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar em área submetida à profilaxia com DDT no Rio de Janeiro. In: XIX Cong. Soc. Bras. Med. Trop., Rio de Janeiro, 1983. Resumos dos Anais. Rio de Janeiro, 1983.

LIMA, L.C.R., MARZOCHI, M.C.A. & SABROZA, P.C. – Flebotomíneos da área de ocorrência de leishmaniose tegumentar no bairro de Campo Grande, Rio de Janeiro. – Brasil. Rev Bras. Malariol. D. Trop. 33: 64-74, 1981.

LIMA, L.C.R., MARZOCHI, M.C.A. & SABROZA, P.C. – Observações sobre a leishmaniose tegumentar cinco anos após profilaxia. Rev Saúde Públ., São Paulo, 22 (1):73-77, 1988.

LINDEMBERG, A. – L'ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil. Bull Soc. Pathol. Exot. 2:252-254, 1909.

LLANOS-CUENTAS, E.A., ARANA, M., CUBA, C.A.C., ROSA, A.C. & MARSDEN, P.D. – Leishmaniasis cutánea diseminada asociada a metastasis en mucosa, causada por Leishmania brasiliensis braziliensis: fracaso en el hallazgo de parasitos circulante. Rev Soc. Bras. Med. Trop. 18:271-272, 1985.

LOPES, U.G., MOMEN, H., GRIMALDI JR., G., MARZOCHI, M.C.A., PACHECO, P.R. & MORDEL, C.M. – Schizodeme and zymodeme characterization of Leishmania in the investigation of focci of visceral and cutaneous leishmaniasis. J. Parasitol. 70:89-98, 1984.

Loureiro, C.C.P.; Dadalti, P.; Gutierrez, M.C.G.; Silva, M.R.;- In: Leishmaniose: Métodos diagnósticos. Folha Médica, 1998, 117 (2):131-4.

MACHADO-COLEHO, GLL, CAIAFFA, WT, GENARO, O, MAGALHÃES, PA, MAYRINK, W, 2005. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 99, 55-61.

MARSDEN, P.D.- Mucosal leishmaniasis ("Espundia" Escomel, 1911); Trans. Rev. Soc. Trop. Med. Hug. 80: 859-876, 1986.

MARSDEN, P.D., LLANOS-CUENTAS, E.A., LAGO, E.L., CUBA, C.C. BARRETO, A.C., COSTA, J.M. & JONES, T.C. – Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia – Brasil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission III: Mucosal disease presentation and initial evolution. Rev Soc. Bras. Trop. Med. 17:179-186, 1984 (b).

MARSDEN, P.D., TADA, M.S., BARRETO, A.C. & CUBA, C.C. – Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. Trans. Rev Soc. Trop. Med. Hug. 78:561-562, 1984 (a).

MARTINS, A.V., BARRETO, M.P., BRENER, Z. & PELLEGRINO, J. – Observações preliminares sobre um foco de leishmaniose tegumentar americana em Minas Gerais. Revb Bras. Malariol. 8:577-581, 1956.

MARZOCHI MCA 1992. Leishmanioses no Brasil: As leishmanioses tegumentares. Jornal Brasileiro de Medicina 63: 82-104.

MARZOCHI, M.C.A.& BARBOSA SANTOS, E.G.O. – Evolution of a skin test on the canine mucocutaneous leishmaniasis diagnosis. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, vol.83 (3): 931-392, Jul./Set., 1988.

MARZOCHI, M.C.A.& BARBOSA SANTOS, E.G.O.; FURTADO, W. QIEIROZ, F.J.; CHICARINO, J.M.C.; SILVA, P.C.T. & SILVA, ^aF., 1991a. Forma mucocutânea e disseminada da infecção natural por *Leishmania (v.) braziliensis* em uma égua *Equus caballus*.II. Aspectos clínicos, imunopatológicos e terapêuticos. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 24 (suppl. II):99.

MARZOCHI, M.C.A., - Leishmaniose no Brasil – As Leishmanioses Tegumentares. J. Bras. Med. 63 (5-6):82-104, nov./dez., 1992.

MARZOCHI, M.C.A.; MARZOCHI, K.B.F.; VIVÓRIO, K.; SOUZA, M; OLIVEIRA, A.V.; CARVALHO, R. ; CONCEIÇÃO, N.; BARBOSA-SANTOS, E.; CAMPOS, V.; SILVA, P.T.; SILVA V.; MENDONÇA, D.; MOREIRA, J.; MOMEM, H.; PACHECO, R. & GAMA, E., 1991b. Leishmaniose tegumentar americana por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em Município da região serrana do Estado do Rio de Janeiro. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 24 (suppl. II) 100.

MARZOCHI, M.C.A.; SABROZA, P.C.; TOLEDOM L.M.; MARZOCHI, K.B.F.; TRAMOTANO, N.C. & RANGEL, F.B. – Leishmaniose Visceral na Cidade do Rio de Janeiro. Caderno de Saúde Pública., R.J. (1): 5-17 JAn./Mar., 1985.

MARZOCHI, M.C.A.; SERGIO G. COUTINHO, PAULO C. SABROZA & WILSON J.S. SOUZA – Reação de Imunofluorescência Indireta e IDRN para LTA em moradores na área de Jacarepaguá (Rio de Janeiro). Estudo comparativo dos resultados observados em 1974 e 1978 - Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 22: (3):149-155, maio-junho, 1980.

MARZOCHI, M.C.A.; SOUZA, W.J.S., COUTINHO S.G.; TOLEDOM L.M.; GRIMALDI F.G. & MOMEN, H.; 1982. Evolution of diagnostic criteria in human and canine mucocutaneous leishmaniasis in a Rio de Janeiro district where *Leishmania braziliensis brasiliensis* occurs. In: Anais da 9º Reunião Anual de Pesquisa Básica em Doenças de Chagas, Caxambu, P. 63.

MATTOS BARRETO – Das Formas Mucosas de Leishmaniose Tegumentar Americana e seu Tratamento. Revista Oto-Rino-Faringológica de São Paulo – Vol. III – 1935.

Mattos, M.S.; Friedman, R.K.; Filho, I.L.S.; Neto, M.P.O.- In: Pancreatite: Um dos efeitos adversos da terapia antimonial na leishmaniose. Ann.Bras.Dermatol.,75 (1):45-50, jan-fev, 2000.

MATTOS, M.S. - Aspectos Clínicos, Laboratoriais e Epidemiológicos da LTA. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1992.

MATTOS, M.S., MAYA, T.C., SCHUBACH, A. OLIVEIRA-NETO, M.P. – Estudo das alterações de sensibilidade na leishmaniose tegumentar americana. In: IV Jornada

Científica da Fundação Oswaldo Cruz. – 70 anos do Hospital Evandro Chagas. Rio de Janeiro, 1991.

MAX GROGL, TINA N. THOMASON, & EILEEN D. FRANK – Drug resistance in Leishmaniasis: Its implication mucocutaneous disease. Copyright © 1992B. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Am. J. trop. Med. Hyg. 47(1), 1992. pp. 117-126.

MAYRINK, W., WILLIAMS, P., COELHO, M.V., DIAS, M., MARTINS, A.V., MAGALHÃES, P. A., COSTA, C.A., FALCÃO, A.R., MELO, M.N. & FALCÃO, A.L. – Epidemiology of dermal leishmaniasis in the Rio Doce Valley, state of Minas Gerais, Brazil. An. Trop., 1979.

Mc MAHON-PRAT, D. & DAVID, JR. – Monoclonal antibodies that distinguish between New World species of Leishmania. Nature 291:581-583, 1981.

Mc MAHON-PRAT, D., BENNET, E. & DAVID, JR. – Monoclonal antibodies that distinguish subspecies of Leishmania braziliensis. J. Immunol. 129: 926-927, 1982. Melo, S.M.D.; Neto, J.C.T.; Andrade, L.C.F. - In: Pseudo-hemoptise por leishmaniose. J.Pneumol., 1999, 25 (6): 347-50.

MCBRIDE MO, LINNEY M, DAVIDSON RN, WEBER JN 1995. Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate. Clin Infect Dis 21: 710.

MEIRELLES – Semiologia da Faringe. In: MEIRELLES & ATHERINO. Semiologia em Otorrinolaringologia. 2ª edição. Editora Rubio. Rio de Janeiro, 2010. p 153-164

MEIRELLES & ATHERINO – Semiologia da Rinofaringe. In: MEIRELLES & ATHERINO. Semiologia em Otorrinolaringologia. 2ª edição. Editora Rubio. Rio de Janeiro, 2010. p 165-172

MENDONÇA, S.C.F. - Aspectos imunológicos da Leishmaniose Tegumentar causada por Leishmania braziliensis braziliensis no Rio de Janeiro, Inst. Oswaldo Cruz., FIOCRUZ., 1986. Tese.

MENEZES, J.A., REIS, V.L.L. & VASCONCELOS, J.A. – Leishmaniose tegumentar americana em Macuco (Cordeiro – RJ). Rev. Soc. Bras. Med. Trop 8:113-151, 1974.

MERCHAN-HAMANN, E. – Ensaio terapêutico co quatro dosagens de antimoniais no tratamento da leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Brasília. Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, 1989. 154p. Tese de Mestrado em Medicina Tropical.

MIEKELEY N, MORTARI S. R.,SCHUBACH A. O. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. *Anal Bioanal Chem* (2002) 372 :495–502.

MILES, M.A. – Biochemical identification of the leishmaniasis, *Bull. Pan. Am. Health Organization* 19:343-353, 1986.

MILES, M.A., LAINSON, R., SHAW, J.J. POVOA, M. & SOUZA, A.A., Leishmaniasis in Brazil. XV. Biochemical distinction of *leishmania mexicana amazonensis*, *L. braziliensis braziliensis* and *L. braziliensis guyanensis*, a etiological agents of cutaneous leishmaniasis in the Amazon of Brazil. *Trans. Rev. Soc. Med. Trop. Hug.* 75: 524-529, 1981.

MOMEN, H., GRIMALDI JR., G. & MARZOCHI, M.C.A. – Characterization of the New World leishmaniasis isolated by agarose gel electrophoresis enzyme patterns In: IX REUNIÃO SOBRE PESQUISA BÁSICA EM DOENÇA DE CHAGAS, Caxambu, 1982. *Anais Abstracts*, Rio de Janeiro, Instituto Oswaldo Cruz., 1982.

MOMEN, H., GRIMALDI JR., G. & MARZOCHI, M.C.A. – Identification of New World *Leishmania* isolated by agarose electrophoresis and pycrilamide gel isoelectrofocusing. *J. Cell. Biochem.* 70 (suppl. 7-A):29, 1983.

MONTENEGRO, J.B. – A cútis reação na leishmaniose. *An. Eac. Med. de São Paulo* 1:323-330, 1926.

Moreira, J.S; In: Estudo da laringite leishmaniótica. FIOCRUZ. Tese de Mestrado-PUC, 1994, 101 p.

Mucocutaneous leishmaniasis. Culture of a *Leishmania* species from peripheral blood leukocytes. *An J. Clin. Eathol.* 75:435-438, 1981.

NERY-GUIMARÃES, F. - Estudo de um foco de leishmaniose muco-cutânea na Baixada Fluminense (Estado do Rio de Janeiro). Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 53: 1-11, 1955.

NERY-GUIMARÃES, F. & BUSTAMANTE, F.M. – A aplicação domiciliária de DDT como base da profilaxia das leishmanioses. Estudo de um foco de leishmaniose muco-cutânea cinco anos depois da aspersão periódica com aquele inseticida. Rev. Bras. Malariol. e Doenças Tropicais 6:127-130, 1954.

NETO, M.P.O.; MATTOS, M.; PIRMEZ, P.; FERNANDES, O.; COSTA, S.C.G.; SOUZA, C.F.S.; JUNIOR G.G. - In: Mucosal leishmaniasis (“espundia”) responsive to low dose of N-metyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 42 (6):321-5, nov-dec, 2000.

NETTO, E.M., CUBA, C.C., COSTA, J.L.M., BARRETO, A.C., ROSA, C. & MARSDEN, P.D. – Recurrence of South American tegumentary leishmaniasis. Lancet i: 501, 1986.

NICOLLE, C. – Sur trois cas d’infection splénique infantile a corps de Leishman observes en Tunisia. Archives de l’Institut Pasteur 3:1-26, 1908.

NOGUEIRA LSC & RNR SAMPAIO, 2001. Estudo hospitalar da leishmaniose tegumentar americana (LTA): epidemiologia e tratamento. An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 76(1):51-62, jan./fev. 2001.

Nogueira, L.S.C.; Sampaio, R.N.R.- In: Estudo hospitalar de Leishmaniose

NOVOA, R, BACELAR, O, NASCIMENTO, M, CARDOSO, TM, RAMASAWMY, R, OLIVEIRA, WN, SCHIEFER, A, CARVALHO, EM, 2011. IL-17 and Regulatory Cytokines (IL-10 and IL-27) in L. braziliensis Infection. Parasite Immunol 33 (2): 132-6.

OLIVEIRA CAMARA, P, JUNGER J, PIRES FESS, MATTOS, M, OLIVEIRA-NETO MP, FERNADES O, PIRMEZ, C, 2006. Haematogenous dissemination of Leishmania (Viannia) braziliensis in human American tegumentary leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 100 (12): 1112-7.

OLIVEIRA M.P., SCHUBACH, A. & SILVA, M.P. – Low dosage antimony therapy in american cutaneous leishmaniasis – A double blind study. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 83 (suppl.I):182,1988.

OLIVEIRA MC, AMORIM RFB, FREITAS RA, COSTA ALL, 2005. Óbito em caso de leishmaniose cutaneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 38(3):258-260.

OLIVEIRA-NETO MP, MATTOS M, PIRMEZ C, FERNANDES O, GONCALVES-COSTA SC, SOUZA CF, GRIMALDI G, JR. 2000. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 42: 321-325.

OLIVEIRA-NETO MP, SCHUBACH A, ARAUJO ML, PIRMEZ C 1996. High and low doses of antimony (Sbv) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 91: 207-209.

OLIVEIRA-NETO MP, SCHUBACH A, MATTOS M, GONÇALVES DA COSTA SC, PIRMEZ C 1997a. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of Leishmania (V.) braziliensis transmission. International Journal Dermatology 36: 463-468.

OLIVEIRA-NETO MP, SCHUBACH A, MATTOS M, GONCALVES-COSTA SC, PIRMEZ C 1997b. A low dose antimony treatment In 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). American Journal Tropical Medicine Hygiene 57: 651-655.

OLIVEIRA-NETO MP, SCHUBACH A, MATTOS M, GONCALVES-COSTA SC, PIRMEZ C 1997c. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens. Pathologie Biologie 45: 496-469.

OLIVEIRA-NETO, M.P., GRIMALDI JR., G., MOMEN, H., PACHECO, R.S., MARZOCHI, M.C.A. & Mc MAHON-PRATT, D. – Active cutaneous leishmaniasis in Brazil, induced by Leishmania donovani chagase. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 81: 303-309, 1986(a).

OLIVEIRA-NETO, M.P., GUIMARÃES, M.R.C., TOLEDO, L.M., GRIMALDI JR., G., MARZOCHI, M.C.A. & MARZOCHI, K.B.F. – Ineficácia da rifampicina no tratamento da leishmaniose tegumentar por *leishmania braziliensis braziliensis*. Rev. Soc. Brás. Méd. Trop. 20 (suppl.):135, 1987.

OLIVEIRA-NETO, M.P., MARZOCHI, M.C.A., GRIMALDI JR., G., ., PACHECO, R.S., TOLEDO, L.M. & MOMEN, H. – Concurrent human infection with *Leishmania donovani* and *Leishmania braziliensis*. Ann. Trop. Med. Parasitol. 80:587 - 592, 1986 (b).

OLIVEIRA-NETO, M.P., PIRMEZ, C., RANGEL, E., SCHUBACH, A. & GRIMALDI R., G., - Ann outbreak of american cutaneous leishmaniasis (*Leishmania braziliensis brasiliensis*) in a periurban area of Rio de Janeiro city, Brazil: clinical and epidemiological studies. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 83: 427-435, 1988.

OSTER, C.N., CHULAY, J.D., HENDRICKS, L.D., PAMPLIN III, C.L. BALLOU, W.R., BERMAN, J.D., TAKAFUJI, E.T., TRATMONT, E.C. & CANFIELD, C.J. – American cutaneous leishmaniasis: a comparison of three sodium stibogluconate treatment schedules. Am. J. Trop. Med. Hug. 34:856-860, 1985.

PALUMBO, E, 2010. Treatment Strategies for Mucocutaneous Leishmaniasis. J Global Infect Dis, 2 (2): 147-150.

PAPARELA, M.M., Otorrinolaringologia panamericana. Buenos Aires, 2º Edición, 1987.

PEARSON, R.D., WHELLER, D.A., HARRISON, L.H. & KAY, H. D. – The

PESSÔA, S.B. & BARRETO, M.P. – “Leishmaniose Tegumentar Americana”. Imprensa Nacional, rio de Janeiro, Brasil.

PESSÔA, S.B. & BARRETO, M.P. – “Leishmaniose Tegumentar Americana”. Rio de Janeiro, Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação, 1948, 527p.

PETERS, W., EVANS, D.A. & LAHRAM, S.M. – Importance of parasites identification in cases of leishmaniasis J. R. Soc. Med. 76:540, 1983.

Pontin, K.; Burgos, V.O.; Lara, E.H.G.; Albuquerque, S.; In: Avaliação da atividade biológica do bioterápico in vivo sob as formas amastigotas na infecção experimental determinada por *Leishmania (Viannia) brazilienses*, 2003.

PRIMEZ, CLAUDE, MARZOCHI, M.C.A & COUTINHO, SERGIO – Experimental

PUPO, J.A. – Estudo clinico de leishmaniose tegumentar americana (*leishmania braziliensis* – Vianna 1911). REV. Hospital das clínicas 1:113-164, 1946.

QUINTELLA, L.P., CUZZI, T., MADEIRA, M.F., OKAMOTO, T., SCHUBACH, A.O. – Immunoperoxidase techniques using an anti-*Leishmania (L.) chagasi* hyperimmune serum in diagnostic of culture-confirmed American Tegumentary Leishmaniasis. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 51(2): 83-6, 2009 Mar-Apr.

RABELLO, E. – Formes cliniques de la Leishmaniose Tégumentaire. In XII CONGRÉS DES DEMATOLOGIST ET SYPHILIGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE, Strasbourg, juillet 1923(a).

RABELLO, E. – Les origines de la leishmaniose tégumentaire au Brésil. In: XII CONGRÉS DES DEMATOLOGIST ET SYPHILIGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE, Strasbourg, juillet 1923(b).

RAMOS, R. T., GRIMALDI JR., G. & OLIVEIRA-NETO, M.P. – Isolation of *leishmania* from peripheral blood cells in cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Brazil. In: IX REUNIÃO ANUAL SOBRE PESQUISA BÁSICA EM DOENÇA DE CHAGAS, Caxambu. 1982. Anais Abstracts, Rio de Janeiro, Instituto Oswaldo Cruz., 1982.

RANGEL, E.F., SOUZA, N.A., WERMELINGER, E.D. & AZEVEDO, C.R.A., BARBOSA, A.F., & ANDRADE, C.A. – Flebótomos de Vargem Grande, foco de leishmaniose tegumentar no estado do Rio de Janeiro. Mem.Inst. Oswaldo Cruz. 81:347-+349, 1986.

RANGEL, E.F., SOUZA, N.A., WERMELINGER, E.D. & BARBOSA, A.F. Infecção natural de *lutzomyia intermedia lutz & Neiva 1912m* em área endêmica de leishmaniose tegumentar no estado do Rio de Janeiro. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 79:395-396, 1984.

RIBEIRO AL, DRUMMOND JB, VOLPINI AC, ANDRADE AC, PASSOS VM 1999. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Brazilian Journal Medical Biological Research* 32: 297-301.

RIDLEY, D.S., MARSDEN, P.D., CUBA, C.C. & BARRETO, A.C. – A histological classification of mucocutaneous leishmaniasis in Brazil and its clinical evaluation. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 44:508, 1980.

RODRIGUES ML, COSTA RS, SOUZA CS, FOSS NT, ROSELINO AM 1999. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 41: 33-37.

RODRIGUEZ LV, DEDET JP, PAREDES V, MENDOZA C, CARDENAS F 1995. A randomized trial of amphotericin B alone or in combination with itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90: 525-528.

ROJAS, E., & SCORZA, J. – Xenodiagnóstico com *Lu. Youngi* em casos venezolanos de leishmaniasis cutânea por *leishmania braziliensis*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 84:29-34, 1989.

ROMERO GAS, HUEB M, D'OLIVEIRA JR A, SCHUBACH A 2001a. Simpósio sobre Tratamento das Leishmanioses. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34: 58-68.

ROMERO GAS, LESSA HA, ORGE MGO, MACÊDO VO, MARSDEN PD, 1998. Tratamento da leishmaniose mucosa com sulfato de aminosidine: resultados de dois anos de acompanhamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31:511-516

ROZENFELD S, PEPE VLE 1992/93. *Guia Terapêutico Ambulatorial*. Artes Médicas, Porto Alegre, 404 pp.

SABROZA, P.C. – O domicílio como fator de risco na leishmaniose tegumentar americana. Estudo epidemiológico em Jacarepaguá, município do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ., 1981. Tese.

SAENZ RE, DE RODRIGUEZ CG, JOHNSON CM, BERMAN JD 1991. Efficacy and toxicity of pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis. *American Journal Tropical Medicine Hygiene* 44: 394-398.

SALDANHA AC, ROMERO GA, GUERRA C, MERCHAN-HAMANN E, MACEDO VO 2000. [Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33: 383-388.

SAMPAIO RN, PAULA CD, SAMPAIO JH, FURTADO RS, LEAL PP, ROSA TT, RODRIGUES ME, VEIGA JP 1997. [The evaluation of the tolerance and nephrotoxicity of pentavalent antimony administered in a dose of 40mg SbV/kg/day, 12/12hr, for 30 days in the mucocutaneous form of leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30: 457-463.

SAMPAIO RNR, MARSDEN PD, 1997. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfotericina B liposomal. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30:125-128.

SAMPAIO SA, CASTRO RM, DILLON NL, MARTINS JE 1971. Treatment of mucocutaneous (American) leishmaniasis with amphotericin B: report of 70 cases. *Int J Dermatol* 10: 179-181.

SAMPAIO, R.N.R., MARSDEN P. D., LLANOS-CUENTAS, E.A., CUBA C.A. & GRIMALDIJR., G. – *Leishmania mexicana amazonensis* isolated from a patient with fatal mucosal leishmaniasis. *Rev. Soc. Brás. Med. Trop.* 18:273-274, 1985.

SAMPAIO, R.N.R., ROCHA, R.A A., MARSDEN, P.S., CUBA, C.C. & BARRETO, A.C. – Leishmaniose tegumentar americana. Casuísta do Hospital Escola da universidade do Brasil. *An. Brás. Dermatol.* 55:69-76. 1980.

SAMPAIO, S.A.P., CASTRO, R.M. & RIVITTI, E.A., - *Dermatologia Básica*, 2º ed. São Paulo, Artes Médicas, 1981.

SANTOS, M.F., SINEIDA, B. & MENEZES, J.A. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo ketoconazol. *An. Bras. Dermatol.* 63:443-446, 1988.

SCHROEDER, D, FOGUENA, AK, COMETTA, A, GREUB G, CAVASSINI, M, 2010. A 48-year-old man with laryngeal mass and vocal cord palsy. *Clin Infect Dis.* 50 (12): 1635, 1680-1.

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

SCHUBACH A, MIEKELEY N, MORTARI SR, MOREIRA JS, CONCEIÇÃO-SILVA F, SALGUEIRO MM, CAMPOS FV, MARZOCHI KBF, MARZOCHI MCA 2002. Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35: 102-103.

SCHUBACH AO, MARZOCHI KBF, MOREIRA JS, SCHUBACH TMP, ARAÚJO ML, FRANCESCONI-DO-VALE AC, PASSOS SRL, MARZOCHI MCA 2005. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38: 213-217.

SCHUBACH, A., OLIVEIRA, A. CUZZI-MAYA, T., OLIVEIRA, A. L. C., SARTORI, A., MARZOCHI, K. & MARZOCHI, M. – Cicatricial lesions of cutaneous leishmaniasis (CL) – Detection of leishmania braziliensis (Lbb) antigens by the imunoperoxidase avidin & biotin technique (IP-BA). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 83 (suppl.): 129, 1988(b).

SCHUBACH, A., OLIVEIRA-NETO, M., PARANHOS, M. A. S., SOUZA. & CONCEIÇÃO, N. – Estudos iniciais de um foco de leishmaniose tegumentar em zona rural do estado do Rio de Janeiro. *Rev. Soc. Brás. Med. Trop.* 21 (suppl.): 83-84, 1988(a).

SEATON RA, MORRISON J, MAN I, WATSON J, NATHWANI D 1999. Out-patient parenteral antimicrobial therapy - a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. *Quarterly Journal Medicine* 92: 659-667.

SERGEANT, Ed., SERGEANT, Et., PARROT, L. DONATIEN A. & BÉGUET, M. – Transmission du clou de biskra par le phlébotome (*Phlebotomus papatasi*). Comptes rendus de l'Académie des sciences 173:1030-1032, 1921.

SHARQUIE KE 1995. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. *J Dermatol* 22: 732-737.

SHAW, P., QUIGG, L., ALLAIN, D. JURANEK, D. & HEALY G. – *Autochthonus*

SILVA-VERGARA, M.L.; SILVA, L.A.; MANEIRA, F.R.Z.; SILVA, A.G. & PRATA, A., 2004- Azithromycin in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 46(3):175-177.

SILVEIRA, F.T.LAINSON, R., SHAW, J.J. & RIBEIRO, R.S.M. – Leishmaniose cutânea na Amazônia. Registro do primeiro caso humano de infecção mista, determinada por duas espécies distintas de leishmanias: *Leishmania braziliensis* e *leishmania mexicana amazoniensis*. *Rev. Inst. Med. São Paulo* 26(5):272-275, 1984.

SIMMON D, JONES N, 2005. Uma Excursão Endoscópica. In: *Cirurgia Endoscópica Nasossinusal básica e avançada 1º edition*, Revinter, Rio de Janeiro,2006.

SINAN 2003. Leishmaniose Tegumentar - Brasil. Frequência por UF de residência e faixa etária. Sistema de Informação e Agravos de Notificação Compulsória, Ministério da Saúde, Brasília.

SOTO J, BUFFET P, GROGL M, BERMAN J 1994. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg* 50: 107-111.

SOTO-MANCIPE J, GROGL M, BERMAN JD 1993. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis* 16: 417-425.

SOUZA, M.A., SABROZA, P.C., MARZOCHI, M.C.A., COUTINHO,S.G.& SOUZA, W.J.S. – Leishmaniose visceral no Rio de Janeiro. 1- Flebotomíneos da área de procedências de caso humano autóctone. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 76:161, 1981.

SPLENDRE- Arch. F. Schiffs und tropen Hygiene- 1911.

SPLENDRE, A. – Leishmaniosi con localizzazione nelle cavita mucosa (nuova forma clinica). Bull. Soc. Path. Exot. 54:11-438,1912.

TAKAOKA,S. – Estudo topographico sobre a prevençao contra a leishmaniose americana.Bol.Soc. Med.& Cir. São Paulo 11:32-47,1928.

TALLAB TM, BAHAMDAM KA, MIRDDAD S, JOHARGI H, MOURAD MM, IBRAHIM K, EL SHERBINI AH, KARKASHAN E, KHARE AK, JAMAL A 1996. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. Int J Dermatol 35: 594-597.

Tegumentar Americana (LTA): epidemiologia e tratamento,2000.

TESTUTT, L. LATARJET, A. Tratado de Anatomia Humana – Salvart Editores. Barcelona, Espanha, 1978.

THAKUR CP, KUMAR K 1990. Efficacy of prolonged therapy with stibogluconate in post kala-azar dermal leishmaniasis. Indian Journal Medical Research 91: 144-148.

THAKUR, L.P., KUMAR, M., DUMAR, P., MISHRA, B.N. & PANDLEY, A. K. – Ratonalization of regimens of treatment of kala-azar with sodium stibogluconate in India: a randomized study. Br. Med. J. 296:1557-1561, 1988.

TOLEDO, L. M. - Leishmaniose tegumentar e leishmaniose visceral em área peri-urbana no município do Rio de Janeiro. Caracterização de um foco de transmissão simultânea das duas endemias na localidade de Rio da Prata. Campo Grande - Rio de Janeiro, Instituto Oswaldo Cruz., 1987. Tese.

TOLEZANO, J.E., MACORIS, S.A.G.& DINIZ, J.M.P. – Modificação na epidemiologia da leishmaniose tegumentar no vale da Ribeira, Estado de São Paulo, Brasil. Rev. Inst. Adolph Lutz 40:49-54, 1980.

TORRE-CISNEROS J, PRADA JL, VILLANUEVA JL, VERVERDE F, SANCHEZ-GUIJO P 1994. Sucessful treatment of antimony-resistant cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B. Clinical Infectious Diseases 178: 1024-1025.

VEIGA JP, WOLFF ER, SAMPAIO RN, MARSDEN PD 1983. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. Lancet 2: 569.

VERONESI, R. – Doenças infecciosas e Parasitárias. 6º ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976. 1149p.

Veronesi, R; Focaccia, R. - In: Tratado de Infectologia vol 2, São Paulo, Atheneu, 1997, p.1221-1230.

VEXENAT, J.A., BARRETO, A. ROSA, A. C.D., SALES, C. & MAGALHÃES, A. V. - Infecção natural de equus asinus por leishmania brasiliensis - Bahia, Brasil. Mem.Inst. Oswaldo Cruz. 81:237-238, 1986 (b).

VEXENAT, J.A., BARRETO, A.C., CUBA, C.A & MARSDEN, P.D.- Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica do estado da Bahia. III. Fauna flebotômica. Mem.Inst. Oswaldo Cruz. 81:293-301,1986(a).

VIANNA, G. – Com. A sessão de 24 de abril de 1912 da sociedade Brasileira de Dermatologia. Bol. Soc. Brasil. Dermat. 1:36-38, 1912.

VIANNA, G. – Sobre tratamento da leishmaniose tegumentar. Annaes Paulistas de Medicina e cirurgia. 11:167-169,1914.

VIANNA, G. – Sobre uma nova espécie de leishmania (nota preliminar). Brasil Med.25:411,1911.

VIGLIANESI, A, DI MAURO, D, PETRILLO, G, 2011. Multidetector computed tomography aspects of tracheal mucosal leishmaniasis localization. Jpn J Radiol, 29 (1): 59-62.

VILLELA, F. – Dados estatísticos sobre a leishmaniose das mucosas em Araçatuba, São Paulo. Folha Med., Rio de Janeiro 20:243-244,1939.

WALTON, C.B. CHINAL, L.V.& EGUIA, O.E. – Onset of spundia after many years of Occult infection with leishmania braziliensis. An. J. Trop. Med. Hug. 22:696-698,1973.

WEIGLE, K.A. VALDERRAMA, L. SANTRICH, C. & SARAVIA, N.G. – Recurrences of tegumentary leishmaniasis. Lancet: 557-558, 1985.

WEINRAUCH, L.& EL-ON, J. – Currente therapy of cutaneous leishmaniasis. *Inst. J. Dermatol.* 26:567-568, 1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 1984. *The Leishmaniasis*. World Health Organization.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 1990. *Control of Leishmaniasis: report of a WHO Expert Committee*. World Health Organization, Geneva, p. 1-158.

ZAJTCHUK, ET. AL. – Mucosal leishmaniasis In Brasil, *Laryngoscope*, 99(9):925-939, 1989.

10. ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO DE ESTUDO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA) – FORMA MUCOSA E CUTÂNEO – MUCOSA

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Reg: _____ Data: ____/____/____

Filiação: _____

e _____

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

Profissão atual: _____

Profissões anteriores: _____

Estado civil: _____

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Residência atual: _____

Município: _____ Estado: _____ País: _____

Outras residências ou incursões em áreas endêmicas: _____

2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS:

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

() Sim () Não

Idade, sexo, parentesco e período: _____

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

() Sim () Não

Espécie, localização das lesões e período:

3. DADOS CLÍNICOS:

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

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

3.3) Primeira apresentação da LTA: Sim Não

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

3.4) Forma Mucosa ativa:

3.4.1) Classificação clínica:

A) Cutâneo – mucosa:

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

B) Mucosa isolada

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

A) Exame das cavidades nasais:

A1) Localização e aspecto das lesões das cavidades nasais:

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

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 – 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

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:

- | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Lábio superior | <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"/> Lábio inferior | <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"/> Bochecha 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"/> Bochecha 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"/> Gengiva superior | <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"/> Gengiva inferior | <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"/> Palato mole | <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"/> Palato duro | <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"/> Pilares direitos | <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"/> Pilares esquerdos | <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 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 |

- Assoalho da boca 1 2 3 4 5 6 7 8
 Mesofaringe (orofaringe) 1 2 3 4 5 6 7 8
 Úvula 1 2 3 4 5 6 7 8

Aspecto das lesões:

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

C2) Estagiamento clínico:

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

C3) Número de estruturas lesadas:

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

C4) Sequelas:

Estruturas destruídas da orofaringe:

Total: () Sim () Não

Localização e descrição: _____

Parcial: Sim Não

Localização e descrição: _____

3.5) Forma Linfática:

3.5.1) Localização:

- Vasos linfáticos
 Nódulos linfáticos
 Sistêmica e/ou generalizada

Regiões: _____

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

- Nodular Ulcerada Linfangite

3.5.3) Número de lesões linfáticas:

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

3.5.4) Número de cicatrizes:

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

3.5.5) 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: _____

4) EXAMES LABORATORIAIS (PRÉ – TRATAMENTO):

4.1) Reações intradérmicas:

4.1.1) IDR: _____ mm Positivo Negativo

Fraco reator Médio reator Forte reator

4.1.2) PPD: _____ mm Positivo Negativo

Fraco reator Médio reator Forte reator

4.2) Sorologias:

4.2.1) Leishmaniose:

IFI: Positivo Negativo Título: _____

ELISA: Positivo Negativo

4.2.2) Lues: Positivo Negativo

4.2.3) Toxoplasmose: Positivo Negativo

4.2.4) Fungo:

Paracoco: Positivo Negativo

Candida: Positivo Negativo

Aspergilose: Positivo Negativo

Histoplasmose: Positivo Negativo

Esporotricose: Positivo Negativo

4.3) Exames de imagem:

4.3.1) RX tórax: Normal Alterado

Alterações: _____

4.3.2) RX seios paranasais: Normal Alterado

Alterações: _____

4.4) Exames para demonstração de *Leishmania*:

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

Lesão ativa Cicatriz

Localização da lesão biopsiada de cavidades nasais: _____

A) Imprint – amastigota: Presente Ausente Não realizado

B) Histopatologia:

B1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: Presente Ausente Não realizada

- PCR : Positivo Negativo Não realizada

- Peroxidase Positivo Negativo Não realizada

B2) Inespecíficos:

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

Microscopia:

- () Processo inflamatório crônico granulomatoso
 () Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico
 () Processo inflamatório crônico misto
 () Outros – especificar: _____

C) Cultura do tecido lesado de cavidades nasais:

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

- D) Identificação 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 realizadaC2) Material aspirado: Positiva Negativa Contaminada Não realizadaD) 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: _____

ANEXO 2**TERMO DE COMPRIMISSO E RESPONSABILIDADE**

Eu, _____,
coordenador (a) do projeto de pesquisa intitulado
“_____”.

Comprometo 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, ____ de _____ de _____.

(assinatura)

ANEXO 3**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 21045-900

TELEFONES: (0xx21) 2598-4260/2598-4263/2598-4266/2290-1943 - FAX (0xx21)2590-9988

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.

¹ 1ª via: Prontuário Médico

2ª via: Paciente

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 rigorosamente as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico todas 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 o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Fátima Conceição-Silva ou Dra. Mariza Salgueiro 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. Seus animais com suspeita de LTA poderão ser atendidos gratuitamente pela médica veterinária Dra. Tânia Maria Pacheco Schubach no Serviço de Zoonoses do IPEC.

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 da lesão de pele, de mucosa ou de "íngua" para realização de exames tanto para diagnóstico (aspecto microscópico do tecido doente 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); 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 testemunha²:

Data

Nome testemunha²:

Data

² 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.