

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ESPECIALIZADA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL E NUTRIÇÃO

ELMER ALEJANDRO LLANOS CUENTAS

ESTUDO CLÍNICO EVOLUTIVO DA LEISHMANIOSE EM ÁREA ENDÊMICA DE LEISHMANIA BRAZILIENSIS BRAZILIENSIS, TRÊS BRÇOS, BAHIA

Tese de Mestrado para o Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical.

Orientador: Philip D. Marsden

Este trabalho foi realizado com auxílio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, processo 403682/82, 403690/82; Ministério da Saúde (SUCAM); UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases e U.S. Public Health Service AI 16282-04, administrado pelo Department of International Medicine, Cornell Medical College.

BRASÍLIA, 1984

Este trabalho é dedicado

ao Professor Hugo Lumbreras C.

Instituto de Medicina Tropical "Alexandre Von
Humboldt". Universidade Cayetano Heredia Lima
Peru.

À meus pais, ALEJANDRO e GRACIELA, gratidão maior.

À Elsa, minha esposa, pelo carinho, incentivo e colaboração.

Ao Prof. Philip D. Marsden, amigo e orientador de todas as horas, pelo constante incentivo, pelo exemplo como pesquisador e pela confiança que nos tem distinguido.

ÍNDICE

1. AGRADECIMENTOS	
2. INTRODUÇÃO	01
3. MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1 Considerações gerais	17
3.2 Descrição da área de estudo	18
3.3 População de estudo	21
3.4 Inquérito clínico	22
3.5 Estudo clínico	23
3.5.1 Critérios de inclusão	
3.5.2 Dados do prontuário clínico	
3.5.3 Acompanhamento	
3.6 Procedimentos diagnósticos	24
3.6.1 Estudos imunodiagnósticos	24
3.6.1.1 Teste de intradermoreação de Monte negro (IDRM)	
3.6.1.2 Testes de imunofluorescência indireta (IFI)	
3.6.2 Estudos parasitológicos	26
3.6.2.1 Esfregaço do material obtido por biópsia	
3.6.2.2 Inoculação em hamster	
3.6.2.3 Estudo histológico	
3.6.2.4 Cultura em meios artificiais	
3.7 Caracterização e identificação das cepas	30
3.8 Terapêutica	31
3.8.1 Lampit	
3.8.2 Allopurinol	
3.8.3 Glucantime mais Lampit	
3.8.4 Glucantime	
3.8.5 Glucantime mais crioterapia	

3.9 Critérios de cura	33
3.9.1 Forma cutânea	
3.9.2 Forma mucosa	
3.10 Tratamento dos dados	34
4. RESULTADOS	37
4.1 Casuística	37
4.2 Avaliação dos procedimentos diagnósticos	38
4.2.1 Forma cutânea	
A. Testes parasitológicos	38
B. Testes imunodiagnósticos	42
B.1 Intradermoreação de Montenegro	
B.2 Sorologia	
4.2.2 Forma mucosa	43
A. Testes parasitológicos	43
B. Testes imunodiagnósticos	46
B.1 Intradermoreação de Montenegro	
B.2 Sorologia	
4.3 Caracterização das cepas isoladas de pacientes com leishmaniose tegumentar em Três Braços	48
4.4 Características clínicas da forma cutânea	51
4.5 Características clínicas da forma mucosa	56
4.6 Análise da lesão primária	65
4.6.1 Possíveis fatores de risco dependentes da lesão primária	
4.7 Evolução da doença	71
4.7.1 Forma cutânea	71
A. Comportamento clínico	71
A.1 Tempo de cicatrização	
A.2 Falha terapêutica	
B. Comportamento da intradermoreação de Montenegro	79

B.1 Pacientes com IDRМ inicial negativa	
B.2 Pacientes com IDRМ inicial positiva	
C. Comportamento da sorologia	81
4.7.2 Forma mucosa	86
A. Comportamento clínico	86
A.1 Tempo de cicatrização	
A.2 Falha terapêutica	
A.3 Complicações e sequelas	
B. Comportamento da intradermoreação de Montenegro	91
B.1 Pacientes com IDRМ inicial negativa	
B.2 Pacientes com IDRМ inicial positiva	
C. Comportamento da sorologia	92
5. DISCUSSÃO	96
6. RESUMO	129
7. SUMMARY	133
8. CONCLUSÃO	137
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138
10. ANEXOS	

1. AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Aluizio Prata, Coordenador e orientador do Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da UnB, por criar e manter as condições de trabalho e de estudo desta Instituição e pela sua constante preocupação em nossa formação.
- À Profa. Vanize Macêdo, mestre no sentido mais completo da palavra, pela sua ajuda sempre incondicional.
- Ao Prof. César Cuba, amigo, orientador e mestre, pela ajuda incondicional, pelo carinho por nossa Pátria.
- Ao Prof. Air Colombo Barretto, pelo estímulo e pelas facilidades criadas para a realização deste trabalho.
- Aos professores que listamos abaixo, pelas críticas e pela ajuda na correção e redação desta Tese:
Prof. Air Colombo Barretto, Prof. Albino V. Magalhães, Profa. Vanize Macêdo, Prof. César Cuba, Profa. Lucy Vianna, Prof. João Barberino, Dr. Rômulo Sabóia e Prof. Reynaldo Dietze.
- Aos Srs. Ednaldo Lima do Lago, Luiz Colombo Barretto e Mario Abreu, membros da SUCAM, pela ajuda inestimável no trabalho de campo.
- Aos pesquisadores que relacionamos abaixo:
Prof. Albino V. Magalhães e Dr. Denis S. Ridley pelos estudos histopatológicos; Prof. Euclides A. do Castilho da Universidade de São Paulo e Drs.

Miguel Campos e Jorge Guerra do Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Lima(Peru) pelas críticas, sugestões e colaboração na análise estatística. Aos seguintes Colegas que ajudaram com a caracterização das cepas: Prof. C.Cuba, Prof. I. Roitman, Matilde de Sá, Dr. M.A. Miles, Diane McMahon Pratt, Diana Wirth, Dr. Barker.

- Aos Drs. E.Almeida, T.Jones, W. Johnson, S. Reed, R.Badaró, B. Cerf, D. Torre, Dra. Raymunda Sampaio Dra. Rosicler Rocha, Dra. Gladys Campbell e Erika Wolf, pela colaboração no presente trabalho.
- Ao Sr. Paulo Bezerra, pela documentação fotográfica.
- Ao Sr. A.C. de Carvalho, pelo trabalho datilográfico.
- Aos técnicos de Laboratório de Parasitologia da UnB, Ana de Cássia, Alesandre, Lourdes e Temízio pelos exames parasitológicos e sorológicos.
- Aos colegas do mestrado, pelo companheirismo e amizade demonstrados durante todo o curso.
- Aos médicos e funcionários do Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Lima(Peru) e do Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da UnB, pela ajuda constante durante estes anos.
- Aos estudantes de medicina da UnB e da Cornell University, que trabalharam conosco em Três Braços, pela ajuda no controle dos pacientes.
- Aos pacientes de Três Braços, que permitiram a realização deste trabalho.
- Finalmente agradeço às instituições que ajudaram com financiamento deste estudo.

2. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é um grande problema de saúde pública (04) devido a um número crescente e elevado de casos, que atinge de preferência grupos de baixa condição sócio-econômica. Um número significativo de pacientes desenvolvem lesões nas mucosas, com obvias conseqüências econômicas, psicológicas e terapêuticas (04). A importância clínica e epidemiológica da enfermidade varia de país a país (30).

A leishmaniose é uma das seis doenças selecionadas pela Organização Mundial da Saúde, no Programa Especial sobre Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais.

Esta patologia estende-se desde o México até o norte da Argentina. Sua incidência é alta em certos países, em particular: Brasil, Peru, Bolívia, Venezuela e, baixa na América Central, Colômbia, Equador, Guianas, Paraguai e Argentina. Também já foram relatados dois casos de leishmaniose cutânea, autóctones, no Texas (USA) (113). Dessa maneira, na América, até o momento, somente o Chile, Uruguai e, no Canadá, ainda, não se têm casos registrados (91).

Há inequívocas evidências demonstrando que a leishmaniose existente no continente americano é autóctone. Existem "huacos" (vasos de cerâmica) construídos por índios peruanos, em épocas pré-colombianas (período pré-inca) que mostram lesões semelhantes a leishmaniose cutânea andina "Uta" e que foram encontrados em regiões próximas aos focos de "Uta" (132). O comprometimento cutâneo-mucoso foi relatado em 1586 por

Fray Rodrigo de Loayza (66); referiu-se a uma doença destrutiva, que afetou a cavidade nasal e, gradualmente causou a morte, nos vales quentes dos Andes (região trandina). Atingiu, em especial, aqueles que não foram oriundos da região. Este relato ocorreu apenas 53 anos depois da chegada dos espanhóis ao Peru, o que tornou improvável que se trate de outra doença, como hanseníase ou sífilis, trazidas pelos conquistadores.

Segundo Rabello (99), a leishmaniose existiu no Brasil há muitos anos. Pesquisado a sua história referiu-se a três períodos, (1) o período das origens imprecisas, ou seja, baseado em referências mais ou menos vagas, (2) o período dos estudos baianos, que foi desde a verificação clínica do Botão de Oriente em 1895 até 1909, quando Lindenberg conseguiu demonstrar parasitos em uma lesão cutânea, identificando-os como sendo Leishmania tropica e, (3) o terceiro período, se iniciando-se em 1910, com a verificação do parasito em lesões mucosas, por Bueno e Miranda. Seguiram-se imediatamente outras contribuições de cientistas brasileiros e sulamericanos. Entre eles, Gaspar Vianna (124) que descreveu o agente etiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), Escomel (42) e Vélez (123) no Peru, Migone (83) no Paraguai, Nieva e Barbosa (85) na Argentina.

Dois fatos contribuíram para a grande importância que teve a enfermidade na primeira metade do século XX. O primeiro foi a manifestação epidêmica da doença a partir de 1907, com as grandes derrubadas de mata. Inicialmente para a construção de ferrovias como as estradas de Ferro Noroeste em São Paulo, e a de Vitória

Minas e, posteriormente, a implantação de fazendas e povoados em especial nas regiões denominadas Noroeste (89) e Alta Sorocabana (09).

O segundo fator foi a influência das descobertas européias, no início do século, tais como a do agente etiológico do Calazar indiano, por Leishman e Donovan em 1903 e, no mesmo a descrição de Wright da *Leishmania tropica*, responsável pelo Botão do Oriente.

O grande número de estudos conduzidos em diferentes regiões do Brasil e da América Latina, revelou que a doença adota características peculiares em vários lugares. Foi também conhecida desde o início a grande variabilidade do quadro clínico dessa patologia, seja na forma cutânea ou na mucosa, apresentando graves e extensas lesões em alguns pacientes, ao lado de outros com lesões benignas ou quase nulas (101).

Nesse tempo, a leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) foi sinônimo de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) o que refletiu o pensamento da época. Os cientistas explicaram as diferenças no comportamento da doença unicamente dependentes do hospedeiro humano.

A LCM foi descrita sob os mais diversos critérios. Inicialmente foi classificada de acordo com os aspectos clínicos e dermatológicos em forma cutânea, subcutânea e mucosa (99).

Na década de quarenta, admitiram os estudiosos três espécies do gênero *leishmania* como parasitas do homem: (a) *L.donovani* (Laveran e Mesnil, 1903), agente da leishmaniose visceral, (b) *L.tropica* (Wright, 1903), agente do Botão de Oriente, e (c) *L.braziliensis*

(Gaspar Vianna, 1911), agente Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA); alguns cientistas sô reconheceram as duas primeiras espécies.

Foram infrutíferas as tentativas para diferenciar as espécies baseadas em estudos morfológicos, comportamento em culturas em meios artificiais e na infectividade em animais de laboratório (89).

Na década de cinquenta, sendo cada vez mais evidentes as variações no comportamento clínico da LTA, vários pesquisadores admitiram a existência de subespécies, acompanhando as diversas regiões geográficas. Contudo a primeira tentativa para o reconhecimento de duas subespécies foi realizada por Vélez, em 1913 (123), no Peru, pretendendo diferenciar "Uta" de "Espúndia".

Floch e Sureau em 1952 (43) em uma revisão sobre leishmaniose tegumentar ("plan-bois") na Guyana Francesa, chamaram à atenção que, a enfermidade foi pouco destrutiva e, raramente invadiu a mucosa. Encontraram relativa semelhança com a "Uta" do Peru e notável diferença com a leishmaniose cutâneo-mucosa do Brasil. Sugeriram estes Autores a possibilidade de existência de duas raças de parasitos que poderiam constituir duas espécies.

Um ano depois, Biagi (15), propôs uma nova subespécie, L.tropica mexicana, como o agente etiológico da Leishmaniose Tegumentar Mexicana ("ulcera de los chicleros"). O Autor considerou que na América existem três tipos de leishmaniose tegumentares: (1) mexicana, (2) muco-cutânea clássica do Brasil e países vizinhos e (3) doença pouco destrutiva, com baixa porcenta-

gem de lesões nas mucosas que se distribuiu desde o Peru até as Guianas, incluindo o Panamá e a Costa Rica.

Em 1954 Floch (44) propôs a L.tropica guyanensis como nova subespécie da leishmaniose tegumentar na Guyana e América Central. Ele considerou que o agente etiológico da LTA foi a L.tropica, com três subespécies: (1) L.t.braziliensis, agente das leishmaniose do Brasil, (2) L.t.guyanensis, agente da leishmaniose no Peru, Guyana Francesa e América Central, e (3) L.t.mexicana, agente da leishmaniose no México. O Autor salientou que além do comportamento clínico diferente, existia também diferença no vetor que transmitiu a doença.

Pifano, em 1960 (95), admitiu que a L.braziliensis (Vianna, 1911) representou um complexo de espécies, baseado nas diferenças clínicas da doença nos países da área tropical, e complementada com as pesquisas parasitológicas, sorológicas e, em patologia experimental.

Pessoa em 1961 (89), propôs uma nova classificação, baseado em que a epidemiologia e as características clínicas variaram nas diversas regiões geográficas. Na LTA, considerou as seguintes subespécies: (a) Leishmaniose cutâneo-mucosas ou "espúndia": L.b.braziliensis (Vianna, 1911), (b) Leishmaniose tegumentar das serras do Peru ou "Uta": L.b.peruviana (Vélez, 1913), (c) Leishmaniose tegumentar da parte norte da América do Sul e da América Central "pian-bois": L.b.guyanensis (Floch, 1954), (d) Leishmaniose tegumentar mexicana ou "ulcera de los chicleros": L.b.mexicana (Biaggi, 1953) e, (e) Leishmaniose tegumentar difusa: L.b.pifano (Medina e Romero, 1957).

Lainson & Shaw, em 1972 (63), relataram uma nova espécie, L.mexicana amazonensis e enfatizaram a necessidade de reclassificação das leishmanias do Novo Mundo. Eles as dividiram em dois grandes grupos, o Complexo mexicana e, o Complexo braziliensis, fundamentados em critérios clínico-epidemiológicos (reservatórios animais, vetores, área geográfica) e biológicas (comportamento nos meios de cultura artificiais e no hamster). Com o aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas técnicas bioquímicas, morfológicas, imunológicas e biológicas, estes Autores, além de outros pesquisadores, confirmaram esta classificação (64, 67, 139, 93).

Atualmente, os principais caracteres para a classificação e identificação dos membros do gênero leishmania baseiam-se em: (110).

1. Morfologia:
 - 1.1 Microscopia óptica
 - 1.2 Microscopia eletrônica
2. Comportamento em:
 - 2.1 Hospedeiros vertebrados
 - 2.2 Hospedeiros invertebrados
 - 2.3 Meios de cultura
3. Resposta imunológica:
 - 3.1 Anticorpos séricos
 - 3.2 Anticorpos ligados a células
 - 3.3 Imunidade
4. Bioquímica
 - 4.1 Densidade de flutuação de N-DNA* e K-DNA*

4.2 Hibridização de DNA-RNA

4.3 Análise de produtos de enzimas de restrição

4.4 Mobilidade eletroferética de iso-enzimas.

Recentemente, tem-se reconhecido que o gênero *Leishmania* é complexo e a nomenclatura baseada na distribuição geográfica, no hospedeiro, ou as diferenças clínico-patológicas são de limitado valor (107). E por este motivo é importante a classificação baseada em espécies e subespécies.

Das leishmanias patogênicas ao homem nas Américas, a mais importante é a subespécie L.b.braziliensis, que além de ser responsável pela forma mais destrutiva das leishmanioses cutâneas, compromete também as mucosas, o que determina não somente o aumento da morbidade, como também causa a morte do paciente.

Sua distribuição parece ser a mais ampla, desde a América Central (138), Colômbia, Equador, Amazônia peruana, Brasil, Bolívia, Paraguai, até o norte da Argentina (139). No Brasil, encontra-se praticamente em todos os Estados (90), e a caracterização das espécies e subespécies está se processando em várias regiões como, Serra dos Carajás, sul do estado do Pará, Ceará, Bahia, Rio de Janeiro, São Paulo, Goiás e Amazonas.

A coexistência de mais de uma subespécie de leishmania foi demonstrada em diferentes áreas: na Costa Rica: L.b.panamensis e L.b.braziliensis (138); no Brasil, no Vale do Rio Doce (Minas Gerais) coexistem

leishmanias dos Complexos mexicana e braziliensis (80), de forma similar na Serra de Carajás (139) e, no estado do Amazonas (62).

Não existe descrições específicas da L.braziliensis braziliensis, porém sempre foi aceito que esta subespécie era sinônima de LCM. O quadro clínico clássico da LCM (90,75) tem sido constituído pela presença de uma ou poucas úlceras grandes as quais curam lentamente e, estão frequentemente, associadas ao comprometimento das mucosas. As lesões iniciais geralmente são assintomáticas, apresentam forma papular, e podem estar associadas a adenite satélite. Ao exame parasitológico, observaram-se numerosos parasitos em ambas localizações. Depois, a lesão adota formas papulopustulosas, e/ou impetiginóide, e/ou ectimatóide, até atingir o aspecto da úlcera característica. A necrose compromete inicialmente a epiderme e, posteriormente, o derma. A lesão cresce rapidamente, atingindo tamanhos variáveis às vezes ultrapassando 10cm de diâmetro (88). As úlceras apresentam bordas bem nítidas, salientes, às vezes com bordas elevadas intensamente infiltradas; outras vezes as margens são irregulares, úmidas e violáceas. O exsudato é seroso podendo ser também purulento. O fundo da lesão é vermelho com granulações grosseiras que sangram facilmente.

As lesões não ulcerosas são menos frequentes (99,90), podem ser nodulares ou vegetantes, sendo a variedade verrucosa a mais comum e é esta que, segundo as diversas regiões, recebem denominações diferentes: "pé musgoso", "pé vegetante", "pé verrucoso" (20). Devido a estas características é preciso fazer o diagnós-

tico diferencial com outras doenças como blastomicose, cromoblastomicose, esporotricose, tuberculose, furunculose, hanseníase, úlcera tropical, úlcera varicosa (75, 21).

Foram também descritas formas subcutâneas, faceis de serem confundidas com conglomerados ganglionares (20); as linfangites não são raras (84) indiferenciáveis daquelas produzidas por bactérias e, em muitos casos, assemelham-se a esporotricose.

As lesões se localizam nas partes descobertas do corpo, em especial nos membros inferiores. Pessoa e Barretto(90), em São Paulo, encontraram 49% das lesões localizadas nos membros inferiores, 28,5% no tronco e membros superiores e, 22% na cabeça. Outros Autores mostraram resultados similares (18,115).

A lesão única tem sido mais frequente, e os pacientes de lesões múltiplas por outro lado foram observados em menor número. Vários Autores descreveram um número excessivamente grande de lesões catalogados por Pessoa como leishmaniose generalizada. Nesses doentes, as lesões aparecem de forma abrupta e o parasito pode ser demonstrado com frequência (40,84,100). É provável que estas lesões representem disseminação hematogênica do parasito.

Não obstante as características clínicas anteriormente mencionadas, é difícil a diferenciação das lesões cutâneas produzidas pelas diferentes espécies e, em muitas ocasiões, até mesmo impossível (89). A principal característica para diferenciar clinicamente as lesões é o comprometimento mucoso. Porém esta locali

zação não é exclusiva da L.b.braziliensis. A "Uta", em casos severos, pode comprometer as mucosas, por continuidade (132) e, na África, na Etiópia e no Sudão, onde a leishmaniose cutânea e visceral são amplamente distribuídas (01), esporadicamente é encontrada a leishmaniose mucosa (58, 01).

Não é ainda conhecida a frequência com que as mucosas são atingidas quando o parasito é L.b.braziliensis. Os dados da literatura são extremamente variáveis 10% (99), até 80% (88). Todos estes estudos foram realizados em hospitais, o que obviamente concentrou os pacientes com formas mucosas. Barretto e col. (11), no estudo clínico-epidemiológico inicial da área endêmica de Três Braços (BA), encontraram 33% dos pacientes apresentando lesões mucosas fato provavelmente explicado pela concentração destes doentes nessa área.

Classicamente aceita-se que o comprometimento mucoso é secundário às lesões cutâneas (lesão primária) (23, 83, 40, 59, 125). O tempo em que se manifestam as lesões é muito variável e os Autores geralmente referem-no em "meses a anos" (76).

Existem algumas evidências de que a localização das leishmânias nas mucosas ocorre precocemente. Vilella (125) estudou sete pacientes com lesões cutâneas recentes, entre três a seis meses e, em quatro deles, demonstrou o parasito no esfregaço do material obtido após curetagem da mucosa do septo nasal. Nenhum tinha evidência de lesão prévia ao exame. Pessoa (90), acreditou ser este achado fugaz e transitório. Vilella, em 1939 (125), em 106 casos examinados em Araçatuba, mostrou que o tempo decorrido entre a lesão primária na

pele e, o aparecimento da lesão na mucosa foi menor que dois anos em 49% dos casos; de dois a cinco anos em 18% e, mais de cinco anos em 30% dos deles. Walton e col. (131) demonstraram que este tempo pôde ser até de 24 anos e, Sampaio e col. (109) registraram um tempo de até 54 anos.

A maneira como são invadidas as mucosas, ainda não esta clara. Aceita-se que seja por metástase e, menos frequentemente, por continuidade (59, 125, 73).

Os estudos histopatológicos de Klotz e Lindenberg (59) sugeriram que as lesões nas mucosas começaram nas camadas profundas e só depois atingiram a superfície; estes estudos também foram confirmados por Vilella (125). As lesões iniciais, geralmente localizaram-se no terço inferior do septo nasal e nos cornetos inferiores (101, 125) com infiltração e hiperemia discreta. Segundo Buss (20) e Rezende (101) na leishmaniose as lesões das mucosas quase sempre tem forte infiltração nos tecidos com tendência à ulceração, porém sem propensão a invadir em profundidade, como aconteceu nas formas cutâneas. Com a progressão da doença, a úlcera tornou-se granulomatosa, estendendo-se a toda a cavidade nasal; em algumas ocasiões, estas lesões são exuberantes, hipertróficas, lobuladas, chegando a formar verdadeiros pólipos. A perfuração do septo nasal, em geral, esteve relacionada ao tempo de doença, Pessoa (90) verificou que os doentes em que a duração das lesões foi menor que um ano, somente 4,5% apresentaram perfuração. No entanto, aqueles em que o tempo foi maior, 42% tinha o septo perfurado.

As lesões mais tardias incluíram deformação do nariz pelo aumento de volume e/ou por falta de apoio interno ("nariz de tapir") e as formas destrutivas ou mutilantes (59). Em alguns pacientes, por causas não conhecidas, as lesões do nariz progridem e invadem por continuidade a rinofaringe, palato mole, úvula, pilares, amídalas, laringe, traquéia e mais raramente a língua (59, 90).

A lesão nasal aparece como sede usual de todos os casos exceto naqueles com lesão primitiva na laringe (90). Barbosa (09) resumizou a grande casuística da Santa Casa de Misericórdia em São Paulo, e relatou que 70% dos pacientes apresentaram localização única, geralmente nasal, e 30% localizações múltiplas. Também foram descritas localizações infrequentes tais como palpébras (28), genitais, seja no pênis ou períneo feminino (132, 90). É provável que esta localização represente inoculação primária e não metástase.

Ainda não foram esclarecidos quais os fatores de risco para o comprometimento das mucosas. Pouco se conhece a respeito. Rezende 1935, mencionou que com a generalização das lesões, não significa a ocorrência de uma lesão seguramente mucosa, porém quanto mais numerosas elas são, mais probabilidades existirão de um comprometimento. Pessoa (88) refere que as lesões são mais graves com a cronicidade, e o comprometimento das mucosas é significativamente maior com mais de um ano de doença cutânea.

Os dados sobre a evolução da doença são controvertidos. Alguns Autores referem que as curas espontâneas das lesões cutâneas ocorrem em um número apre

ciável de casos (20), outros como Pessoa e col. (88) encontraram unicamente 7% de cura espontânea em 102 pacientes estudados, retrospectivamente. Além disso referiram que 90% dos pacientes com lesões cutâneas que cicatrizaram espontaneamente, apresentam mais cedo ou mais tarde, lesões na mucosa nasal.

Em se tratando da evolução da forma mucosa existe o consenso de que o curso é lento, tórpido e insidioso e, nunca cura espontaneamente.

As principais complicações das lesões cutâneas são as infecções, sejam bacterianas, fusoespirilares, miíases embora não existam estudos específicos a respeito.

Em lesões orais e faríngeas podem existir a sialorreia e a dificuldade na deglutição. Em lesões mais severas e avançadas provavelmente há comprometimento da traquéia, ocorrendo obstrução respiratória seja por tecido granulomatoso ou retração dos tecidos pela cicatrização; estes fatores representam o evento final dos que morrem.

Quando a doença lesa somente a pele a única sequela é a cicatriz característica. Nas lesões cutâneas extensas podem ocorrer severas retrações.

As sequelas das lesões nas mucosas dependem da extensão da doença. Nos casos severos pode ocasionar deformação do nariz, mutilações, podendo-se estender às estruturas adjacentes da face. Também a cicatrização da faringe, palato e úvula pode causar deformações e retrações que perturbem a deglutição ou respiração. O comprometimento, laríngeo, geralmente deixa se-

que as graus variáveis de disfonia (90).

Nas Américas são poucos os estudos clínicos-epidemiológicos de tipo longitudinal em áreas endêmicas sobre L.T.A.. Existem numerosas publicações de surtos epidêmicos tanto urbanos como rurais, porém são estudos seccionais e, em grande maioria, o parasito não foi isolado.

Na Bolívia De Mynck e col (37) realizaram estudos, na província de Ichilo, Departamento de Santa Cruz, entre 1976 a 1978, onde existe um número elevado de doentes com lesões nas mucosas. O parasito não foi caracterizado.

No Brasil, Pessoa, Pestana e Barretto foram os primeiros a realizar estudos em áreas rurais. Infelizmente a maioria destes foram do tipo transversal.

Atualmente, estudos de campo vêm sendo realizados por Mayrink e col (80) em Minas Gerais e, Marzochi e col (78) no Rio de Janeiro.

A região do Vale do Rio Doce (MG) é uma área complexa e cuja epidemiologia não está clara, coexistem leishmaniose visceral e tegumentar. Neste último grupo isolaram-se leishmânias do Complexo mexicana e do Complexo braziliensis (80). No Rio de Janeiro realizaram estudos na área endêmica de Jacarepaguã onde as cepas isoladas do homem e do cão, caracterizadas por isoenzimas, foram L.braziliensis braziliensis (78).

Recentemente Teixeira e col. (119) iniciaram o estudo de uma área endêmica, no município de Una, ao sul da Bahia.

Não obstante as inúmeras publicações sobre LTA, é difícil sua interpretação como consequência de: (1) falta de caracterização do parasita nas diversas regiões; como existe superposição das áreas de influência das diferentes espécies portanto é arriscado assumir que as características clínico evolutivas descritas pela LCM correspondam certamente às produzidas pela L.braziliensis braziliensis, (2) A maior parte da informação sobre LTA e em especial de LCM é resultado de estudos hospitalares, que se caracterizam por ser altamente seletivos, já que concentram os casos graves e não mostram o aspecto real da doença.

Os novos conhecimentos na taxonomia das leishmânias permitem a oportunidade de realizar estudos longitudinais em áreas endêmicas de cada uma das espécies e a determinação das características reais delas.

A área de Três Braços utilizada neste trabalho apresenta singulares características que a tornam quase ideal para o estudo de LCM: (1) o parasita em Três Braços está solidamente caracterizado como L.b.braziliensis, (2) na área até o momento não foram diagnosticadas outras doenças produzidas por tripanosomatídeos, (3) a migração é baixa, (4) há sete anos existe um estudo clínico-epidemiológico de tipo longitudinal com minucioso controle.

Em três Braços realizam-se também outros estudos epidemiológicos para determinar a prevalência e incidência da doença, determinação de vetores e reservatórios do parasito, além de estudos imunológicos e histopatológicos.

Em vista destas considerações o objetivo

desta tese é avaliar as características clínicas da leishmaniose causada por L.b.braziliensis, em uma área endêmica, e analisar a evolução da doença.

3.0 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Há mais de 40 anos, a Leishmaniose Tegumentar Americana já era conhecida na região de Três Braços. A SUCAM (Superintendência de Campanhas) mantinha um técnico em Três Braços que administrava tratamento com Glucantime aos portadores de lesões, com sucesso relativo. Nessa época, o Professor Air Colombo Barreto iniciou os primeiros trabalhos na área, coletando animais suspeitos de serem reservatórios (principalmente roedores) do parasito, e transportando os casos humanos graves para o hospital Edgard Santos em Salvador - BA.

Em 1976, um grupo de pesquisadores da Universidade de Brasília, com a cooperação do Ministério da Saúde através da Superintendência de Campanhas (SUCAM) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), iniciou na área o estudo epidemiológico de tipo longitudinal. As condições iniciais de trabalho eram precárias, somando-se à pouca colaboração dos pacientes e a falta de drogas específicas para o tratamento. O receio de submeter-se aos exames complementares, o cepticismo de melhora daqueles doentes que se consideravam incuráveis, as idéias sobre a doença e o tratamento traziam-se na falta de interesse dos pacientes em voltar aos controles e na recusa em submeter-se ao tratamento regular.

Diante da falta de antimonial pentavalente, ao início do estudo, utilizaram outros esquemas terapêuticos alternativos, tais como Lampit. Posteriormente, houve melhora da infraestrutura da área, a SUCAM forneceu

regularmente o Glucantime e a comunidade foi reconhecendo o valor do programa, em especial ao observar cura dos doentes, sobretudo daqueles que eram considerados incuráveis.

3.2 DESCRIÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

A área de Três Braços encontra-se situada na confluência de duas microregiões: Jequié (municípios de Cravolândia e Ubaira) e Cacaueira (municípios de Wenceslau Guimarães e Teolândia), Estado da Bahia, Brasil (Fig. 01).

Essa área caracteriza-se fisicamente pelas rochas cristalinas e sedimentares do terciário, e corresponde a uma região das mais acidentadas do sudeste baiano, com altitude variando entre 600 a 900 mts.

O clima é de tipo tropical úmido, com temperatura que variam entre 18°C e 24°C, podendo alcançar 37°C nos meses quentes e 16°C nos meses frios. Os totais pluviométricos são elevados durante o ano todo, em especial os meses de maio a agosto e outubro a dezembro.

A vegetação da área é a floresta tropical atlântica, com extensas zonas desmatadas, existindo ainda restingas de mata primária.

O município de Cravolândia apresenta algumas características diferentes, aliás a parte que se encontra no estudo tem características similares as descritas anteriormente. Com a extensão da área de influência aos municípios de Jequiçá, Mutuípe (microregião Je

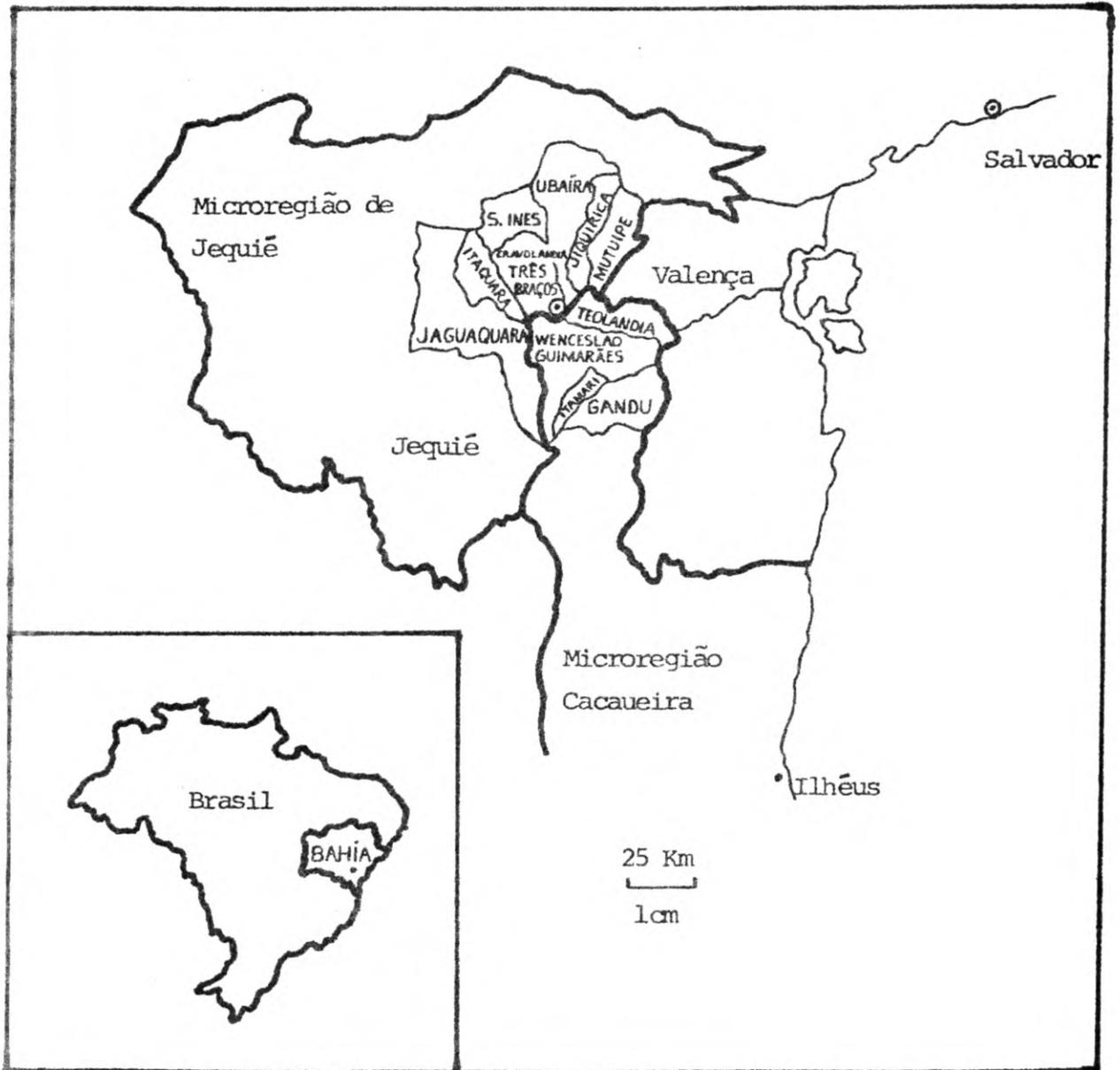


FIG. 1 LOCALIZAÇÃO DA ÁREA ENDÊMICA DE LEISHMANIOSE CUTÂNEO - MUCOSA NO ESTADO DE BAHIA, BRASIL.

quiê), Gandú e Itamari (microregião Cacaueira) a área de estudo propriamente dita situa-se entre as seguintes coordenadas geográficas: 13º a 14º.5 latitude sul e 39º a 39º.5 longitude oeste.

A agricultura é a principal atividade econômica dessa região, as lavouras são ocupadas pelas culturas de cacau (o principal produto), e em menor escala a mandioca para a fabricação de farinha, banana e as de subsistência (feijão, milho, tomate, frutas). A atividade primária está em expansão. A exploração da madeira continua nas matas ainda existentes.

Nas fazendas, as famílias moram em pequenas casas localizadas nas clareiras abertas na floresta. Elas são construídas de barro batido, rebocadas, com chão de terra e o teto de palha ou telha e em sua grande maioria sem instalações sanitárias.

Nos centros urbanos dos municípios existem escolas primárias, porém a frequência dos habitantes das zonas rurais é limitada. O número de analfabetos nessas áreas é elevado.

A atenção à saúde também está circunscrita aos centros urbanos. Nos agrupamentos rurais é eventual ou ausente.

A vila de Três Braços encontra-se aproximadamente, a 40km de Santa Inês, 350km de Salvador e 1600 km de Brasília. A área é cortada por várias estradas, todas de terra e existe conexões com a BR-101 e BR-116.

A migração na área de estudo é baixa, sen

do menor que 5% entre os pacientes admitidos ao programa de leishmaniose nos dois últimos anos. O deslocamento de indivíduos para as fazendas vizinhas é mais frequente.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O primeiro inquérito clínico-epidemiológico foi realizado entre os anos de 1976-1979, na vila de Três Braços e em 10 fazendas vizinhas: Santa Cruz, Piabanha I, Tezouras, Riachão da Gameleira, Ponto Novo (município de Cravolândia), Risada, Sobradinho (município de Ubaira), Nova Esperança I, Samambaia e Igarapé (município de W. Guimarães), mostrou uma população de 1040 pessoas (11).

O segundo inquérito clínico-epidemiológico que se encontra em andamento, iniciou-se em 1980, e ampliou a área de estudo. Compreende 15 fazendas, Piabanha I, Piabanha II, Santa Cruz, Água Branca, Cachoeira do Inferno (município de Cravolândia), Sobradinho, Risada, Juçara (município de Ubaira), Cocão, Piabanha, Samambaia, Igarapé, Nova Esperança II (município de W. Guimarães), Nova Esperança I, Baxinha (município Teolândia), as quais distam entre 2 a 38 km da vila de Três Braços a qual foi excluída, pois, como demonstraram Barreto e col (11), onde aparentemente já não ocorrem transmissões. O último recenseamento nesta área (UNB-Cornell) em 1982, mostrou uma população de 1820 habitantes.

O programa também dispensa atenção aos pacientes com leishmaniose procedentes de municípios vizinhos, observando-se nos últimos dois anos aumento cres

cente do número destes pacientes, estendendo a área de estudo pelo norte do município de Jequiриçá (fazendas Cova da Onça, Boquirão, Sítio do Aréio) pelo sudeste aos municípios de Itamari (fazendas Campo Verde, Boa Vista), e Gandú (Nova Ibiã), que distam do povoado de Três Braços entre 80 a 120 km respectivamente.

Somente 30% da população da área mora em centros urbanos (55).

3.4 INQUÉRITO CLÍNICO

Os pacientes foram incluídos no programa de leishmaniose mediante duas formas : o que vieram espontaneamente ao posto mantido na vila de Três Braços e aqueles detectados nas fazendas.

Ingressaram ao programa 288 pacientes com a seguinte distribuição:

<u>ANO</u>	<u>Nº DE PACIENTES</u>
1976	19
1977	23
1978	23
1979	42
1980	31
1981	66
1982	84

Os pacientes catalogados nos últimos anos foram acompanhados pessoalmente pelo autor. Os outros pacientes, diagnosticados desde o início do programa tiveram também um acompanhamento clínico-sorológico.

3.5 ESTUDO CLÍNICO

3.5.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados para o estudo, os pacientes admitidos no programa de leishmaniose nos quais, além do diagnóstico clínico, tiveram uma das três seguintes condições: (i) intradermoreação de Montenegro positiva (ii) comprovação parasitológica, (iii) histologia compatível.

3.5.2 Dados do prontuário clínico

Na primeira consulta os pacientes receberam um número de um código (LTB), que se usou em todas as referências subsequentes. Foi utilizado uma ficha (anexo nº 01), que incluía dados de filiação, história da doença e exame físico. Teve-se especial cuidado em obter informação sob tratamentos prévios, dose e tempo de administração deles, residências anteriores e atual. Os pacientes foram cuidadosamente examinados, para a verificação de lesões cutâneas e mucosas, além da procura de cicatrizes. As lesões da pele foram medidas, as características morfológicas descritas e as localizações graficadas em um mapa do corpo. As lesões mucosas foram examinadas com espêculo nasal, depressor da língua e laringoscopia indireta. Suas características descritas e a extensão graficada em um desenho das mucosas do trato respiratório alto.

3.5.3 Acompanhamento

Os pacientes incluídos no estudo foram

avaliados clínica e sorologicamente, de acordo com o seguinte cronograma:

- (a) Pré-tratamento
- (b) Durante o tratamento: depois do uso de cada série de glucantime.
- (c) Ao final do tratamento
- (d) Controle anual depois da cura.

Os exames de controles geralmente, realizaram-se nos meses de janeiro, fevereiro, abril - maio, julho - agosto e outubro - novembro.

Quando o paciente tinha evolução desfavorável, o controle foi contínuo. Os doentes com evolução tórpida ou "resistentes" ao tratamento com glucantime foram transferidos ao Hospital Presidente Médici, em convênio com a UNB, em Brasília, para seu tratamento.

As datas dos seguimentos eram fixadas com antecipação, os indivíduos que não atendiam ao chamado em um máximo de duas semanas eram procurados em suas residências. O último controle incluído neste estudo foi realizado em julho de 1983.

3.6 PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

Os procedimentos diagnósticos empregados foram os adotados por Cuba e col. (34).

3.6.1 Estudos Imunodiagnósticos

3.6.1.1 Testes de intradermoreação de Montenegro (IDRM).

Em todos os pacientes do estudo inoculou-se 0.1 ml de suspensão antígeno de Montenegro vía intra dérmica, na face anterior do antebraço direito; na mesma região do antebraço contralateral inoculou-se 0,1 ml de solução salina fenolada, como controle.

O antígeno foi preparado a partir das for mas promastigotas de L.mexicana amazonensis (cepa Josefa), pelo Laboratório de Parasitologia da Universidade de Brasília (UNB). O organismo foi lavado duas vezes em so lução salina tampão (ph7.2), centrifugado e resuspen-dido em água destilada e sonicado (cinco períodos de um minuto cada e 20kh a 4 C). Amostras da suspensão foram utilizadas para a determinação do conteúdo protéico, usan-do o micrométodo de Kjeldahl (49). A solução foi aju s tada a concentração de 30 ug de N/ml. Estes antígenos fo ram guardados a -20C até seu uso. A leitura da reação foi feita 48 a 72 horas depois da inoculação, medindo -se em milímetros, o diâmetro da induração dérmica. Con-siderou-se positivas as leituras iguais ou maiores a 5 mm de diâmetro. (36)

3.6.1.2 Teste de imunofluorescência indi- reta (IFI)

As investigações sorológicas diagnósti-cas e evolutiva foram feitas de acordo com o cronograma préviamente mencionado. Utilizou-se o teste de IFI para o qual foram colhidos 8 a 10 ml de sangue em tubos "Va cutainer" sem heparina, deixando-se coagular a tempera-tura ambiente. A seguir, o soro foi separado em condi-ções assépticas e mantido a -4°C, em geladeira.

Quando transportado para o laboratório da UNB, o material sempre foi mantido sob refrigeração, em caixas térmicas. Posteriormente, era conservado a -20°C até o momento de execução do teste.

O antígeno foi preparado a partir das formas amastigotas de L.mexicana amazonensis, no Laboratório de Parasitologia da UNB, seguindo-se o procedimento descrito por Shaw & Lainson (112). Empregou-se antiga-maglobulina humana marcada com isotiocianato de fluoresceína (F/P 0.64) dos Laboratórios Wellcome, Inglaterra (lote K 0403). Usou-se microscópio e equipe fluorescente de campo escuro, American Optical.

A interpretação dos achados obtidos seguiu os critérios adotados por Shaw & Lainson (112).

3.6.2 Estudos parasitológicos

Para o estudo parasitológico foram empregados quatro métodos: esfregaço, cultura, histologia e inoculação em hamster.

Naqueles pacientes com comprometimento cutâneo, era feita anestesia local com lindocaina a 1%, e retirado um fragmento da borda da lesão utilizando-se o "Baker's Biopsy Punch" de 4mm, escolhendo-se a parte mais ativa da lesão. O material obtido foi dividido em duas partes iguais; uma para fazer o esfregaço em lâmina de vidro e inoculação em hamster e, a outra, para exame histológico.

Nos pacientes com comprometimento mucoso,

seguiu-se a mesma metodologia para coleta do fragmento, porém utilizando-se o "Cutting Biopsy Punch". Como os fragmentos obtidos com essas técnicas são pequenos, tentou-se obter várias amostras, o que nem sempre foi possível.

Nos pacientes com lesões múltiplas sejam cutâneas ou mucosas, somente colheu-se material para biópsia e cultura em uma das lesões, a qual foi escolhida, a critério do pesquisador, geralmente a mais recente.

3.6.2.1 Esfregação do material obtido por biópsia

Foram preparadas duas lâminas de cada paciente. Depois de eliminar o excesso de sangue do material obtido por biópsia, através de um papel e filtro, preparavam-se as lâminas pela técnica de aposição de fragmento sobre vários locais da lâmina (aproximadamente oito impressões para cada lâmina) e a seguir, deixados secar, ao meio ambiente e, posteriormente, fixados com álcool metílico (Merck) por um minuto.

No Laboratório de Parasitologia da UNB, os esfregaços foram corados pelo método de Giemsa (ph:7.5) durante uma hora e, finalmente, processava-se a leitura microscópica dos mesmos.

3.6.2.2 Inoculação em hamster

O material obtido por biópsia foi tritu-

rado em homogenizador de tecidos (Tissues Grinder Plain, 15 ml, Corning) misturado com 0.5 ml de salina estéril.

O material triturado foi inoculado 0.1 ml subcutâneamente nas patas traseiras e, entre 0.4 a 0.5 ml intraperitonealmente, em hamsters (Mesocricetus auratus) provenientes, inicialmente do biotério da UNB em Brasília e, nos últimos três anos, do biotério de Três Braços (BA). Depois de serem identificados e colocados em gaiolas individuais, foram enviados ao Laboratório de Parasitologia da UNB em Brasília.

Nos animais que desenvolvem lesões, procedeu-se o trabalho de isolamento e comprovação parasitológica da amostra, utilizando-se meios de cultura. No transcurso dos estudos, foram empregados os seguintes meios bifásicos e líquidos (33):

a) Meios não definidos

Meio N N N (Novy, Mc Neal e Nicolle)
bifásico

Meio L I T (Liver Infusion Triptosa)
líquido (22).

Meio Agar Sangue Difco - bifásico(129)

b) Meios semidefinidos

Meio de Schneider, GIBCO Labs. N.Y. USA
(53).

O material para as culturas foi obtido do aspirado das lesões dos animais e, naqueles que visceralizaram, utilizou-se triturados de fragmentos de vísceras (fígado e/ou baço).

Considerou-se como tempo de lesão, desde

a inoculação do material no hamster até os primeiros sinais de evidência da doença, local ou sistêmica.

3.6.2.3 Estudo histológico

O fragmento obtido por biópsia foi fixado em líquido Lowy (103), por 2 horas e, posteriormente, transferido ao álcool etílico 70%. O material foi transportado ao Laboratório de Patologia da UNB, onde foram processados para inclusão em parafina. Os cortes de 5 micra de espessura foram corados pelo hematoxilina-eosina e, quando necessário, pelo Giemsa, PAS, Gram, Tricrômico de Gomori.

A interpretação histopatológica de 100 casos foi feita pelo Dr. Denis S. Ridley, do Hospital de Doenças Tropicais de Londres, segundo classificação histológica proposta por ele (103). A partir de 1981, a interpretação histopatológica foi feita pelo Dr. Albino V. Magalhães do Departamento de Medicina Complementar da Universidade de Brasília, segundo classificação por ele proposta (71).

3.6.2.4 Culturas em meios artificiais

Este procedimento diagnóstico foi feito em um grupo limitado de pacientes, considerando o alto custo e as dificuldades para seu emprego no campo. Utilizou-se: (a) Meio Agar Sangue Difco-bifásico (Walton e col. (129)) e (b) Meio de Schneider, GIBCO, Labs. N.Y. U.S.A. Hendricks e Wright(53).

Os procedimentos para obter as amostras foram recomendadas por Hendricks & Wright (53), no caso da lesões cutâneas e somente o método Herrer e col. (54), nas lesões mucosas. O material obtido foi semeado em 2 tubos de cada meio. As culturas foram mantidas a 23°C e examinadas, 24-48-96-120 horas iniciais, posteriormente, na 1^a e 2^a semanas e, 2 meses depois da inoculação.

Nos tubos de cultura foram adicionados Garamicina e 5 - Fluorocitosina em quantidade suficiente para obter concentrações de 250 ug/ml respectivamente, com a finalidade de prevenir a contaminação bacteriana e fúngica.

Considerou-se como tempo de crescimento ocorrido desde a inoculação do material até o surgimento de promastigotas na fase líquida do meio de cultura.

3.7 CARACTERIZAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DAS CEPAS

Os métodos empregados para a caracterização foram os seguintes:

- (1) Comportamento em meio de cultura "in vitro"
- (2) Comportamento em hamsters (Mesocricetus auratus)
- (3) Comportamento no tubo digestivo de flebotomíneos (Lutzomyia longipalpis)
- (4) Estudo isoenzimático, utilizou-se no mínimo; Amino-transferase da L - Alanina (ALAT), Amino transferase do L - aspartato (ASAT), Desidrogenase da

Glucose G - fosfato (G6PD), fosfatase ácida (ACP).

(5) Anticorpos monoclonais

(6) Hibridização de K-DNA.

Os quatro primeiros métodos foram empregados em 15 cepas por Cuba (33), posteriormente continuou-se a caracterização baseado no estudo isoenzimático por De Sá e col. (38), anticorpos monoclonais por Cuba (33) e hibridização do K-DNA por Barker e col (comunicação pessoal).

3.8 TERAPÊUTICA

Conforme foi referido anteriormente nos primeiros anos do trabalho, houve dificuldade para conseguir drogas antileishmanióticas, o que obrigou o uso de diferentes esquemas terapêuticos. A avaliação desta quimioterapia foi feita por Guerra (51). Os esquemas terapêuticos utilizados foram os seguintes:

3.8.1 Lampit (Nifurtimox) em três esquemas:

3.8.1.1 20mg/kg de peso/dia, durante 10 dias, fracionadas em três doses diárias.

3.8.1.2 10mg/kg de peso/dia, durante 30 dias, fracionadas em três doses diárias

3.8.1.3 10mg/kg de peso/dia, durante 120 dias, fracionadas em três doses diárias

3.8.2 Allopurinol (HPP-IH-Pirazol 3,4 d-pirimidina

C5H4N4O), em 15mg/kg de peso/dia, fracionada em três doses diárias

3.8.3 Glucantime-Lampit; Lampit com o esquema do item 3.8.1.2 e, Glucantime 28 mg (Sb^V)/kg de peso corporal/série de 15 dias, (1cc de Glucantime=85mg de Sb^V).

3.8.4 Glucantime (antimoniato de N-metil-glucamina) 28mg (Sb^V)/kg de peso/dia por série de 10 dias (dose padrão).

O número de séries administradas foi igual a três.

Com o objetivo de diminuir o número de séries de Glucantime tentou-se a associação de esquemas diferentes.

3.8.5 Glucantime e crioterapia

Em um grupo selecionado de pacientes portadores de lesões cutâneas pequenas, usou-se esta associação. A crioterapia foi aplicada mediante um sistema "spray" de nitrogênio líquido (Kryojet) (120). O tempo de exposição dependeu do tamanho da lesão, variando de 30 a 60 segundos, na maioria dos casos Llanos e col. (69). A terapia com glucantime constituiu inicialmente de uma série na dose padrão (3.8.4).

Definimos como tratamento suficiente o uso de Glucantime em doses maiores que 50mg/kg de peso corporal por dia, (14 mgr Sb^V /k/dia) dose mínima recomendada pela OMS (04), no mínimo duas séries.

A regularidade do tratamento definiu-se

em termos da frequência da aplicação da dose diária, as sim o tratamento regular (TR) significou o uso diário em cada uma das séries com uma diferença de tempo entre as séries que não ultrapassou 15 dias. Quando o tempo entre as séries foi maior que 15 dias, considerou-se co mo tratamento parcialmente regular (TPR) e, quando nenhu ma das condições acima mencionadas foi atendida, como tratamento irregular (TIR).

3.9 CRITÉRIOS DE CURA

Adotamos os seguintes critérios de cura, tomando como base os propostos pelo grupo de estudo sobre quimioterapia de leishmaniose mucocutânea, promovido pela Organização Mundial da Saúde (04).

3.9.1 Forma cutânea

- 1) Cura clínica completa
 - 2) Não recorrência das lesões, um ano de pois do término do tratamento.
- Avaliamos o valor do controle sorológico pós-tratamento.

3.9.2 Forma mucosa

- 1) cura clínica completa, avaliada por um especialista.
 - 2) Não recorrência das lesões, um ano depois da cura clínica.
- Avaliamos o valor do controle sorológico pós-tratamento.

Como a cura clínica aparente não garante cura parasitológica e as recidivas foram observadas inclusive depois do tratamento específico Walton (131), preferiu-se utilizar o termo de cicatrização de lesão em lugar de cura clínica.

Com a finalidade de monitorização clínica da eficácia terapêutica, utilizamos a seguinte escala:

(a) M1 : Melhora da lesão, de leve a moderada; (b) M2: Franca melhora, porém sem regressão total da lesão, (diminuição em mais de 50% de atividade de lesão ; (c) M3: Regressão total da lesão, embora ainda pequena infiltração ao tato, nos casos cutâneos e, eritema e infiltração discreta, nos casos mucosos; (d) cicatriz típica.

Considerou-se falha ao tratamento quando: (I) não ocorreu modificação das lesões após tratamento adequado, (II) depois da lesão ter cicatrizado, esta re apareceu no mesmo lugar (recidiva) e, (III) em pacientes com tratamento irregular, houve persistência das lesões por um tempo superior a média do tempo de cicatrização dos pacientes que se tratam irregularmente acrescida de dois desvios padrões.

3.10 TRATAMENTO DOS DADOS

No processamento dos dados para análise estatística utilizou-se os seguintes testes:

a) Teste não paramétricos (114)

Prova do qui-quadrado (χ^2) para duas amostras independentes.

Prova do Qui-quadrado (χ^2) para K amostras independentes

Extensão da prova da mediana

Prova exata da Fisher

Prova da média das diferenças

b) Testes paramétricos

Teste diferença das duas medianas.

Teste diferença das duas médias

Para a análise dos soros calculou-se a média geométrica dos títulos (MGT). Os títulos dos soros foram normalizados segundo escala logarítmica log.10 nos casos em que foi necessário uma análise comparativa das MGT, utilizou-se o teste das diferenças de médias, para alfa= 1% ou alfa= 5%.

Para a análise do comportamento da sorologia, considerou-se como títulos positivos de IFI, aqueles iguais ou maiores que 1/40, em virtude da adoção do critério de mudança dos títulos, quando houve uma queda ou aumento de duas diluições.

Nos pacientes portadores de lesões múltiplas (cutâneas ou mucosas), do ponto de vista parasitológico, foram analisados como se essas fossem únicas uma vez que somente em uma delas colheu-se material para biópsia e cultura,

Para a análise dos possíveis fatores de risco no desenvolvimento de lesão mucosa, em algumas situações, quando em vigência de associação significativa estimou-se o risco relativo. Para essa análise usou-se a lógica do caso controle. A comparação foi entre o grupo em estudo, ou seja indivíduos com lesão mucosa e o gru

po controle, ou seja, indivíduos com doença cutânea sem comprometimento mucoso.

Comparou-se as características clínicas da lesão cutânea primária dos pacientes com comprometimento mucoso e similares características do grupo controle. Dado este não foi um objetivo planejado desde o início do estudo longitudinal de Três Braços, na escolha dos casos controles utilizou-se aqueles pacientes do programa de leishmaniose que eram portadores de doença cutânea e que não desenvolveram lesão de mucosa. Em alguns casos existe a possibilidade da ocorrência de associações espúrias, em virtude da metodologia utilizada. De maneira ideal, o grupo de casos deveria ser constituído por todos os indivíduos atingidos pela doença na comunidade estudada. O grupo controle deveria ser formado por indivíduos não atingidos pelo agravo e que não diferia em outras características com o grupo dos atingidos. Porém isto nem sempre foi possível de obter-se, podendo ser deduzido, com um mínimo de erro, quando utilizam-se amostras representativas de cada grupo (48) .

Consideramos como representativos tanto o grupo de casos, como o grupo controle, já que ambos foram constituídos por pacientes que vieram espontaneamente ao serviço e, os que foram procurados ativamente mediante visitas domiciliares. Além disso, a subespécie de leishmania isolada nestes dois grupos foi exclusivamente L.b. braziliensis.

Analizamos diversos possíveis fatores, porém o risco relativo somente estimou-se em vigência de associação significativa ($\alpha \leq 5\%$).

4.0 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

Dos 288 pacientes catalogados no programa de Leishmaniose, 239 foram selecionados para o presente estudo. Os outros 49 não preencheram os critérios de seleção: 24 por não terem todos os exames complementares necessários para o acompanhamento e 25, apesar de serem portadores de lesões, os exames complementares não confirmaram a doença. Desses, 14 apresentaram quadros cutâneos e 11, mucosos. Os principais diagnósticos diferenciais foram: úlceras varicosas, câncer de pele ou mucosas e lesão séptica de origem traumática ou lesões secundárias produzidas inicialmente por picadas de insetos, ou, ainda, quadros de rinites inespecíficos.

Dos 239 pacientes leishmanióticos admitidos no estudo, 182(76,0%) apresentaram comprometimento cutâneo e 57(24,0%) mucoso. Neste último grupo foram incluídos os nove doentes que tiveram concomitantemente lesões cutâneas ativas e mucosas. 227(95%) tiveram, além do diagnóstico clínico, duas ou mais das condições assinaladas na metodologia. As características clínicas evolutivas de cada uma das formas serão analisadas separadamente com a finalidade de melhor compreensão.

O fato do número de pacientes variar nas diversas tabelas é explicado pela impossibilidade de obtenção de dados, devido a uma série incontrolável de fatores que surgiram em um trabalho de campo dessa natureza.

Entretanto, por ser o número de pacientes significativamente grande em cada tabela, é pouco prová

vel que essas variações modifiquem a interpretação da análise estatística. Em algumas situações, considerou-se apenas aqueles pacientes que foram acompanhados pessoalmente pelo Autor, com a finalidade de se evitar interpretações subjetivas que poderiam interferir nos dados obtidos.

4.2 AVALIAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

4.2.1 Forma cutânea

A. TESTES PARASITOLÓGICOS

Em um grupo de 177 pacientes não selecionados, o percentual de positividade, através dos métodos parasitológicos de diagnóstico (esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou inoculação em hamster) foi de 71,2, não se observando nenhuma diferença entre as formas únicas e múltiplas de lesão. Esse percentual de positividade foi inversamente proporcional ao tempo de duração da doença ($P < 0,005$) (Tabela I). Entretanto, pôde-se observar na Tabela II que em um grupo de 130 pacientes, não tratados, essa proporção inversa foi menos acentuada, ao passo que no grupo de pacientes que tiveram um tratamento específico prévio (geralmente Glucantime), os índices de positividade decresceram rapidamente e foram estatisticamente significantes ($P < 0,005$). Em alguns pacientes crônicos, tratados com grande quantidade de Glucantime, no passado, ainda foi possível demonstrar a presença de parasitos (Tabela III).

A quantidade de Glucantime variou com o tempo de doença; em pacientes com menos de três meses a

TABELA I DISTRIBUIÇÃO DE 177 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIAGNÓSTICADOS PELA IDRM E DEMONSTRAÇÃO DO PARASITO, EM RELAÇÃO AO TEMPO DE DOENÇA

TEMPO DE DOENÇA (MESES)	D I A G N Ó S T I C O			
	I D R M		P A R A S I T O *	
	POS/TOTAL	% POS.	POS/TOTAL	% POS.
1 e menos	40/46	86,9	44/50	88,0
2	37/38	97,3	28/39	71,8
3	21/21	100,0	16/25	64,0
4 - 5	25/26	96,2	13/23	56,5
6 e mais	32/36	88,8	25/40	62,5
T O T A L	155/167	92,3	126/177	71,2

* Demonstração do parasito pelo esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou hamster

TABELA II DISTRIBUIÇÃO DE 171 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA SEGUNDO O TEMPO DE DOENÇA E O USO DE TRATAMENTO ESPECÍFICO NO PASSADO.

TEMPO DE DOENÇA (MESES)	DEMONSTRAÇÃO		PARASITOLÓGICA	
	SEM TRATAMENTO		COM TRATAMENTO	
	POS/TOTAL	% POS.	POS/TOTAL	% POS.
1 e menos	38/43	88,4	5/6	83,3
2	24/31	77,4	4/7	57,1
3	13/17	76,5	3/8	37,5
4 - 5	11/17	64,7	2/5	40,0
6 e mais	15/22	68,2	8/15	53,3
T O T A L	101/130	77,7	22/41	53,6

TABELA III RELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA, ÁREA DA LESÃO, DEMONSTRAÇÃO PARASITOLÓGICA E TRATAMENTO ESPECÍFICO NO PASSADO EM 21 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Nº DE ORDEM	LTB	TEMPO DA DOENÇA (M)	ÁREA DA LESÃO (cm ²)	PARASITO	TRATAMENTO ESPECÍFICO PRÉVIO (GR. TOTAL)
01	179	1	2,25	+	Gluc. 15
02	197	1	2,25	+	Gluc. 7
03	242	1	11,90	+	Gluc. **
04	205	2	11,10	+	Gluc. 3
05	228	2	2,25	+	Gluc. 3
06	231	3	3,99	-	Gluc. 18
07	253	3	9,00	+	Gluc. 57
08	269	3	3,08	-	Gluc. 27
09	274	3	6,44	+	Gluc. 25
10	252	5	4,08	-	Gluc. 45
11	268	5	1,54	-	Gluc. 9
12	233	6	6,00	-	Gluc. 21
13	250	7	21,00	+	Gluc.180
14	219	8	20,00	-	Gluc. 40
15	238	9	2,34	-	Gluc. 24
16	263	9	6,88	+	Gluc. 75
17	272	10	13,92	-	Gluc. 45
18	206	24	120,00	+	Gluc.180
19	230	24	6,00	-	Gluc.120
20	212	60	44,80	+	Gluc. **
21	216	84	40,00	+	Gluc.120

* Demonstração do parasito pelo esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou hamster

** Não lembrou quantidade de Glucantime.

média foi $7,12 \pm 5,6$ gramas, entre três a seis meses $28,8 \pm 16,5$ gramas e, com mais de seis meses de $98 \pm 61,6$ gramas (Tabela III).

Nem sempre foi fácil efetuar todos os métodos diagnósticos simultaneamente, porém em um grupo de 71 pacientes, pessoalmente acompanhados, compararam-se os métodos no diagnóstico.

Observou-se que o método que apresentou o melhor rendimento foi a inoculação em hamster com 69,9% dos casos ($P < 0,01$) vindo a seguir o diagnóstico em cortes histológicos com 48%. A cultura em meios artificiais (33,3%) e o esfregaço corado por Giemsa (31,8%) apresentaram os menores índices 33,3% e 31,8%, respectivamente. A demonstração do parasito aumentou com o número de métodos empregados. Assim, em pacientes com lesão cutânea, a positividade foi de 31,6%, quando se utilizou apenas o esfregaço, aumentando para 58%, quando se somou os resultados da histologia e computando-se os quatro métodos obteve-se 80% de sucesso. Em 20% dos pacientes não foi possível demonstrar o parasito por qualquer um dos métodos empregados.

B. TESTES IMUNODIAGNÓSTICOS

B.1 Intradermoreação de Montenegro

No inquérito intradérmico realizado em casos ativos, portadores de lesões cutâneas, 92,0% dos indivíduos tiveram o teste positivo (Tabela I). Dos 12 pacientes negativos, seis deles tinham menos de seis meses de doença. Não se demonstrou associação entre a intensidade de resposta ao teste cutâneo e o número, tama

nho ou área das lesões.

B.2 Sorologia

A Tabela IV mostra a distribuição dos títulos da Imunofluorescência indireta (IFI) antes do tratamento e de acordo com o número de lesões. Observou-se que 86,0% dos pacientes apresentaram títulos $\geq 1/20$ e 72,0% deles tinham títulos $\geq 1/40$.

Os títulos de anticorpos dos doentes com lesões múltiplas não foram maiores do que os com lesão única ($0,1 < P < 0,2$). A média geométrica dos títulos (MGT) foi de 34,4 e 51,8, respectivamente, não havendo diferença significativa entre as mesmas ($P > 0,1$; FIG.2).

A análise estatística dos dados obtidos da relação entre outros parâmetros (tais como o tempo de duração da doença, idade dos pacientes, comprovação parasitológica) e o diagnóstico sorológico, demonstrou não haver significância ($\chi^2=0,05$).

4.2.2 Forma mucosa

A. TESTES PARASITOLÓGICOS

A maioria dos indivíduos com forma mucosa de LCM, na época de admissão ao programa, eram, há longo tempo, portadores da doença. O parasito foi observado em 48,0% deles (Tabela V). Não se verificou qualquer influência no tempo de duração da doença na demonstração do parasito, seja na forma única ou múltipla, embora o número de pacientes observados não fosse expressi-

TABELA IV-COMPARAÇÃO ENTRE OS TÍTULOS DE ANTICORPOS FLUORESCENTES EM 122 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA, ANTES DO TRATAMENTO E NÚMERO DE LESÕES

NÚMERO DE LESÕES	NÚMERO DE PACIENTES EXAMINADOS	TÍTULOS DE IFI - IgG						% COM TÍTULOS POSITIVOS	MGT **	
		< 20	20	40	80	160	320			640
ÚNICA	86	14	13	19	16	19	5	-	83,7	34,45*
MÚLTIPLA	42	4	5	9	9	12	3	-	90,5	51,84*
T O T A L	128	18	18	28	25	31	8	-	85,9	39,40

*Diferença estatística não significativa, para $\alpha=0.05$

** MGT = Média geométrica dos títulos

TABELA V COMPARAÇÃO ENTRE O TEMPO DA DOENÇA, NÚMERO DE LESÕES E DIAGNÓSTICO ATRAVÉS DA IDR M E, DEMONSTRACION DO PARASITO, EM 55 PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA

TEMPO DE DOENÇA (MESES)	LESÃO ÚNICA		LESÕES MÚLTIPLAS		TOTAL		
	IDRM	PARASITO*	IDRM	PARASITO*	IDRM		PARASITO
	POS/TOTAL	POS/TOTAL	POS/TOTAL	POS/TOTAL	POS/TOTAL	% POS.	POS/TOTAL % POS.
6 e menos	6/7	3/8	1/2	1/2	7/9	77,7	4/10 40,0
7 - 12	8/8	2/5	6/6	4/5	14/14	100,0	6/10 60,0
13 - 24	8/8	3/7	3/3	1/2	11/11	100,0	4/9 44,4
25 - 60	6/6	1/6	1/3	2/3	7/9	77,7	3/9 33,9
61 e mais	7/7	3/7	4/5	4/5	11/12	91,6	7/12 58,3
TOTAL	35/36	12/33	15/19	12/19	50/55	90,9	24/50 48,0

* Demonstração pelo esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou hamster

vo.

Em 26 pacientes foi possível comparar os métodos parasitológicos empregados e os resultados são apresentados na Tabela VI. Não houve diferença estatística na sensibilidade dos métodos empregados. No entanto, verificou-se que o percentual de positividade, nos pacientes com lesões múltiplas, foi extremamente elevado (72,7%) quando comparados com aquele obtido em pacientes com lesão única (26,6%) ($P < 0,002$). Também, o isolamento de parasito, através de meios de cultura e inoculação em hamster, foi bastante superior nos casos com lesões múltiplas (72,7%), enquanto que nos casos de lesão única foi de apenas 20,0%. Os dois métodos empregados no isolamento primário do parasito apresentaram resultados semelhantes.

O tratamento específico, anterior a admissão do paciente ao estudo, diminuiu a demonstração do parasita de 53% para 16% ($P < 0,05$) nas lesões únicas o que não ocorreu nas múltiplas. A demonstração parasitológica foi de 77,7% (7/9) quando o tratamento esteve presente e 50,0% (5/10) em ausência dele, diferença estatisticamente não significativa.

B. TESTES IMUNODIAGNÓSTICOS

B.1 Intradermoreação de Montenegro

De 36 pacientes com lesão única, 35 ou 97,2% reagiram positivamente ao teste cutâneo, em contraste com apenas 15 (78,9%) de 19 pacientes portadores

TABELA VI COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE LESÕES E OS MÉTODOS PARASITOLÓGICOS EMPREGADOS PARA O DIAGNÓSTICO, EM 26 PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA

NÚMERO DE LESÕES	D I A G N Ó S T I C O P A R A S I T O L Ó G I C O										DEMONSTRAÇÃO**	
	ESFREGAÇO (E)		HISTOLOGIA (H)		CULTURA (C)		HAMSTER (Ha)		ISOLAMENTO*		POS./TOT.	% POS.
	POS./TOT	% POS.	POS./TOT.	% POS.	POS./TOT	% POS.	POS./TOT.	% POS.	POS./TOT	% POS.		
ÚNICA	2/15	13,3	4/15	26,6	3/11	27,2	1/13	7,7	3/15	20,0	4/15	26,6
MÚLTIPLA	6/10	60,0	4/11	36,4	5/8	62,5	8/11	72,7	8/11	72,7	8/11	72,7
T O T A L	8/25	32,0	8/16	30,8	8/17	42,1	9/24	37,5	11/26	42,3	12/26	46,1

* C + Ha

** E + H + C + Ha

de lesões múltiplas (Tabela V). Três pacientes com múltiplas lesões de mucosa tinham um longo tempo de doença e todos apresentavam sinais de mal estado nutricional. O outro, fez disseminação hematogênica da doença, desenvolvendo 53 lesões em menos de um mês de enfermidade.

Não houve diferença estatística significativa entre as medidas de induração da IDR obtidas nas formas cutâneas e mucosas, assim como em relação ao número de lesões de cada uma delas ($P > 0,4$).

O número de pacientes que apresentou necrose no local de aplicação da IDR foi significantemente maior na forma mucosa do que na cutânea ($P < 0,01$).

B.2 Sorologia

Na Tabela VII foram sumarizados os resultados dos títulos de anticorpos (IFI-IgG) observados antes do tratamento específico dos pacientes. Na forma mucosa 88,1% deles apresentaram títulos $\geq 1/20$ e 78,5% títulos $\geq 1/40$.

Nos pacientes com lesões múltiplas de mucosa os títulos de IFI foram superiores àqueles portadores de lesões únicas ($P < 0,005$). Não foi observada diferença significativa entre as MGT, das formas cutânea e mucosa, as quais foram de 39,4 e 57,8%, respectivamente ($0,2 < P < 0,3$). A variação desses títulos pode ser melhor observada na FIG. 2 .

4.3 CARACTERIZAÇÃO DAS CEPAS ISOLADAS DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR EM TRÊS BRAÇOS (ANEXO 02)

TABELA VII COMPARAÇÃO ENTRE OS TÍTULOS DE ANTICORPOS FLUORESCENTE EM 42 PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA, ANTES DO TRATAMENTO E NÚMERO DE LESÕES

NÚMERO DE LESÕES	NÚMERO DE PACIENTES EXAMINADOS	T Í T U L O S D E I F I - I g G							% COM TÍTULOS POSITIVOS		MGT**	
		< 20	20	40	80	160	320	640	1280	2560		
ÚNICA	29	5	3	8	5	7	-	1	-	-	82,7	34,11*
MÚLTIPLA	13	-	1	1	2	4	2	2	-	-	100,0	187,75*
T O T A L	42	5	4	9	7	11	2	3	-	1	88,1	57,88

* Valor de P < 0.005

** M.G.T= Média geométrica dos títulos

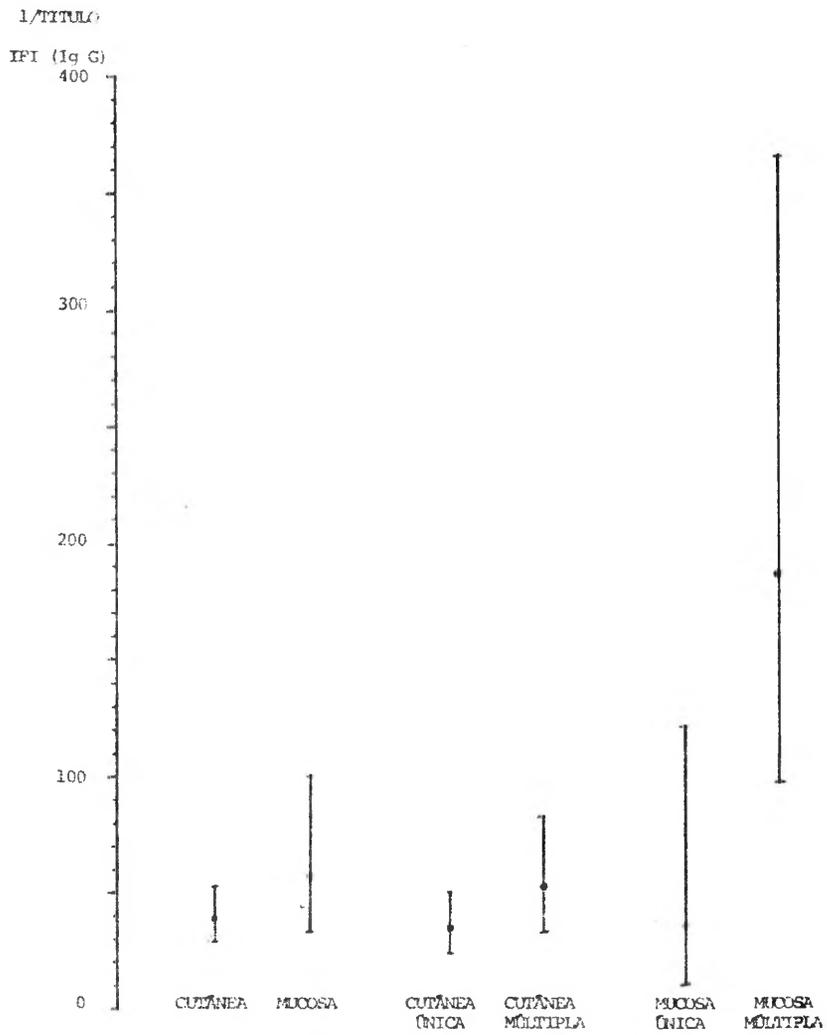


FIG. 2 DISTRIBUIÇÃO DOS TÍTULOS DE IFI (Ig G) EM LCM SEGUNDO FORMA CLÍNICA E NÚMERO DE LESÕES



A. Úlcera leishmaniótica típica, no terço inferior da perna, com 1,5 meses de evolução. Curou com Glucantime (LTB 178)



B. Lesão infiltrativa macronodular no punho, com 8 meses de evolução. Curou com Glucantime (LTB 263).



C. Lesão infiltrativa em forma de placas, com 24 meses de evolução. Falha com Antimonial pentavalente (LTB 133).



D. Lesão verrucosa múltipla, com 24 meses de evolução. Curou com Antimonial pentavalente (LTB 206).

FIG. 03. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DAS LESÕES MUCOSAS CAUSADAS POR L. BRAZILIENSIS BRAZILIENSIS.

Embora o parasito tivesse sido demonstrado em 120 pacientes, somente em 76 deles foi possível o seu isolamento. Das amostras isoladas, 61 foram caracterizadas até o nível de subespécie e uma a nível de espécie. A caracterização de 46/62 isoladas foi realizada através de estudo isoenzimático, 44/62 através de anticorpos monoclonais e 28/62 foram estudados por ambos métodos.

Todas as amostras isoladas de pacientes com lesões de mucosa (11/57) foram identificadas como L.b.braziliensis. Das 51 amostras isoladas de pacientes com lesão cutânea 49 (96,0%) foram caracterizadas como L.b.braziliensis, As outras, uma foi identificada como L.mexicana amazonensis, e outra como L.mexicana sp.

4.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA FORMA CUTÂNEA (ANEXO 3) (FIG. 3)

As características clínicas e imunodiagnósticas foram comparadas em dois grupos de pacientes com leishmaniose cutânea: um deles com isolamento do parasito (L.b.braziliensis) e outro, sem isolamento do parasito. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos (Tabela VIII), nos atributos clínicos laboratoriais estudados.

Nos resultados apresentados na Tabela IX verificou-se que 60% dos pacientes tinham menos de 20 anos de idade, sendo a maior concentração no grupo etário de 10 a 19 anos. A doença foi pouco frequente no grupo de idade abaixo de cinco anos (5%). O paciente mais

idoso tinha 73 anos e o mais jovem, 1,5 anos. A mediana de idade foi de 16,6 anos.

Nos pacientes menores de 10 anos de idade foi observada maior frequência de lesões múltiplas do que únicas ($P < 0,01$; Tabela IX).

A doença afetou 57% dos homens e 43% das mulheres. Se compararmos esses dados com a distribuição da população, segundo o sexo (IBGE), que é de 48% para o sexo masculino e 52% para o sexo feminino não houve diferença significativa ($P > 0,3$).

Morfologicamente, as lesões ulcerosas foram as mais frequentes (87,0%) e geralmente apresentaram bordas elevadas, endurecidas e violáceas. As lesões não ulcerosas (23/182) foram de dois tipos: vegetantes 15/182 (8,2%), geralmente com caráter verrucoso e as infiltrativas, 8/182 (4,4%) usualmente macronodulares, à semelhança de placas FIG. 3 Também em algumas dessas lesões o parasito foi identificado com L.b.braziliensis.

Dos 182 pacientes com comprometimento cutâneo, 68% apresentaram uma lesão, 15% duas e 17% três ou mais lesões. Houve um paciente com 56 lesões.

A maioria das lesões múltiplas esteve localizada no mesmo segmento do corpo ou em segmentos adjacentes. Não houve uma observação sistemática do tempo de aparecimento de cada uma delas, mas em dez pacientes, dos quais foram obtidas informações, as lesões apareceram simultaneamente em cinco e no restante em ocasiões diferentes. Nove dos dez pacientes tinham lesões de diferentes tamanhos.

TABELA VIII COMPARAÇÃO ENTRE IDADE, SEXO, TEMPO DA DOENÇA, ÁREA DA LESÃO, MÉTODOS IMUNODIAGNÓSTICOS E ISOLAMENTO DE L.braziliensis braziliensis

ATRIBUTO ISOLAMENTO PARASITOLÓGICO	SEXO % HOMENS*	IDADE % < 20 ANOS*	TEMPO DE DOENÇA % < 2 MESES*	ÁREA APROX. DA LESÃO % > 4cm ² *	I D R M % POSITIVIDADE*	SOROLOGIA MGT (IFI) *
POSITIVO	50	68,1	54,7	80,9	89,7	63,0
NEGATIVO	48	56,1	48,6	73,2	93,7	65,0

* Diferença estatística não significativa para $\alpha = 5\%$

TABELA IX COMPARAÇÃO ENTRE IDADE E NÚMERO DE LESÕES EM 182 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA.

I D A D E (E M A N O S)	F O R M A C U T Â N E A						T O T A L	
	L E S Ã O Ú N I C A		L E S Ã O S M Ú L T I P L A S				Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
9 e menos	18	14,5	19	32,7	37	20,3		
10 - 19	54	43,5	18	31,0	72	39,6		
20 - 29	14	11,3	4	6,9	18	9,9		
30 - 39	8	6,5	5	8,6	13	7,2		
40 - 49	14	11,3	7	12,2	21	11,6		
50 - 59	12	9,7	2	3,4	14	7,6		
60 e mais	4	3,2	3	5,2	7	3,8		
T O T A L	124	100,0	58	100,0	182	100,0		

Os resultados apresentados na Tabela X mostraram que 50% dos pacientes tiveram menos de três meses de doença. As lesões únicas foram mais frequentes que as múltiplas no primeiro mes de doença ($P < 0,05$), nos meses posteriores não houve diferenças significantes.

Em 93 dos 169 (83%) estudados, as lesões estiveram localizadas nos membros, de preferência o terço inferior das pernas. Em 45 (26,6%) estiveram localizadas no tronco e membro superior, 10 (5,9%) em diferentes segmentos simultaneamente.

Demonstrou-se que existe associação entre o tamanho das lesões e o tempo de evolução da doença (Tabela XI). Verificou-se que os diâmetros das lesões cresceram rapidamente nos dois primeiros meses ($P < 0,01$; FIG. 04), estabilizando-se após, para tornar a aumentar em alguns casos, depois dos seis meses. O desvio padrão do tamanho das lesões em todos os grupos foi grande, sendo possível assim encontrarem-se pacientes com curto tempo de doença e lesões extensas (maiores de 4cm de diâmetro) e, vice-versa. Não se encontrou influência da idade ou localização com o tamanho das lesões.

4.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA FORMA MUCOSA (ANEXO 4 e 5) (FIG. 5)

A doença, na sua forma mucosa, atingiu mais frequentemente adultos jovens, embora 35,0% dos pacientes fossem maiores de 40 anos (Tabela XII). A mediana da idade foi de 29,6 anos, significativamente maior do que na forma cutânea ($P < 0,001$). O paciente mais idoso

TABELA X COMPARAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA E NÚMERO DE LESÕES, EM 182 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA.

TEMPO DE DOENÇA (MESES)	NÚMERO DE LESÕES						TOTAL	%
	ÚNICA		MÚLTIPLA		TOTAL	%		
	Nº	%	Nº	%				
1 e menos	39	31,5	9	15,6	48	26,4		
2	27	21,8	16	27,6	43	23,6		
3 - 4	21	16,9	17	29,3	38	20,9		
5 - 6	19	15,3	6	10,3	25	13,7		
7 - 12	6	4,8	6	10,3	12	6,6		
13 e mais	12	9,7	4	6,9	16	8,8		
T O T A L	124	100,0	58	100,0	182	100,0		

TABELA XI COMPARAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA E TAMANHO DAS LESÕES, EM 146 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA

GRUPO	TEMPO DE DOENÇA	NÚMERO DE PACIENTES	TAMANHO DA LESÃO (cm) $\bar{X} \pm 1 DP$	VALOR DE P*
I	1 e menos	42	2,7 \pm 1,43	-
II	2	29	3,25 \pm 1,33	0,01 (a)
III	4	20	3,18 \pm 1,21	N.S. (b)
IV	4 - 5	23	3,35 \pm 1,44	N.S. (c)
V	6 e maior	32	4,46 \pm 2,92	0,01 (d)
T O T A L		146		

* N.S. = Não significante

(a) Comparação entre grupo I e II

(b) Comparação entre grupo II e III

(c) Comparação entre grupo III e IV

(d) Comparação entre grupo IV e V

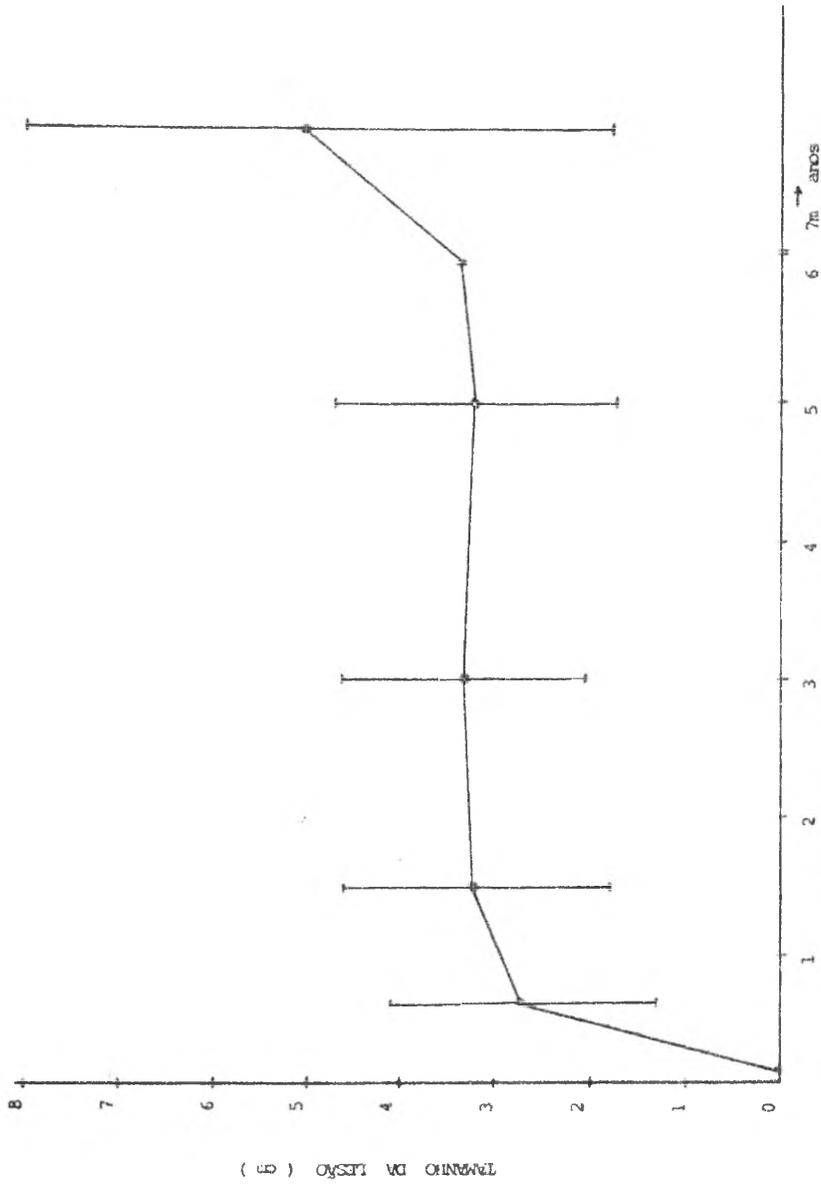
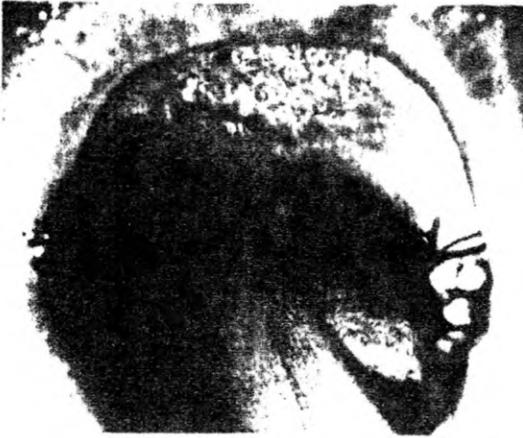


FIG. 4 - CURVA DA DINÂMICA DO CRESCIMENTO DAS LESÕES CUTÂNEAS EM RELAÇÃO AO TEMPO DE DOENÇA



A. Aspecto característico da lesão no palato. Ativo, falha terapêutica ao Antimonial pentavalente e Anfotericina B. (LTB 012)



B. Paciente com 5 meses de doença na mucosa nasal. Mostra início da extensão do mal no lábio superior. Curou com Anfotericina (LTB 133).



C. Paciente com 10 anos de doença, com comprometimento de múltiplas mucosas e lábio superior e destruição do septo e asas do nariz. Curou com Anfotericina B (LTB 208).



D. Paciente com 10 anos de doença, com comprometimento extenso e severo da face (linhas), e moderado da mucosa nasal, faringe e palato, sem destruição do tecido. Curou com Anfotericina B (LTB 259).

FIG. 05. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DAS LESÕES CUTÂNEAS CAUSADAS POR L. BRAZILIENSIS BRAZILIENSIS.

tinha 73 anos e o mais jovem, 8 anos.

Não se observou diferença significativa do número de lesões únicas e múltiplas, segundo a idade (Tabela XII). Dois terços dos pacientes apresentaram comprometimento de uma mucosa e o restante de mais de uma.

Pacientes do sexo masculino tiveram maior comprometimento de mucosa (70,0%) do que as mulheres. Esse dado, quando comparado estatisticamente com a distribuição, por sexo, da população geral da região, foi significativa ($P < 0,001$).

Quanto à raça, 80,0% dos pacientes eram negros, 15,0% pardos e 5,0% brancos.

A localização de lesão na mucosa nasal foi altamente predominante: 100% dos pacientes com lesões múltiplas e 92,0% dos pacientes com lesão única tiveram essa localização. Somente dois pacientes apresentaram lesão com localização exclusivamente laríngea. 90,0% dos pacientes com lesões múltiplas foram portadores de comprometimento simultâneo das mucosas faríngea, e palato. Além disso, 42,0% deles apresentaram acometimento laríngeo (Tabela XIII).

Os resultados apresentados na Tabela XIV mostraram que o tempo de duração da doença das formas únicas ou múltiplas foi semelhante. Observou-se, também, pacientes com longo tempo de doença (> 10 anos) com a enfermidade localizada unicamente na mucosa nasal.

A análise dos dados disponíveis sobre o intervalo de tempo entre a cicatrização da lesão cutânea primária e início da lesão mucosa revelou que 46,0% dos pacientes desenvolveram lesão mucosa nos dois pri-

TABELA XII COMPARAÇÃO ENTRE IDADE E NÚMERO DE LESÕES, EM 57 PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA

IDADE (ANOS)	FORMA MUCOSA						TOTAL	
	LESÃO ÚNICA		LESÕES MÚLTIPLAS		Nº	%	Nº	%
	Nº	%	Nº	%				
9 e menos	1	2,5	1	5,2	2	3,5	2	3,5
10 - 19	5	13,2	3	15,7	8	14,1	8	14,1
20 - 29	13	34,2	5	26,1	18	31,6	18	31,6
30 - 39	5	13,2	4	21,0	9	15,7	9	15,7
40 - 49	6	15,8	3	10,5	9	15,7	9	15,7
50 - 59	3	7,9	-	-	3	5,3	3	5,3
60 e mais	5	13,2	3	10,5	8	14,1	8	14,1
TOTAL	38	100,0	19	100,0	57	100,0	57	100,0

TABELA XIII COMPARAÇÃO ENTRE LOCALIZAÇÃO E NÚMERO DE LESÕES,
EM 57 PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA

LOCALIZAÇÃO	NÚMERO DE LESÕES			
	ÚNICA		MÚLTIPLA	
	Nº	%	Nº	%
NASAL	35	92,1	19	100,0
FARINGE	-	2	18	94,7
PALATO	1	2,6	16	84,2
LARINGE	2	5,3	8	42,1
LÁBIO SUPERIOR	-	-	6	35,1
Nº DE PACIENTES EXAMINADOS	38	100,0	19	100,0

TABELA XIV COMPARAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA E NÚMERO DE LESÕES, EM 55 PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA

TEMPO DE DOENÇA (MESES)	NÚMERO DE LESÕES						TOTAL	
	ÚNICA		MÚLTIPLA		Nº	%	Nº	%
	Nº	%	Nº	%				
12 e menos	14	38,8	8	42,1	22	40	22	40
13 - 24	8	22,2	3	15,8	11	20	11	20
25 - 60	6	16,6	3	15,8	9	16,4	9	16,4
61 - 120	4	11,1	4	21,0	8	14,5	8	14,5
121 e mais	4	11,1	1	5,3	5	9,1	5	9,1
TOTAL	36	100,0	19	100,0	55	100,0	55	100,0

meiros anos após a cicatrização da lesão primária (Tabela XV). Apenas 10,0% dos pacientes desenvolveram lesão de mucosa 10 anos após a cicatrização da lesão primária. O intervalo de tempo variou entre seis e 264 meses.

4.6 ANÁLISE DA LESÃO PRIMÁRIA

Foi definida como lesão primária, a lesão cutânea, ativa ou cicatrizada, apresentada no momento do primeiro exame do paciente. Lesões secundárias foram consideradas aquelas que apareceram após a cura clínica da lesão primária, seja localizada na mucosa e/ou pele.

Na análise de 57 pacientes com lesão de mucosa, verificou-se a ausência de cicatriz em nove deles (15,8%). Em 48 (84,2%) indivíduos a lesão primária esteve presente, em forma de cicatriz (85,4%) ou como uma lesão ativa (14,6%).

4.6.1 Possíveis fatores de risco dependentes da lesão primária

Os resultados são apresentados na Tabela XVI.

a) Número de lesões

O risco relativo de desenvolvimento de lesões mucosas nos pacientes que apresentaram lesões múltiplas cutâneas foi de 2,2% vezes maior do que aqueles portadores de lesão única ($P < 0,05$). Quando se analisou, separadamente, o grupo de indivíduos com múltiplas le-

TABELA XV DISTRIBUIÇÃO DOS 35 PACIENTES, SEGUNDO O INTERVALO DE TEMPO ENTRE A CICATRIZAÇÃO DA LESÃO PRIMÁRIA E O INÍCIO DA LESÃO MUCOSA

INTERVALO DE TEMPO (MESES)	Nº DE PACIENTES	%
12 e menos	9	25,7
13 - 24	7	20,0
25 - 60	6	17,2
61 - 120	9	25,7
121 - 180	2	5,7
181 e mais	2	5,7
T O T A L	35	100,0

TABELA XVI POSSÍVEIS FATORES DE RISCO DEPENDENTES DA LESÃO PRIMÁRIA CUTÂNEA, PARA O POSTERIOR DESENVOLVIMENTO DA LESÃO MUCOSA

A T R I B U T O	PRESENÇA OU		GRUPO **	GRUPO CONTROLE	VALOR P	RISCO RELATIVO
	AUSÊNCIA	DO ATRIBUTO*				
1. - LESÃO MÚLTIPLA	P	24	58	< 0,05	2,23	
	A	23	124			
2. - LOCALIZAÇÃO ACIMA DOS QUADRIS	P	22	55	< 0,02	2,86	
	A	13	93			
3. - AREA DE LESÃO MAIOR DE 16 cm ²	P	18	28	< 0,01	4,62	
	A	5	36			
4. - TRATAMENTO INADEQUADO	P	22	11	< 0,001	?	
	A	1	43			

* P = Presente; A = Ausente

** Características específicas no anexo 06

sões com áreas pequenas e aqueles com áreas maiores, observou-se que o fator de risco desaparecia no primeiro grupo.

b) Localização

Os pacientes com lesões de mucosa tiveram as lesões primárias localizadas, usualmente, na cabeça, tronco ou membros superiores ($P < 0,02$). O risco relativo dos pacientes com lesões acima dos quadris, em desenvolver lesões de mucosa, foi de 2,8 vezes maior do que aqueles com lesões localizadas nos membros inferiores.

c) Área da lesão

O comprometimento mucoso foi observado em maior proporção nos indivíduos com área da lesão primária maior do que 16cm^2 do que naqueles cuja área da lesão primária era menor do que 4cm^4 , diferindo significativamente do grupo controle ($P < 0,01$). O risco relativo do primeiro grupo foi de 4,6 vezes maior do que no segundo grupo.

A área de lesão foi calculada multiplicando-se os seus diâmetros longitudinal e transversal e, no caso de pacientes com lesões múltiplas, somaram-se as áreas das lesões.

A falta de um pareamento estrito não permite que as cifras calculadas para o risco relativo sejam concluentes. Porém a existência de uma associação significativa sugere que a extensão das lesões foi realmente um fator de risco no desenvolvimento da lesão mucosa.

d) Terapêutica da lesão primária

Vinte e nove dos 57 pacientes estudados foram submentidos, no passado, a um tratamento da lesão primária. Nove não se lembravam o uso de tratamento específico e 19 não se trataram. Dos indivíduos tratados, o medicamento utilizado foi Glucantime em 23 pacientes, Fuadina em 5, Tártaro Emético em 2, "Talvan" em 2 e Lampit em 5 pacientes.

A grande maioria desses pacientes usou uma ampola de Glucantime em intervalos de 3 a 7 dias e, geralmente, de 10 a 12 ampolas como dose total. Os tratamentos com Fuadina, Talvan e Tártaro Emético foram feitos há muitos anos e usados ocasionalmente. Os quatro doentes que foram tratados com Lampit o tomaram regularmente.

Observa-se na FIG. 06, que dos 23 pacientes que usaram Glucantime, 22/23 o fizeram em dosagens insuficientes e 19/23 de forma irregular. Em três dos quatro que usaram a droga regularmente, a dosagem total foi insuficiente (uma ampola por dia). Do total dos pacientes que desenvolveram lesão de mucosa, somente um recebeu tratamento adequado (LTB 133).

O comprometimento mucoso nos dois primeiros anos após a cicatrização da lesão primária em pacientes tratados com Glucantime, foi significativamente maior nos indivíduos que não tiveram um tratamento adequado ($P < 0,001$). Embora, nesta situação o grupo controle não foi o apropriado já que variáveis tais como diferenças no tempo pré-tratamento, uso da droga em épocas diferentes, interferiram no cálculo de risco relativo.

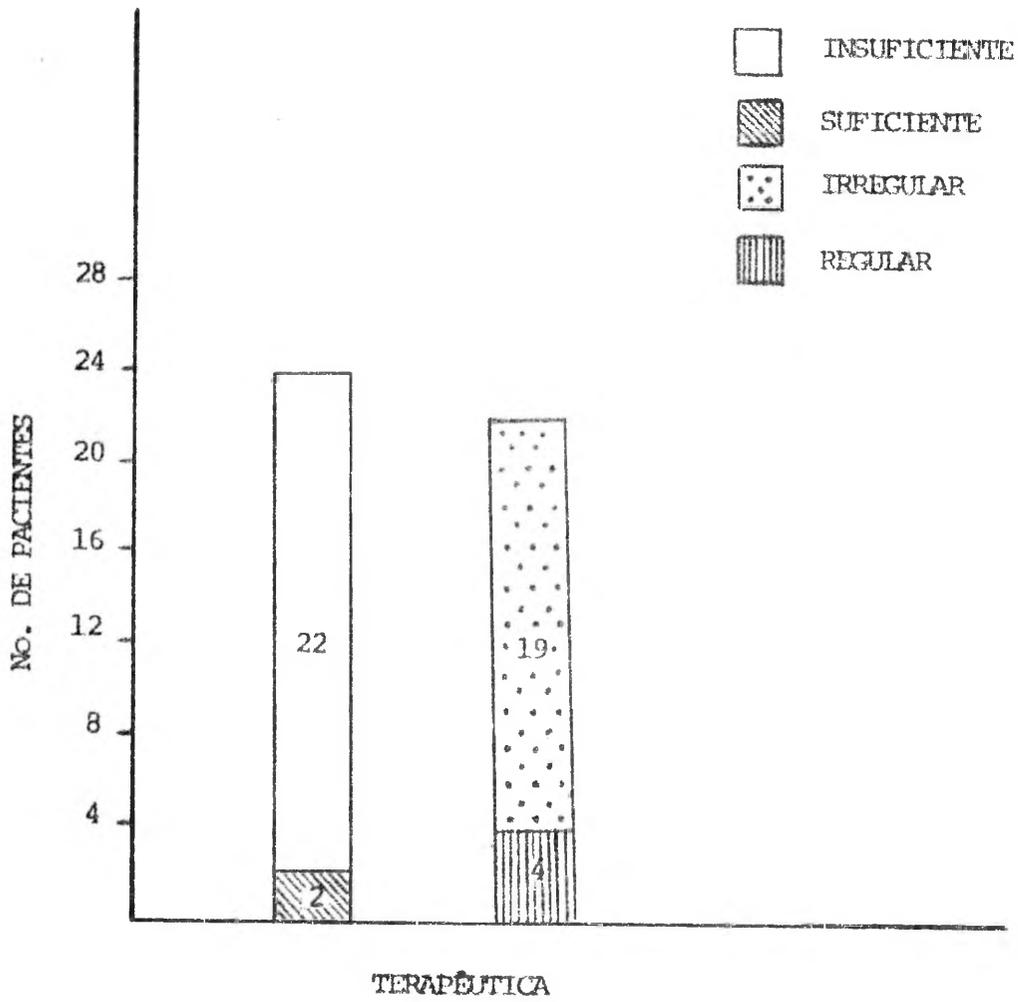


FIG. 6 Da lesão primária cutânea em 26 pacientes com Leishmaniose Mucosa

4.7 EVOLUÇÃO DA DOENÇA

4.7.1 Forma cutânea

A evolução da doença foi acompanhada durante um período mínimo de seis meses em 146 dos 182 pacientes (80,0%) que aceitaram o tratamento. A média de acompanhamento foi $24,4 \pm 17,4$ meses (6-79 meses). 89% dos pacientes tiveram um seguimento mínimo de um ano 43,0%, dois anos e 7,0%, cinco anos ou mais.

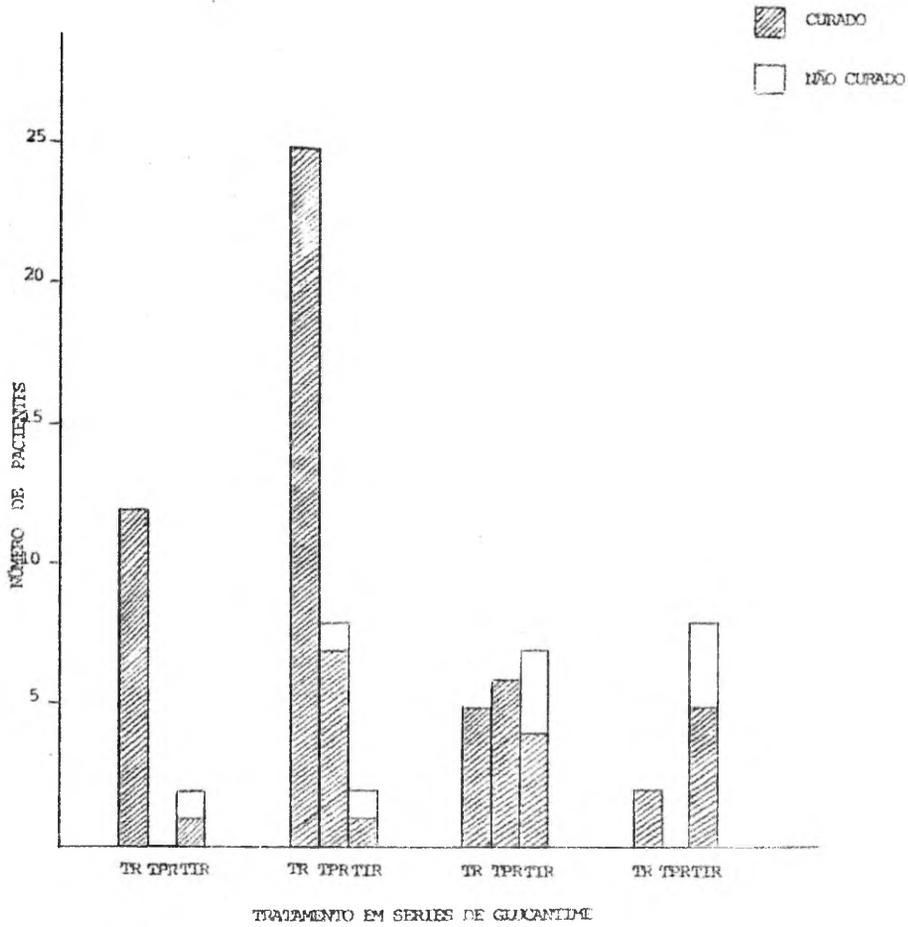
A. COMPORTAMENTO CLÍNICO

O comportamento clínico da doença foi avaliado mediante a análise de dois parâmetros:

a) Tempo de cicatrização

Em um grupo de 77 pacientes teve-se extremo cuidado para que estes tomassem o tratamento em forma adequada. Somente em 32/77 (41,5%) conseguiu-se que usassem um mínimo de duas séries em forma regular. Dois terços dos doentes cicatrizaram-se com uma ou duas séries regulares da droga (FIG. 07), sem evidência de recidiva ou desenvolvimento de lesão mucosa. Eles tiveram uma média de acompanhamento de 18 meses. O terço restante usou três ou mais séries, porém a maior parte deles não cumpriu com o tratamento adequadamente (TPR ou TIR). Em nenhum doente que usou o tratamento regular (mínimo duas séries) a lesão persistiu ativa.

Os resultados apresentados na Tabela XVII mostram a influência da regularidade do tratamento com Glucantime e o tempo de cicatrização das lesões. Aque-



TR = Tratamento regular em sua administração diária e com tempo menor a 1 mes entre as series.
 TPR = Tratamento regular em sua administração diária por em com tempo maior a um mes entre as series.
 TIR = Tratamento irregular tanto em sua administração diária como no tempo entre as series.

FIG. 7 DISTRIBUIÇÃO DOS 77 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA TRATADOS COM GLUCANTIME SEGUNDO REGULARIDADE DO TRATAMENTO

TABELA XVII RELAÇÃO ENTRE A REGULARIDADE DO TRATAMENTO COM GLUCANTIME E TEMPO DE CICATRIZAÇÃO EM,
56 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA

TERAPÊUTICA COM GLUCANTIME	Nº DE PACIENTES	TEMPO DE CICATRIZAÇÃO (\bar{X} + DP) MESES	VALOR DE P*
REGULAR (TR)	32	3,53 ± 2,39	< 0,01 (a)
PARCIALMENTE REGULAR (TPR)	13	4,76 ± 1,53	< 0,01 (b)
IRREGULAR (TIR)	11	9,72 ± 5,71	< 0,01 (c)

* Nível de significância descritivo

(a) TR versus TPR e/ou TIR

(b) TPR versus TR e/ou TIR

(c) TIR versus TR e/ou TPR

les que usaram tratamento regular tiveram suas lesões cicatrizadas em tempo consideravelmente menor. Houve diferença significativa entre as médias dos três grupos ($P < 0,01$).

Em 66 pacientes nos quais a cicatrização das lesões foi acompanhada cuidadosamente (Tabela XVIII), as lesões com áreas menores cicatrizaram em tempo menor e vice-versa. Não foi encontrada diferença entre os grupos II e III, porém o número de pacientes no último grupo é insuficiente para uma análise adequada. Quando se excluíram os pacientes que tiveram tratamento irregular, a significância estatística dos resultados sobre a influência da área da lesão versus o tempo de cicatrização aumentou de $P < 0,01$ para $P < 0,003$.

As lesões localizadas na cabeça, tronco e membros superiores cicatrizaram em menor tempo que aquelas localizadas em membros inferiores. Entretanto, esses dados não alcançaram significância estatística ($P=0,07$).

A seqüela mais importante na forma cutânea foi a cicatriz, que quando localizada na face mostrou-se antiestética. Em quatro doentes as lesões extensas causaram retrações e deformidades nos membros e face.

A.2 Falha terapêutica

Nesta casuística, foi verificada falha terapêutica, após tratamento inicial, em 16 dos 146 (11,3%) dos pacientes. Em oito deles houve melhora significativa, sete recidivaram e em um a lesão não cicatrizou apesar de mais de 21 meses do tratamento realizado de modo ir-

TABELA XVIII RELAÇÃO ENTRE ÁREA DAS LESÕES E TEMPO DE CICATRIZAÇÃO, EM 66 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA

GRUPO	ÁREAS DAS LESÕES (cm ²)	NÚMERO DE PACIENTES	TEMPO DE CICATRIZAÇÃO ($\bar{X} \pm 1 DP$) (MESES)	VALOR DE P*
I	4 e menos	21	3,59 \pm 3,24	0,001 (a)
II	4 l - 16	36	4,69 \pm 3,21	0,01 (b)
III	16,1 e mais	9	4,61 \pm 1,83	0,4 (c)

* (a) I versus III

(b) I versus II

(c) II versus III

regular. Desses 16 pacientes, oito foram tratados com Lampit, três com uma associação de Lampit com Glucantime, dois com Allopurinol e três com Glucantime. Como esquema alternativo, usou-se o Glucantime em 87,0% dos casos e Allopurinol no restante. Houve cura clínica posterior em 14 dos 16 pacientes (Tabela XIX). Em um paciente (LTB 250), houve a necessidade de se associar o tratamento cirúrgico à terapêutica específica (Glucantime).

A eficácia do antimonial pentavalente (Glucantime) em LC na área de Três Braços foi de 95%, sendo igualmente eficaz nas lesões múltiplas ou únicas. Todos os pacientes que apresentaram falha terapêutica com essa droga tiveram um tratamento irregular.

As lesões com maior extensão foram mais frequentes nos casos que houve falha terapêutica (8/16), que na casuística geral de modo significante ($P < 0,01$) (Tabela XIX).

As outras variáveis, tais como idade e sexo dos pacientes, tempo de duração da doença, número de lesões, localização e histologia, não influenciaram, aparentemente, a persistência da atividade das lesões.

A ocorrência de recidivas foi de 3,8% e o tempo de reativação das lesões foi de $11 \pm 8,3$ meses, com um intervalo entre 1 e 24 meses. A recidiva ocorreu, em seis de sete pacientes, no mesmo local da lesão primária e todos eles usaram drogas pouco ativas ou tiveram tratamento irregular (Tabela XX).

Dezoito (10,7%) de 170 pacientes com LC tiveram antecedentes de lesões cutâneas compatíveis com leishmaniose há 12 ± 10 anos, com intervalo de 2 a 30

DESLA XIX ALGUNS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM 16 PACIENTES DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA QUE APRESENTARAM FALHA TERAPÊUTICA.

Nº DE ORDEM	LTB	SEXO IDADE	TEMPO DA DOENÇA (MESES)	LOCALIZAÇÃO	ÁREA APROXIMADA DAS LESÕES (cm ²)	DIAGNÓSTICO IDRMP (1)	PROGNÓSTICO PELA HISTOLOGIA (2)	TRATAMENTO INICIAL	TRATAMENTO ALTERNATIVO	ESTÁGIO CLÍNICO ATUAL (5)	TEMPO DE ACOMPANHAMENTO (MESES)
01	003	M/40	4	PERNA	30,0	+/-	±	L	G (IR)	ATIVO	79
02	008	M/45	44	PERNA	23,8	+/-	±	L	G	C	79
03	028	M/58	120	FACE	-	+/-	±	L	G	C	78
04	051	F/12	2	PERNA	23,3	+/-	±	L	Allop.	C	56
05	065	F/15	1	PERNA	5,94	++	±	L	Allop.	C	54
06	066	F/45	1	PERNA	20,2	++	±	L	G	C	50
07	077	M/16	3	PERNA	20,0	++	±	L	G	C	36
08	083	M/18	2	PERNA	24,3	++	±	L	G	C	36
09	095	F/2	3	TORAX	-	NL/+	±	Allop.	G	C	26
10	096	F/16	4	M.SUP.	5,5	++	±	Allop.	G	C	28
11	129	M/39	1	FACE	3,75	++	±	G + L	G	C	30
12	131	M/12	6	PERNA	4,2	-/-	±	G + L	G	C	34
13	144	M/14	12	PERNA	5,4	++	±	G + L	G	C	32
14	187	M/7	2	PERNA	11,2	++	±	G (IR)	G	C	24
15	216	F/53	84	COXA	30,7	++	±	G (IR)	G	ATIVA	21
16	250	M/37	7	TORAX	30,0	++	-	G (PR)	G+Cirurg.	C	15

(1) Demonstração do parasito pelo esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou hamster

(2) Prognóstico: (+) = bom; (+/-) = variável; (-) = Reservado

(3) G= Glucantime; L= Lampit; Allop= Allopurinol; PR= parcialmente regular

(4) Cirug. Cirurgia

(5) C= Cicatrizado

TABELA XX. PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM SETE PACIENTES DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA QUE RECIDIVARAM

Nº DE CASO	Nº DE LTB	SEXO IDADE	TEMPO DA DOENÇA (MESES)	LOCALI- ZAÇÃO	ÁREA AFRO- XIMADA DAS LESÕES (cm ²)	DIAGNÓ- STICO IDR/V/P (1)	PROGNÓSTI- CO PELA HISTOLOGIA (2)	TRATAMENTO PRÉVIO REA- TIVADO (3)	TEMPO OCOR- RÊNCIA DA RECIDIVA (MESES)	LOCALIZA- ÇÃO DA RECIDIVA	TEMPO DE CICLIZA- ÇÃO APÓS RECIDIVA (m)	TEMPO DE ACOMP. (m)
01	129	M/39	1	FACE	3,75	+/+	±	G + L (R)	5	DIFERENTE	5	30
02	131	M/12	6	PERNA	4,2	-/-	±	G + L (IR)	24	IDEM	4	34
03	144	M/14	12	PERNA	5,4	+/+	±	G + L (R)	18	IDEM	7	32
04	008	M/45	44	PERNA	23,8	+/-	±	L	4	IDEM	3	80
05	051	F/12	2	PERNA	23,3	+/-	±	L	18	IDEM	6	57
06	065	F/15	1	PERNA	5,94	+/+	±	L	7	IDEM	4	54
07	187	M/7	2	PERNA	11,2	+/+	±	G (IR)	1	IDEM	15	24

(1) Comprovação do parasito pelo esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou hamster

(2) Prognóstico: (+) = bom; (±) = variável; (-) = reservado

(3) G = Giocantine; L = Lampit; IR = Irregular; R = Regular

anos, sendo que aproximadamente 60,0% deles não foram tratados. Em 80,0% dos casos, a localização da lesão foi diferente da atual.

B. COMPORTAMENTO DA INTRADERMOREAÇÃO DE MONTENEGRO

B.1 Pacientes com IDRM inicial negativa

Foi repetido o teste cutâneo em 10/12 pacientes que tiveram IDRM inicialmente negativa. Em sete deles a reação tornou-se positiva. Dos três que continuaram negativos, em dois parasito foi demonstrado e no outro o padrão histológico da lesão era compatível com leishmaniose. O teste foi repetido em três oportunidades durante o espaço de um ano. A lesão de um desses pacientes demorou 15 meses para cicatrizar, após cinco séries de Glucantime. Todos os pacientes tinham um bom estado nutricional.

B.2 Pacientes com IDRM inicial positiva

Em um grupo de 16 pacientes com IDRM inicial positiva e um tempo médio de acompanhamento de 34 ± 14 meses (18 a 72 meses), após a cicatrização da lesão foi repetido o teste cutâneo. A diferença média entre as leituras inicial e final foi de $6,37 \pm 5,73$ mm (i.c. 95%: 3,56 até 9,18), o que demonstrou uma diminuição significativa da reação (FIG. 08), 50% dos pacientes tiveram o diâmetro da induração para menos de 5mm, limite aceito para interpretar a negatividade do teste. Dos dois doentes que tiveram aumentado o diâmetro de induração no segundo teste, um deles reativou a lesão 18 me-

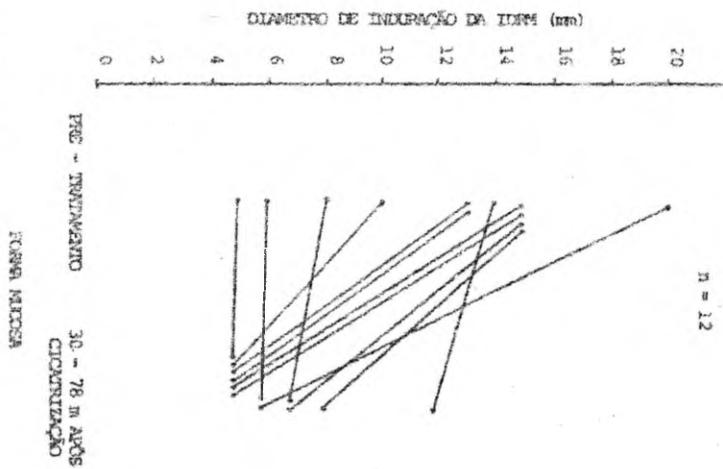
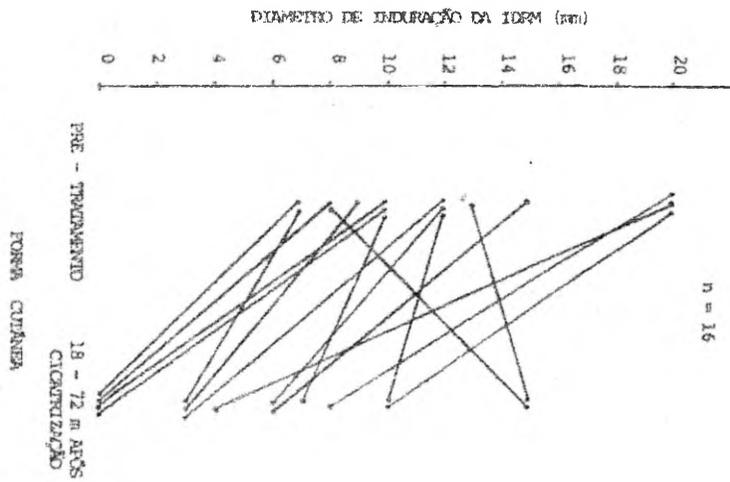


FIG. 8 CONFORMAMENTO DA IODM EM PAINÉIS COM ICI E TMSSE INICIAL POSITIVO.

ses após a cicatrização e o outro permaneceu com lesão inativa e sorologia negativa 48 meses após a cicatrização.

C. COMPORTAMENTO DA SOROLOGIA

Na Tabela XXI, foram resumidos os resultados do estudo de 102 pacientes com LC avaliados sorologicamente durante os períodos de pré-tratamento e de cicatrização da lesão. Logo após a cicatrização das lesões, 68% dos pacientes persistiram com títulos IFI positivos. Posteriormente, o número de pacientes foi variável mas observou-se que nos diferentes intervalos de tempo ainda persistiu a soropositividade (Tabela XXI). A variação destes títulos foi melhor observada na FIG. 9 outros 15 doentes que tiveram sorologia inicial positiva e que se perderam do controle transitoriamente, foram avaliados novamente anos depois. Oito deles ainda persistiram com títulos IFI positivos: dois aos 12, dois aos 24, três aos 36 e um aos 48 meses. Todos, clinicamente, sem evidência da doença. Três doentes que tiveram sua sorologia negativa, voltaram a tê-la positiva e assim permaneceram até 12, 24, 36 meses.

De 36 pacientes que usaram TPR em um mínimo de duas séries e que foram acompanhados sorologicamente de forma regular, foi feita uma avaliação mais estrita da evolução sorológica. As coletas de sangue foram realizadas durante e ao término do tratamento, na verificação da cicatrização e entre 3 e 6 meses depois dela. Na Tabela XXII são apresentadas os resultados obtidos. A maior parte dos pacientes tiveram títulos de IFI

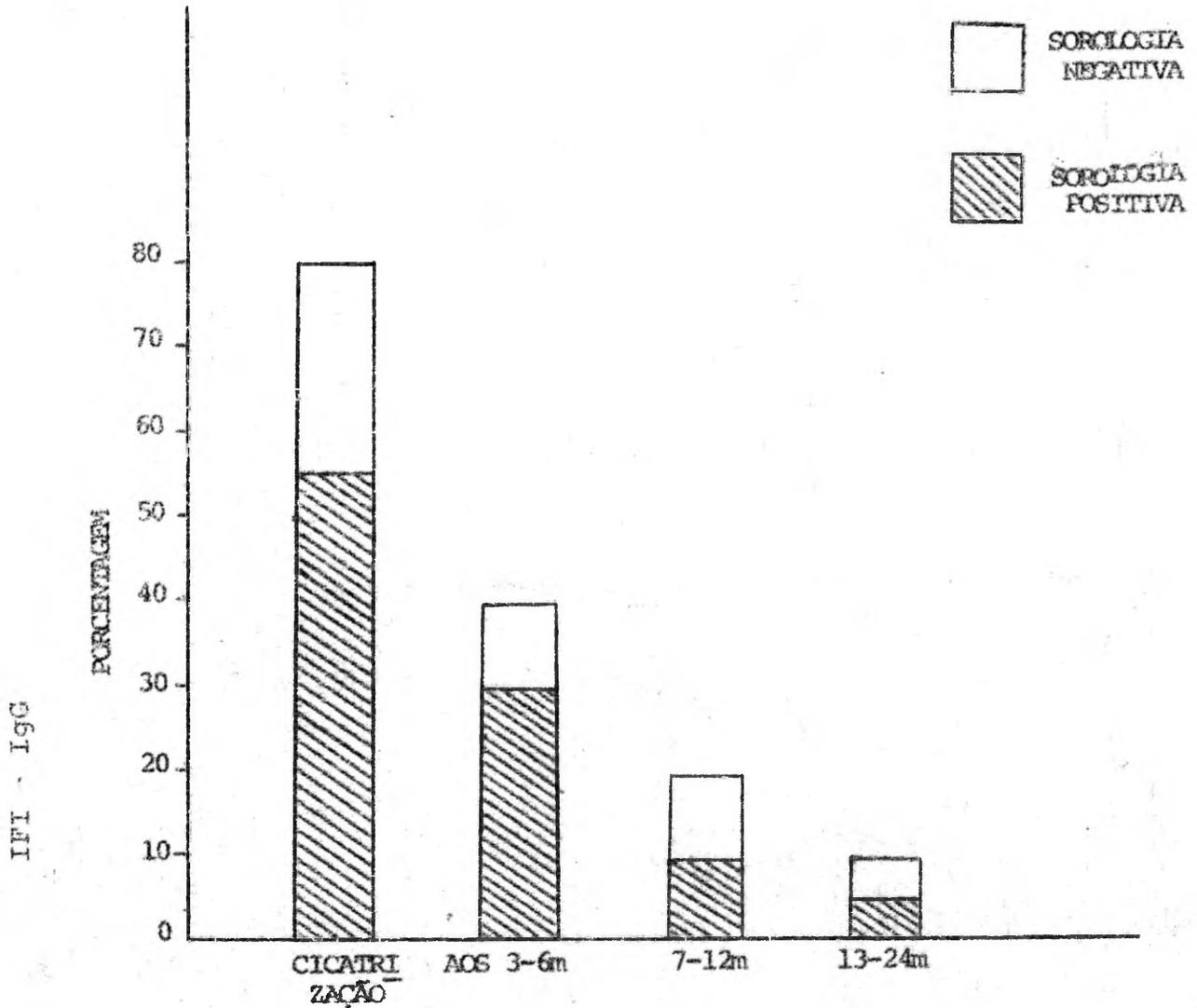


FIG. 9 EVOLUÇÃO SORIOLOGICA DOS 79 PACIENTES COM TÍTULO INICIAL POSITIVO PARA IFI

TABELA XXI. EVOLUÇÃO SOROLÓGICA EM 102 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA, APÓS TRATAMENTO ESPECÍFICO

SOROLOGIA PRÉ-TRATA- MENTO	EVOLUÇÃO DA SOROLOGIA (IFI)												
	NA CARACTERIZAÇÃO				AOS 3 a 6 MESES		AOS 7 a 12 MESES		AOS 13 a 24 MESES		Nº PACIEN- TES EXAMI- NADOS	Nº PACIEN- TES EXAMI- NADOS	Nº TÍTULOS POSITIVOS
	Nº PACIEN- TES EXAMI- NADOS	+/-	% TÍTULO LOS PQ SITIVOS	+/-	Nº PACIEN- TES EXAMI- NADOS	% TÍTULO LOS PQ SITIVOS	+/-	Nº PACIEN- TES EXAMI- NADOS	% TÍTULO LOS PQ SITIVOS				
I NEGATIVA	23	3/20	13,0	2	2/-	100,0	2	2/-	100,0	2	1/1	50,0	
II POSITIVA	79	54/25	68,3	39	30/9	76,9	18	9/9	50,0	9	5/4	55,0	

TABELA XXII EVOLUÇÃO DOS TÍTULOS DE IFI - IgG, EM 36 PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ESPECÍFICO

GRUPO	PERÍODO DE EXAME	NÚMERO DE PACIENTES EXAMINADOS	TÍTULOS DE IFI - IgG							% COM TÍTULOS POSITIVOS	MGT	VALOR DE P*
			<20	20	40	80	160	320	640			
I	PRÉ-TRATAMENTO	36	2	4	10	9	8	3	-	94,5	65,98	> 0,50 (a)
II	1/2 TRATAMENTO	36	4	4	7	7	10	4	-	88,9	67,27	< 0,001 (b)
III	FIM DO TRATAMENTO	36	11	6	3	7	7	1	1	69,5	41,18	< 0,001 (c)
IV	CICATRIZAÇÃO	36	12	10	6	2	5	1	-	66,5	27,74	< 0,001 (d)
V	3 a 6 MESES APÓS CICATRIZAÇÃO	36	21	7	7	1	-	-	-	41,7	15,87	

* (a) Comparação entre I e II

(b) Comparação entre II e III

(c) Comparação entre II e IV

(d) Comparação entre IV e V

moderados. Observou-se uma diminuição significativa e progressiva nos níveis de anticorpos, a partir do fim do tratamento. Não obstante, a soropositividade manteve-se em torno de 70%, até o momento da cicatrização, para diminuir até 41,7% no controle feito aos três a seis meses. Os títulos de IFI neste momento geralmente foram baixos ($\leq 1/40$).

Nos pacientes com falha terapêutica, poucos tiveram acompanhamento sorológico. Durante o tempo que eles permaneceram com lesões ativas, apresentaram variações irregulares nos títulos de IFI, sem mudanças significantes nos títulos.

Dos sete pacientes que recidivaram, três deles nunca apresentaram sorologia positiva, três permaneceram com títulos positivos baixos e estáveis sem evidência sorológica que pudesse prever a recidiva. Somente um caso (LTB 144) que depois da cicatrização inicial negativou a sorologia, tornou a apresentar títulos positivos, seis meses antes da reativação.

Observaram-se diferentes padrões no comportamento dos anticorpos depois do início do tratamento, que basicamente obedeceram aos quatro padrões propostos por Cuba (032): (a) Padrão I, com sorologia inicial positiva e negatificação depois da cicatrização (50% dos pacientes), (b) Padrão II, com sorologia inicial positiva e persistência dos títulos depois do tratamento embora a títulos baixos (34% dos pacientes), (c) Padrão III, com sorologia sempre negativa (13% dos pacientes) e (d) Padrão IV, com sorologia inicial negativa e positificação dos títulos após cicatrização (3% dos pacientes).

O padrão II, apresentou duas variantes: uma com títulos baixos iniciais e aumento depois do tratamento (um terço) e outra com títulos iniciais altos (níveis entre 1/20 a 1/320) (dois terços). No padrão II em alguns casos observou-se flutuações dos títulos. A maioria dos pacientes com falha terapêutica encontraram-se neste grupo. A maior porcentagem dos doentes que permaneceu com títulos positivos após a cicatrização não apresentou nenhuma evidência da doença em controles clínicos seriados, até 48 meses depois.

4.7.2 Forma mucosa

Dos 57 pacientes portadores de lesão mucosa, 54 (95%) deles foram acompanhados por um tempo mínimo de seis meses e máximo de 83 meses. Alguns destes doentes se perderam do controle temporariamente e, somente um deles deixou o programa definitivamente. A média de seguimento foi de 33 ± 26 meses, sendo 73% mais de um ano, 47% mais de dois e, 21% mais de cinco anos. A média de avaliação por doente e por ano foi de $3,3 \pm 1,5$ vezes, durante o período de atividade da enfermidade. Após a cicatrização foram avaliados pelo menos uma vez por ano.

A. COMPORTAMENTO CLÍNICO

O comportamento clínico da doença foi avaliado por:

A.1 Tempo de cicatrização

Em 22 pacientes com comprometimento mucoso, dos quais 13 apresentaram lesão única e nove lesões múltiplas, avaliou-se a influência da regularidade do tratamento com Glucantime em relação ao tempo de cicatrização. Destes 22 pacientes, 4/22 (18%) usaram duas séries, 14/22 (64%) três séries e, 4/22 (18%) quatro séries.

Verificou-se que, 15/22 pacientes que usaram tratamento regular cicatrizaram suas lesões em $4,2 \pm 1,3$ meses, tempo significativamente menor ($P < 0,001$) que aqueles (7/22) que se trataram irregularmente ($9,5 \pm 3,5$ meses).

Não foi encontrada diferença significativa entre o tempo de cicatrização das lesões múltiplas e únicas ($P < 0,40$).

A.2 Falha terapêutica

Na Tabela XXIII são apresentadas os resultados dos pacientes que tiveram falha terapêutica.

A eficácia do antimonial pentavalente nas lesões mucosas foi de 87% em nossa casuística, sendo igualmente eficaz nas lesões múltiplas e únicas. Em três dos quatro doentes em que esta droga foi ineficaz, os pacientes haviam usado previamente grandes quantidades dela, por longo período de tempo mas irregularmente. No outro doente, depois de uma melhora parcial e transitória, não houve nenhuma resposta.

A eficácia do Nifurtimox em lesões foi muito baixa, unicamente cicatrizando as lesões de dois dos 15 pacientes tratados. A maioria destes doentes te-

TABELA XIII. ALGUNS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM 14 PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA E QUE APRESENTARAM
FALHA TERAPÊUTICA

Nº DE ORDEM	LTB	SEXO IDADE	Nº DE LESÕES	TEMPO DE DOENÇA (MESES)	DIAGNÓSTI CO IDRM/ p(a)	ANTECEDENTES DE TRATAMENTOS (b)	TRATAMENTO INICIAL EM TRÊS SEMANAS	TRATAMENTOS ALTERNATIVOS	ESTÁGIO CLÍNICO	TEMPO DE ACOM- PANHAMENTO (ME- SES)
01	010	F/20	UNICA	60	+/-	Fusid./GLUC.(IR)	LAMPIT	ANFOTERICIN B	CURA	72
02	019	M/11	UNICA	10	+/-	GLUC. (IR/IN)	LAMPIT	GLUCANTIME	CURA	72
03	041	M/67	UNICA	19	+/+	Não	LAMPIT	GLUCANTIME	CURA	60
04	043	M/26	UNICA	48	+/-	Não	LAMPIT	GLUCANTIME	CURA	60
05	046	M/47	UNICA	12	+NF*	Não	LAMPIT	GLUCANTIME	CURA	34
06	079	M/55	UNICA	10	-/+	Não	LAMPIT	GLUCANTIME	CURA	50
07	133	F/8	UNICA	24	+/+	GLUC. (IR/IN)	GLUCANTIME	ANFOTERICIN	CURA	24
08	002	M/32	MULT.	18	+/+	Não	LAMPIT	GLUCANTIME	CURA	80
09	009	M/65	MULT.	60	+/+	GLUC. (IR/IN)	LAMPIT	-	MORREU	12
10	012	M/14	MULT.	24	+/+	GLUC. (IR/IN)	LAMPIT	GLUC./ANF BEM	ATIVO	80
11	018	M/73	MULT.	18	+/+	Não	LAMPIT	-	MORREU	24
12	026	M/37	MULT.	108	+/+	GLUC. (IR/IN)	LAMPIT	GLUC. (IR)	MORREU	62
13	176	F/23	MULT.	60	+/+	GLUC. (IR)	Gluc. 3se	ANFOTERICIN B	CURA	28
14	208	M/29	MULT.	108	+/+	Fusid./GLUC.(IR)	PENTOSTAM	ANFOTERICIN B	CURA	21

(a) Comprovação do parasito pelo esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou hamster

(b) Fusid. = Fusidina ; Gluc = Glucantime; IR = irregular; IN = insuficiente; Pent = Pentostam; Anf = Anfotericin B
*N.F = Não Feito

ve suas lesões cicatrizadas depois do tratamento com Glucantime. Três dos quatro pacientes que desenvolveram lesão mucosa no estudo prospectivo, foram tratados inicialmente com Lampit e o outro recebeu Glucantime (LTB 133).

A Anfotericina B foi utilizada somente no hospital em casos graves ou naqueles que não apresentaram melhora com as outras drogas. Dos oito pacientes que usaram a droga, seis evoluíram favoravelmente, embora, em três deles fosse usada menos de duas gramas, como dose total. Houve duas falhas terapêuticas: um destes doentes somente aceitou um grama da droga (finalmente curou-se com a administração prolongada de Nifurtimox) e, o outro não obstante receber 2,5 gramas, somente obteve melhora transitória.

A ocorrência de recidivas em pacientes com 12 ou mais meses de seguimento foi 12% (4/33) no tempo médio de $6,5 \pm$ quatro meses. Deles, três foram tratados inicialmente com Lampit e um com Anfoterina B com doses baixas.

A tabela XXIV sumariza os resultados da evolução clínica dos 57 pacientes com leishmaniose mucosa tratados. Dos 53 doentes acompanhados, 40 (75%) cicatrizaram e nove encontraram-se ativos. Desses, em três o tratamento não foi ministrado por motivo de gravidez ou puerpério, em quatro apresentaram melhora significativa após seis meses apenas de seguimento. Dos restantes, um tem a enfermidade localizada na laringe e houve necessidade de laringoscopia direta para avaliar sua cicatrização; o outro doente representou um problema terapêutico, já que recebeu todas as drogas e esquemas conhecidos de tratamento da LCM, com fracasso até o momento.

TABELA XXIV EVOLUÇÃO DA DOENÇA EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO
E NÚMERO DE LESÕES, EM 57 PACIENTES COM LEISH
MANIOSE MUCOSA

NÚMERO DE LESÕES	Nº DE PACIENTES	EVOLUÇÃO COM O TRATAMENTO			
		CURADOS	ATIVOS	MORTOS	NÃO ACOM PANHADOS
ÚNICA	38	26	7	1*	4
MÚLTIPLA	19	14	2	3	-
T O T A L	57	40	9	4	4

* Faleceu de causa diferente a leishmaniose

A.3 Complicações e seqüelas

Na forma mucosa, a infecção secundária bacteriana nos pacientes com lesões extensas, foi da maior importância, e precisou de tratamento antibiótico prévio.

A perfuração do septo nasal verificou-se em 55% dos doentes com lesão única, e em 58% dos com lesões múltiplas. A destruição completa do septo foi menos frequente, ocorrendo em 7% dos pacientes.

A sialorréia profusa foi um achado frequente nos pacientes com comprometimento laríngeo.

Dos quatro pacientes que faleceram, três apresentaram comprometimento extenso das mucosas, com dificuldade na deglutição e respiração. Todos três recusaram repetidamente o tratamento hospitalar. O óbito foi causado por infecção no trato respiratório inferior. Uma quarta paciente com afecção limitada ao septo nasal faleceu de doença pulmonar de etiologia não esclarecida, diferente da leishmaniose.

As sequelas mais importantes ocorreram naqueles doentes que apresentaram lesões múltiplas. Cinco de 19 pacientes ficaram com retrações, linfedema de rosto e seis (31,5%) com defeitos tissulares de leves a moderados no mesmo local. Naqueles que tiveram comprometimento laríngeo, apresentaram graus diversos de disфонia persistente.

B. COMPORTAMENTO DA IDRM

B.1 Pacientes com IDRM inicial negativa

Nos cinco pacientes em que a IDRM inicial foi negativa (Tabela V), houve positividade depois do tratamento. Três doentes apresentaram mal estado nutricional, prévio ao tratamento.

B.2 Pacientes com IDRM inicial positiva

Em um grupo de 12 pacientes com IDRM inicial positiva, foi repetido o teste entre 30 a 78 meses depois da cicatrização (média 56 ± 22 meses). Verificou-se que a diferença entre a leitura inicial e a final foi $6,16 \pm 4,52$ mm (i.c: 95%: entre 3,6 e 8,7) o que significou que existiu uma clara diminuição no diâmetro de induração, porém nenhum paciente negativou o teste (FIG.08). Também o teste cutâneo foi repetido em sete indivíduos durante o tratamento, e em seis deles não houve modificação significativa. No outro paciente, o teste tornou-se negativo coincidindo com o agravamento da doença. Ele rejeitou qualquer tratamento, e quatro meses depois faleceu.

C. COMPORTAMENTO DA SOROLOGIA

A Tabela XXV mostra os resultados da evolução sorológica em 31 pacientes, em comparação com os títulos iniciais. As colheitas foram feitas durante o tratamento, na cicatrização, e até 24 meses depois dela. Houve uma grande variação nos títulos, nos diferentes períodos de exames, com considerável queda dos mesmo na maioria dos soros. Logo após a cicatrização, observou-se alteração dos títulos em 55% dos soros. Somente em

TABELA XXV VARIACÖES NOS TÍTULOS DE ANTICORPOS FLUORESCENTES EM 31 PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA DURANTE E DEPOIS DO TRATAMENTO ESPECÍFICO

PERÍODO DO EXAME	Nº DE PACIENTES EXAMINADOS	MUDANÇA NO TÍTULO DE ANTICORPOS (2 Diluções)					Nº DE PACIENTES COM TÍTULOS POSITIVOS	PORCENTAGEM
		+2	+1	0	-1	-2		
1/2 TRATAMENTO	31						30	96,8
Nº CASOS		-	3	23	3	2		
% CASOS		-	9,7	74,1	9,7	6,4		
CICATRIZAÇÃO	31						25	80,6
Nº CASOS		-	-	14	6	11		
% CASOS		-	-	45,7	19,3	35,4		
CONTROLE APÓS 6 a 12m	26						11	42,3
Nº CASOS		1	1	4	10	10		
% CASOS		3,8	3,8	15,4	38,5	38,5		
CONTROLE APÓS 24m	18						3	16,6
Nº CASOS		-	-	2	10	6		
% CASOS		-	-	11,1	55,5	33,3		

11% dos casos não houve modificação nos níveis de anticorpos (IFI) após o tratamento. Na maioria dos soros, a queda foi de dois a quatro diluições. Observou-se infrequente aumento dos títulos, e quando isto aconteceu, foi sempre transitório.

Apesar de evidente diminuição dos títulos, a soropositividade, logo após a cicatrização, foi de 81% aos 12 meses 42% (níveis entre 1/20 a 1/160), e aos 24 meses ainda 16,6%, porém em diluições de 1/20 a 1/40.

Na Tabela XXVI apresentam-se os resultados dos 13 pacientes em que houve falha terapêutica. Observou-se que na maioria deles (61,5%), os títulos não mudaram significativamente, e naqueles que apresentaram variações, estas foram irregulares. Em alguns casos houve alterações relevantes que geralmente ocorreram depois que clinicamente era evidente a piora.

Dos quatro pacientes que reativaram, um deles permaneceu com títulos negativos durante a lesão ativa, tornando-se positiva somente depois da reativação. Os outros três doentes permaneceram com títulos positivos baixos, sem nenhum indício de valor para prever a recorrência.

TABELA XXVI. VARIACÃO DOS TÍTULOS DE ANTICORPOS FLUORESCENTES EM 13 PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA COM FALHA AO TRATAMENTO ESPECÍFICO

PERÍODO DO EXAME	Nº DE PACIENTES EXAMINADOS	MUDANÇA NO TÍTULO DE ANTICORPOS (2 DILUIÇÕES)					Nº PACIENTES COM TÍTULOS POSITIVOS	PORCENTAGEM
		+2	+1	0	-1	-2		
1/2 TRATAMENTO	13						13	100,0
Nº CASOS		1	1	8	1	1		
% CASOS		7,7	7,7	61,5	7,7	7,7		95
FIM DO TRATAMENTO	13						11	84,6
Nº CASOS		1	1	8	1	1		
% CASOS		7,7	7,7	61,5	7,7	7,7		
CONTROLE 3 a 6 m	8						8	100,0
Nº CASOS		1	-	5	1	1		
% CASOS		12,5	-	62,5	12,5	12,5		

5. DISCUSSÃO

O termo Leishmaniose cutâneo-mucoso (LCM) (04) tem sido utilizado para referir-se à doença que atinge a pele e/ou mucosa, não necessariamente indicando comprometimento simultâneo dos dois tegumentos. O frequente é que a lesão cutânea ocorra primeiro, desenvolvendo, posteriormente, em alguns pacientes, a lesão de mucosa. Preferimos neste trabalho separar os pacientes em apenas dois grupos: aqueles com lesão de pele (LC) e aqueles com lesão de mucosa (LM), podendo ser portador de lesão cutânea concomitante.

São várias as revisões sobre as características da doença produzida no homem pela L.braziliensis braziliensis (75), porém fundamentam-se mais em impressões clínicas, que em fatos. A maioria dos estudos a respeito basearam-se em observações de tipo transversal, em pacientes hospitalizados e, sem ter um adequado acompanhamento, o qual limita seu valor (90, 109)

Até a última década, os estudos clínicos sobre leishmaniose careceram da tecnologia necessária, que se precisa para identificar o organismo causal.

Recentemente, Lainson (62) reconhece que as subespécies de L.braziliensis são indubitavelmente as responsáveis da grande maioria de leishmaniose cutânea (LC) nas Américas e, que pelo menos uma dessas subespécies encontra-se associada com o comprometimento das mucosas. Não obstante, várias subespécies podem coexistir em uma área geográfica (80, 65) ou, em outras, as subespécies do Complexo mexicana podem ser as responsáveis

pela doença cutânea (62).

Na região de Três Braços, Bahia, área endêmica de Leishmaniose Tegumentar (11) 96,7% das cepas isoladas de pacientes foram identificadas como L.b.braziliensis. Todos os parasitos isolados das lesões mucosas pertencem a esta subespécie e 49/51 (96%) das isoladas de lesões cutâneas, também. Até o momento não conhecemos o vetor nem o reservatório silvestre. Nesta área, já se demonstrou a existência de cepas do complexo mexicana, isoladas de roedor (Proechimys inheringi denigratus) (14). Além disso dentro da variada fauna flebotômica, identificou-se Lu. flaviscutellata (13). Com a existência de somente duas infecções humanas por L.mexicana (3,2% das cepas isoladas), confirma-se observação feita por Lainson (62), que a doença produzida no homem por este parasito é rara.

Estes dois casos foram excluídos no presente estudo, embora clinicamente não se diferenciou das lesões produzidas por L.b.braziliensis. Frequentemente o diagnóstico de LC, é sugerido pelo quadro clínico compatível, em indivíduo procedente da área endêmica. Para um clínico experiente, o diagnóstico de LC não é um problema, não obstante serem alguns casos de difícil diagnóstico diferencial de outras doenças que causam lesões similares. Em nossos pacientes, as lesões fechadas, em especial as verrucosas, foram as que apresentaram maior dificuldade de diagnóstico pela raridade de encontro do parasito.

O outro problema diagnosticado foi verificado com pacientes, nos quais se suspeita de acometimento recente da mucosa nasal. O caso mais frequente foram

pessoas portadoras de cicatriz compatível de LC, com sintomatologia nasal, queixando-se de obstrução, prurido, ferroadas, eliminação de crostras sanguinolentas e ao exame clínico apresentavam eritema, edema da mucosa do septo e cornetos. Embora, estes sintomas sejam sugestivos de LM exames auxiliares praticados não ajudaram o diagnóstico. Os títulos de IFI foram negativos ou baixos (< 1/40). A maioria destes pacientes tornaram-se assintomáticos espontaneamente ou com tratamento antialérgico.

A obtenção de material das lesões, quando localizadas na pele, geralmente não constituia um problema. As situadas nas mucosas não foram de fácil consecução, pelas limitações técnicas ou a reticência dos pacientes em permitir o procedimento.

A presença de anticorpos, IDRM positiva e quadro histológico compatível não devem ser considerados como testes de diagnóstico definitivo (07). Porém na Leishmaniose causada por L.b.braziliensis não é possível aceitar esta recomendação devido ao fato de que a demonstração do parasito e mesmo o isolamento é difícil (63,103), o que foi confirmado em nossos resultados.

Nos pacientes de Três Braços, foi demonstrado o parasito em 71,2% em LC e, 48% em LM, sendo isto possível pelo uso de vários métodos empregados no diagnóstico.

Demonstrou-se em LC que o sucesso no achado e isolamento do parasito é inversamente proporcional ao tempo de doença (Tabela XXVII). Verifica

camos que a principal razão disso é o uso de tratamento específico, o qual logicamente aumenta com a duração da enfermidade. Em LM não se observou a relação entre tempo de doença e comprovação parasitológica. Explica-se porque a maioria destes pacientes eram crônicos. Somente 10% deles tinham menos de seis meses de enfermidade. O efeito do uso de tratamento específico foi similar que em LC. Chamou a atenção (tendo-se em condeção que o número de pacientes ainda é pequeno), que o efeito da droga não evidenciou com clareza na forma mucosa múltipla, nem na forma com lesões cutâneas extensas, apesar do uso de grandes quantidades de antimonial pentavalente, embora ministrado de forma irregular. Nossos dados sugerem que o sucesso da comprovação parasitológica nesses doentes pode depender mais da extensão da lesão do que do tempo de doença e/ou uso de tratamento específico.

Na investigação parasitológica feita por diversos pesquisadores (Tabela XXVII) observa-se que o encontro do parasito varia grandemente, desde 19,3% até 83,3%. As possíveis razões que explicariam estes achados seriam: (1) Diferenças na metodologia de estudo. (2) Tempo de doença: na maioria dos trabalhos o número de pacientes examinados, segundo o tempo de doença é variável (Tabela XXVIII). A comparação estatística de nossos dados e aqueles dos outros estudos, ajustados entre si e ao tempo de doença, número de pacientes e método empregado, não mostrou diferenças significativas na sensibilidade, exceto nos dados de Pessoa & Pestana (92). (3) Forma clínica: na Tabela XXVIII observamos que existe diferença significativa ($P < 0,05$) na positividade do

TABELA XXVII DADOS COMPARATIVOS DA SENSIBILIDADE DO EXAMEN PARASITOLÓGICO NO DIAGNÓSTICO DE LCM

AUTOR	FORMA CLÍNICA	PESQUISA DE LEISHMANIA*	NÚMERO DE PACIENTES	SENSIBILIDADE (%)
- BUSS (1929) (30)	?	E	94	54,2
- PESSOA e BARRETO (1948) (90)	CUTÂNEO	H	44	63,5
		E	36	83,3
- CHIARI (27) (1971)	CUTÂNEO	E	37	48,0
- FURTADO e col. (1972) (46)	?	H	75	30,6
- RODRIGUEZ e col. (1976) (195)	?	H	84	26,15
- MAYRINK e col. (1979) (80)	CUTÂNEO	E	1591	19,3
- CENETROP (122) (1976-1978)	CUTÂNEO	E	102	33,3
		H	95	37,9
	MUCOSA	E	59	8,5
		H	27	25,9
- TRÊS BRAÇOS (197 -198)	CUTÂNEO	E+H+C+Ha	177	71,2
	MUCOSA		57	48,0

* E= Esfregaço; H= Histologia; C= Cultura; Ha= hamster

TABELA XXVIII DADOS COMPARATIVOS DA SENSIBILIDADE DO EXAMEN PARASITOLÓGICO NO DIAGNÓSTICO DA LCM SEGUNDO O TEMPO DE DOENÇA

AUTOR	PESQUISA DE LEISHMANIA*	TEMPO DE DOENÇA (M)	NÚMERO DE PACIENTES	SENSIBILIDADE %
- PESSOA E BARRETO (1948) (90)	E	≤ 1	12	100,0
		2 - 6	24	75,0
		> 6	?	20,0
- BUSS (20) (1929)	H	1 - 2	16	100,0
		3 - 12	11	64,0
		> 12	17	29,0
- FURTADO e col. (1972) (46)	H	1 - 3	13	69,2
		4 - 6	14	28,5
		7 - 12	14	21,4
		> 12	34	20,5
- CENETROP (122) (1976-1978)	E	≤ 1	26	58,0
		2 - 3	36	35,0
		4 - 6	12	25,0
		7 - 12	13	8,0
		> 12	17	18,0
- TRÊS BRAÇOS (1976-1982)	E+H+C+Ha	≤ 1	49	88,0
		2	37	71,8
		3	33	64,0
		5	19	56,5
		≥ 6	27	62,5

* E = Esfregaço; H = Histologia C = Cultura; Ha Hamster.

exame parasitológico das formas cutâneas e mucosas em os estudos. É de salientar que quando comparamos a doença mucosa com a cutânea crônica (tempo de enfermidade maior de seis meses) esta diferença desaparece. Na maioria dos pacientes com comprometimento mucoso havia mais de seis meses de doença. (4) Critérios de admissão dos pacientes: geralmente foram o diagnóstico clínico e IDR_M positiva. Não obstante, nas regiões endêmicas é frequente encontrar indivíduos com IDR_M positiva sem história clínica de leishmaniose, encontrando-se índices que variam entre 6% a 62,5% (36). Além disso nos climas tropicais não é incomum lesões de diversas etiologias (75, 21) que possam confundir-se com leishmaniose. (5) tratamento específico prévio: demonstramos que seu uso diminuiu a demonstração parasitológica, seja nas formas cutânea ou mucosa. E provável que somente os estudos feitos no início do século estejam livres ou pouco influenciados pelo tratamento específico. Com o tempo o uso de antimonial nas áreas endêmicas generalizou-se. Em nossa casuística, aproximadamente 30% dos pacientes com doença cutânea e 53% com mucosa tinham tomado antimonial no passado.

Em resumo o fato de se obter índices de positividade globais distintos, não necessariamente significa que exista diferenças verdadeiras, já que para interpretação é importante ter em conta os fatores mencionados.

A sensibilidade do esfregaço e histologia, na demonstração parasitológica foi inferior aquela obtida no hamster. Não obstante, esses métodos foram mais práticos, para o trabalho de campo, em virtude da

facilidade para o transporte e conservação do material. A positividade do esfregaço depende, em parte, de um preparo adequado da amostra, além de um observador experiente e paciente (61).

Recentemente, estão-se adaptando técnicas bioquímicas empregadas no laboratório na caracterização taxonômica de leishmânias, para seu uso no campo. Permite detectar as amastigotas diretamente no esfregaço, utilizando o método da hibridização específica do cinetoplasto (K-DNA) (136), o que permite um diagnóstico direto e menos trabalhoso. Infelizmente exige uma quantidade mínima de organismos no esfregaço. Em 20 pacientes estudados, em Três Braços, com esta metodologia, não foi possível detectar os amastigotas (Wirth 1983, comunicação pessoal).

Os achados histopatológicos permitiram, em alguns casos, ajudar o diagnóstico de leishmaniose. O corte histológico permite observar uma maior quantidade de tecido, tendo-se, conseqüentemente mais possibilidades de se encontrar o parasito. No entanto, a leitura é difícil e demorada (Magalhães 1984, comunicação Pessoal). A demonstração de amastigotas têm sido questionada por alguns pesquisadores (103, 79), os quais opinam que na maioria dos casos não é possível identificar o parasito com segurança.

Outro aspecto útil do estudo histológico seria a capacidade de avaliar a condição imunológica do paciente, o que permitiria utilizá-la como fator prognóstico (103). O estudo de 72 pacientes, acompanhados durante 42 + 21 meses no qual tentou-se correlacionar os

achados histológicos com o prognóstico clínico, de acordo com a classificação proposta por Ridley e col(103), mostrou ter valor em apenas 31,0% dos doentes.

A inoculação no hamster foi consistentemente o melhor método para o isolamento primário do parasito, em especial em LC. O animal limpa a infecção bacteriana e fúngica que contamina a amostra obtida, além de ser sensível à infecção por leishmânia. Permite seu transporte com certa segurança inclusive em condições adversas. Porém apresenta também algumas desvantagens tais como desenvolvimento demorado da doença as vezes até de um ano, morte durante o transporte, contaminação com outras doenças como toxoplasmose. Em especial precisa de observação constante e quando desenvolve a doença requer isolamento do parasito mediante cultura em meios artificiais. A cultura mostrou uma sensibilidade menor, sendo a alta porcentagem de contaminação (bactérias e/ou fungos) um problema que não melhorou apesar de utilizar-se antibióticos e antimicóticos, além de todos os cuidados em seu processamento. Em LC, quando empregamos diferentes métodos para a obtenção de amostras seja por aspiração mediante agulha (método de Hendrick & Wright) (53) ou a partir da biópsia (método de Herrer) (54), observamos que com este último método aumentou consideravelmente a contaminação. Acreditamos que é provável que os índices de sensibilidade obtidos para a cultura se encontrem abaixo de seu valor real, já que existe a possibilidade que as feridas mais contaminadas sejam precisamente as mais ativas.

Apesar de carecer de uma adequada padronização a IDRM permanece como um teste útil, clínica e

epidemiologicamente (47, 06). Nas áreas endêmicas o método é menos confiável para o diagnóstico, já que uma reação positiva não necessariamente indica infecção atual (7). Em nossos pacientes achamos que o teste teve uma sensibilidade de 92%, seja em LC ou LM, com uma especificidade de 96% (11, 36).

Estudos feitos em outras áreas endêmicas mostram que a positividade da IDRM variou entre 82% a 92% (92, 96, 122, 80, 78). A falta de padronização dos antígenos utilizados (82, 04), assim como as diferenças nos critérios de leitura, não permitem comparar os resultados.

Em pacientes com reações negativas, observamos que a maior parte deles tiveram menos de um mês de doença. Observações similares foram publicadas por Pessoa & Barreto (90), Echandi (41), Furtado & Pellegrino (45). Esta falta de resposta dependeria do pouco tempo de infecção. Também observamos IDRM negativa em doentes com longo tempo de enfermidade, em especial nos casos mucosos. É conhecido que os testes intradérmicos podem proporcionar informação sob a resposta imune dos pacientes (07). Marsden e col (76) relatam o caso de um doente de LM, com evolução fatal, em que verificaram reversão do teste para a negativização com o agravamento da doença. Os Autores acreditam que, pacientes com evolução desfavorável da doença o teste da IDRM negativo é sinal de mal prognóstico. Nós compartilhamos essa opinião. Observamos situação similar em um dos pacientes que faleceu, e em outros dois, não houve a oportunidade de avaliar este dado.

A reversão do teste cutâneo ainda não

está claro. Sabe-se que vários fatores, tais como idade, estado nutricional, infecções, doenças consumptivas, uso de drogas imunossupressoras (3, 135) são capazes de afetar a resposta intradérmicas. Também se conhece que anticorpos, Complexos imunes (03), ou células da imunidade celular como linfócitos supressores ou monócitos aderentes podem ter a capacidade de suprimir este tipo de resposta imunológica (26).

Em nossos doentes foi difícil assinalar uma destas condições como fator causal, porém três dos cinco pacientes com o teste negativo apresentavam um mal estado nutricional, além de todos aqueles que faleceram.

Não encontramos diferença significativa no tamanho da pápula da IDR_M entre LM e LC, fato observado por Shaw & Lainson (111). O estudo desses Autores foi planejado para detectar esta diferença. Em nosso trabalho o objetivo principal do teste foi o de se ter mais um método de diagnóstico. Por esta razão existem várias fontes de erro ("bias"), por exemplo, o antígeno foi inoculado e lido por diversos pesquisadores durante todo o trabalho, além de que somente foi medido o diâmetro maior da pápula

A maior frequência de necrose observada nos locais da reação nos pacientes com LM, sugere uma resposta de hipersensibilidade mais acentuada. Shaw & Lainson (111) relatam que usando exoantígeno de leishmânia observaram mais reações tipo Arthus em LM do que em LC, no entanto, o número de suas observações foi pequeno. A natureza da necrose é pouco conhecida (133). Pode ser consequência de reações tipo hipersensibilida-

de retardada ou Arthus, Aliás, a resposta ao teste intradérmico é complexa e não totalmente compreendida, haveria necessidade de se usar antígenos mais específicos, imunologicamente definidos, como por exemplo: frações antigênicas específicas purificadas através de anticorpos monoclonais absorvente (6).

Apesar de que na região de Três Braços existe Panstrongylus megistus silvestre, até o momento não detectamos casos de Doença de Chagas. Como também, não foi diagnosticado Calazar o teste sorológico foi possível de avaliar. A técnica de imunofluorescência indireta (IFI) como teste imunodiagnóstico foi de valor em nossa área, confirmando os achdos prévios (34). O teste mostrou uma sensibilidade de 88% em LC e 90% em LM, com uma especificidade de 90% (Cuba 1984, comunicação pessoal). A IFI em comparação com a IDRM exibiu menor sensibilidade e especificidade, porém o teste se mostrou positivo nos casos onde a IDRM foi negativa, independentemente dos fatores que puderam interferir com a resposta de hipersensibilidade. Acreditamos que a IFI é um método complementar, mas não alternativo à IDRM.

A falha na demonstração de anticorpos séricos em leishmaniose tegumentar é atribuída a várias causas. Entre elas, diferenças antigênicas entre as formas amastigotas e promastigotas. Fatores como cepa usada, preparo do antígeno, reagentes, e diferenças no procedimento são assinalados como possíveis razões (86). Apesar da sensibilidade da IFI, ter melhorado com as modificações do método, de 63,5% obtida por Convit & Pinardi (31) à cifras em torno de 90% (127, 34,117),

todos os autores com exceção de Walton obtêm títulos moderados.

Recentemente avaliou-se a técnica imunoenzimática de ELISA como método serodiagnóstico em leishmaniose americana (08). Em Três Braços estudamos comparativamente ELISA e IFI, em 74 pacientes parasitológicamente positivos. Encontramos uma maior sensibilidade de ELISA, porém ainda tem-se 5% de seronegatividade ($P < 0,005$). A especificidade foi similar com ambos métodos (86 %). Por outro lado, em 15 soros de pacientes, deste trabalho, que tiveram títulos de IFI iniciais negativos, dez foram positivos com ELISA e todos, excerto um, com títulos $> 1/160$.

Os títulos de anticorpos somente foram significativamente maiores nos indivíduos com lesões de múltiplas de mucosas, achados diferentes de outros autores os que encontraram títulos mais altos na forma mucosa que cutânea e nas lesões múltiplas do que únicas (27,34), porém não encontramos concordância entre seus dados e as suas MGT. (27,34).

Na área de Três Braços a LC atinge principalmente a população jovem, comprometendo ambos sexos em proporções similares. Estes dados semelhantes aos relatos por Mayrink (80) na região de Caratinga Minas Gerais. Outros pesquisadores como Pessoa & Barreto (90) e, Salgado (106) encontraram prevalências mais altas em homens e, com idades maiores. Estas diferenças da distribuição da doença segundo idade e sexo, explicam-se basicamente por dois fatores: risco de exposição e, grau e persistência da endemicidade através do tempo (116).

O padrão epidemiológico da doença na região de Três Braços é caracterizado pela longa persistência

da endemia na comunidade, o que decorre do fato de que as condições ambientais não foram totalmente modificadas (11). A transmissão da doença na área, ainda não está esclarecida. Aparentemente os moradores se infectam quando frequentam as lavouras próximas à mata, na qual trabalham indistintamente homens e mulheres. Já se demonstrou a presença de cães infectados por L.braziliensis braziliensis (12,14), e a existência peridomiliar e domiciliar do vetor suspeito Lu.Whitmanni. Até o momento não se tem evidências de transmissão intradomiliar (11).

Das lesões cutâneas causadas por L.braziliensis, a mais frequente foi as úlceradas únicas, com características destrutivas, com tendência à cronicidade. Estas lesões crescem rapidamente, em especial nos dois primeiros meses de doença, independentemente da localização, sexo ou idade. Coincidentemente neste período são maiores as possibilidades de comprovação parasitológica. Estes achados pareciam ter um correlato histopatológico. Ridley (102) e Magalhães (70) descreveram que o padrão histológico nas lesões agudas caracteriza-se pela presença de necrose fibrinoide e depósito hialino na parede dos vasos, as quais se localizam quase sempre nas proximidades e mesmo nas bordas das úlceras (70). Para Ridley (102) a ocorrência da necrose seria induzida pela presença do parasito. Este tipo de resposta seria o mecanismo para a destruição do parasito, mas também dos tecidos ao derredor (70, 102).

Somente em alguns pacientes com LC múltipla observamos as lesões iniciais da doença, que foram descritas em detalhe por Rabello (99), Pessoa &

Barretto(90). Como assemelha a picada do mosquito, passa despercebida e os pacientes procuram o médico somente quando a lesão está ulcerada. É de ressaltar que a metade dos doentes de nossa casuística tinha menos de dois meses de doença no momento de sua admissão ao programa , porém sempre as lesões já apresentavam ulceração. O tamanho da lesão foi de três cm. ou maior na metade dos pacientes. Recentemente, em Panamá foi assinalado que soldados que desenvolveram lesão cutânea por L.braziliensis , tiveram diâmetro médio de lesão de 3cm, em contraste com aqueles com lesões por L.mexicana, que tiveram somente 1,4 cm de diâmetro médio (126). Estes achados confirmam o comportamento agressivo da L.braziliensis, diferente do relato para outras espécies de leishmânia.

Outra maneira de manifestação da doença cutânea são as lesões não ulcerosas, embora também extensas, seja de características infiltrativas ou verrucosas. Não é conhecido porque alguns pacientes desenvolvem este tipo de resposta. Verificamos que estas lesões são geralmente manifestações da forma crônica da doença. Magalhães (70) opina que é um tipo de resposta do epitélio irritado e, com exceção da plasmocetose acentuada (que predomina nos casos crônicos), pela análise da lâmina não é possível diferenciá-la de uma lesão ulcerosa. As lesões estavam localizadas comumente nas partes descobertas do corpo, de preferência nos membros inferiores, o que sugere que o vetor tem um nível de vôo baixo.

As lesões quando múltiplas, não foram numerosas. Geralmente estavam localizadas no mesmo segmento do corpo ou em segmentos adjacentes. Não se conhece a origem destas lesões, se múltiplas inoculações de mosquitos in-

fectados, ou disseminação da enfermidade. Acreditamos que sejam ambos mecanismos, embora não sabemos qual é o mais importante. Observamos pacientes com curto tempo de doença e múltiplas lesões localizadas no terço inferior de ambos membros inferiores, sem evidência de lesão em outro segmento do corpo. Isto é muito sugestivo de múltiplas inoculações do mosquito. Embora infrequente, observamos em alguns doentes induração linfática e marcada adenopatia ao derredor das lesões. Foi confirmado o parasitismo em ambas localizações. Outras evidências indiretas também sugerem disseminação linfagítica tais como: as lesões múltiplas foram mais comuns depois do primeiro mês de doença, assim como 12% dos pacientes apresentaram lesões localizadas em diferentes segmentos do corpo.

Apesar de tentarmos isolar o parasito do sangue, seja empregando sangue total em 25 pacientes, ou creme leucocitário em 19 pacientes, (Cuba, dados não publicados), os intentos foram infrutíferos. Porém temos evidência clínica que a disseminação hematogênica também ocorre; observamos um paciente adulto que inicialmente, tinha duas lesões nas costas que apareceram simultaneamente, e que 15 dias depois surgiram 53 novas lesões cutâneas, além das que atingiam a mucosa faríngea, amígdalas, laringea, nasal. Tentamos isolar o parasito do sangue periférico, por inoculação em hamster, sem êxito. Das lesões cutâneas foi isolada leishmânia, e identificada como L. braziliensis braziliensis (68).

Até agora a única subespécie que comprovadamente causa lesão mucosa no Brasil L. b. braziliensis.

Suas características clínico-patológicas foram descritas minuciosamente por diversos autores (59, 101, 125, 94, 90). Os dados obtidos na área de Três Braços em geral, confirmam estes relatos. Verificamos que o mal também atinge população jovem, embora a grupos etários maiores; a mediana da idade do comprometimento foi 30 anos. Semelhante à forma cutânea, a doença mucosa compromete todas as idades. O limitado número de pacientes menores de 10 anos com esse tipo de lesão é explicado pelo fato de que são poucos os que têm lesão cutânea nesta faixa etária. A porcentagem relativamente alta de doentes maiores de 60 anos revelam o acúmulo destes, através do tempo (11) e, coincidentemente, foram os que tiveram os tempos de doença mais longos.

Em Leishmaniose cutânea, ambos sexos foram atingidos em proporções similares, em contraste com LM onde o sexo masculino foi o mais comprometido. Uma provável explicação a este achado seria, que enquanto a distribuição, segundo o sexo, nos casos cutâneos reflete o padrão epidemiológico atual da área os casos mucosos refletem o padrão epidemiológico do passado.

Diferentes raciais na incidência de LM foram assinaladas na Bolívia, onde os descendentes dos negros africanos, apresentavam maior severidade da doença (130). Em Três Braços não podemos considerar raças, desde que a grande maioria da população é de cor negra e mestiça.

A cicatriz de LC é bastante característica e permite o diagnóstico retrospectivo na maioria dos pacientes. Encontramos evidência de lesão cutânea primária

ria em 85% dos pacientes com LM. Nove dos 57 (15%) negaram história da doença e verificamos ausência de cicatriz típica. Não obstante, em algumas ocasiões eles curaram suas lesões com produtos cáusticos, modificando assim a morfologia da cicatriz. Outra possibilidade é a existência de infecção subclínica (20, 125), ou existência de lesões muito pequenas que não deixaram cicatriz.

Em indivíduos com LM, a metade deles tinha evidência do mal nas mucosas, nos dois primeiros anos após de apresentar a lesão cutânea primária e, somente 10% desenvolveram a doença dez anos depois. Achados similares foram referidos por Villela (125).

A verdadeira proporção de pacientes que desenvolvem lesões nas mucosas ainda não é conhecido (Marsden 1979). Dados preliminares do estudo epidemiológico que se realiza na área de Três Braços mostrou em 1981, que aproximadamente 2% dos indivíduos que tiveram doença cutânea, posteriormente desenvolvem lesão mucosa (Jones T. Comunicação pessoal). Estas cifras são muito diferentes das obtidas por Rabello (99), Buss (20) e outros, porém os dados deles foram estimados subjetivos. Pessoa (90) reporta a frequência de comprometimento mucoso mais alta da literatura (80%), mas é provável que esta cifra, seja produto de uma casuística muito selecionada e que determinou uma superestimação da incidência. O autor não proporciona a suficiente informação para avaliar a magnitude desta possível superestimação. A diferença dos relatos das casuísticas hospitalares (87), que mostram maior número de pacientes com comprometimento de múltiplas mucosas, em Três Braços foi mais fre-

quente o compromisso de uma mucosa. Na quase totalidade deles, a mucosa nasal foi a atingida.

Pouco se sabe qual é o mecanismo que determina a aparição das lesões em mucosas. O compromisso por continuidade é possível, como acontece na "Uta", mas em infecções por L.b.braziliensis, é pouco frequente. O mais provável é que a invasão da mucosa ocorra por metástase, tal como o assinala Pessoa & Barreto (90). Klotz & Lindenberg (59) concluem que a lesão inicia-se nas camadas profundas do septo nasal, de onde progride lentamente, atingindo a superfície e posteriormente estende-se à cavidade nasal e fora dela. Kanan & Ryan (57), em estudos feitos sobre doenças granulomatosas que atingem a mucosa nasal, entre elas a leishmaniose, encontraram que os mecanismos patogênicos são múltiplos. As características anatômicas peculiares da mucosa nasal, em especial a parte dorsal do septo e Cornetos, condicionam uma série de mudanças fisiológicas, facilitando que organismos tipo leishmânia, se implantem nestes lugares. Os principais fatores que intervem no processo são estã e sanguínea, aprisionamento das partículas microscópicas, queda da atividade fibrinolítica local, diminuição da tensão do oxigênio, em especial nas camadas profundas, e a existência de resposta imune no local que ocasiona fenômenos inflamatórios. Além disso a corrente de ar frio que constantemente estã em contato com esta região diminui a temperatura local, criando condições para o crescimento de patogenos tipo leishmânia que são termosensíveis (137). Ao mesmo tempo este fenômeno seria o responsável pela diminuição da capacidade de destruição dos macrófagos locais.

Estes achados embora indiretos ajudam a um melhor entendimento da fisiopatologia da LM.

Existem relatos na literatura mencionando, que a extensão das lesões depende do tempo de enfermidade (59, 101). Em nossa casuística não encontramos diferença entre o tempo de doença e extensão das lesões. Clínicamente é evidente que a doença em alguns pacientes é mais agressiva, seja em LC ou LM. Não é raro observar indivíduos com curto tempo de doença e lesões cutâneas extensas (diâmetro maior de 5cm) ou vice-versas; pacientes com doença crônica e lesões pequenas (diâmetros 1cm). De forma similar, alguns pacientes ficam com o mal localizado na cavidade nasal, inclusive por mais de 10 anos ou a doença progride lentamente, apresentando compromisso de várias mucosas muito tempo após o início na mucosa nasal. Em outros a progressão é rápida. Estes achados mostram um comportamento clínico variável. Estudos em animais experimentais mostram que a constituição genética do camundongo exerce uma profunda influência na susceptibilidade à leishmânia e, no comportamento a infecção (06) poderia estar influenciada pela intervenção imunológica (06). Estudos em andamento sobre os mecanismos imunes na leishmaniose humana sugerem que eles dependem da deficiência produção de linfocinas ou defeitos na resposta do macrófago aos diferentes estados de ativação (06).

A doença produzida no hospedeiro vertebrado (homem ou nos modelos experimentais), das diferentes espécies de leishmânias é complexa (50) e, dependem da interrelação dinâmica de fatores do hospedei-

ro e do parasito, seja relacionado com a estrutura antigênica, metabolismo ou mecanismo de escape do parasito, ou caracteres genéticos do hospedeiro, principalmente relacionado com o potencial de suas respostas imunológicas (121, 50).

É cada vez maior o número de autores que admitem que a leishmaniose deve de ser considerada como um espectro na qual as formas clínicas representam vários níveis de respostas imune do hospedeiro em relação à natureza do parasita (19, 30, 98). Tentou-se considerar a leishmaniose cutânea, com um espectro de doença, análoga à hanseníase, com existência de polos anérgico e tuberculoide, com suas respectivas formas intermediárias, tanto na leishmaniose do Velho Mundo (LVM) (39) como em Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) (30). O polo anérgico é representado pela forma cutânea difusa que ocorre principalmente na Venezuela e Republica Dominicana na América e Etíopia no Velho Mundo. O polo tuberculoide é representado pela forma recidivante ou lupóide na LVM (121) e, pelas formas localizadas benignas em LTA (30). Este analogismo com a doença de Hansen, pode não ser necessariamente justificado, desde que a leishmaniose não está relacionada com um patógeno único universal, como é o Mycobacterium leprae (81).

Alguns autores acreditam que a LCM pode ser considerada também como um espectro na qual as respostas imunes do hospedeiro governam a extensão do dano e a generalização do parasita (98). Grimaldi (50) expõe de uma maneira simplificada, duas formas no aspecto clínico-imunopatológico: (1) as localizadas e/ou au-

toresolutivas e, (II) as generalizadas e/ou não resolutivas.

Fatores relacionados com a natureza da lesão cutânea primária, possivelmente um papel significativo no desenvolvimento da lesão mucosa. O número, extensão e localização das lesões são potencialmente fatores de risco a se ter em conta. Os dois primeiros encontram-se estreitamente relacionados e representariam uma maior carga parasitária; em consequência, o risco de metástase aumentaria. Recentes estudos com modelos animais demonstram que o local de inoculação (134), assim como a existência de drenagem linfática (97) foram relacionados com a intensidade da lesão leishmaniótica. Em consequência, para que os amastigotas alcancem a circulação geral, a rota da drenagem linfática é importante. Quanto maior trajeto, maiores são as barreiras a vencer. De modo que, a probabilidade de amastigotas que procedem de lesões acima dos quadrís chegar à circulação geral são mais altas. A falha no isolamento das leishmânias circulantes dos pacientes, se deveria mais a falta de sensibilidade de nossas técnicas. O tratamento inadequado no passado foi o denominador comum na região. Observamos uma associação altamente significativa entre tratamento inadequado e a presença de lesão mucosa, o qual induz a considerar a falta de tratamento adequado como um possível fator de risco. No estudo prospectivo verificamos que 4/5 dos pacientes que desenvolveram lesão mucosa foram tratados com Lampit, droga que já se demonstrou ter pouco valor no tratamento de leishmaniose (74, 51). Isto significa que drogas com pobre ação terapêutica "in vivo" tem o valor de um

tratamento inadequado. Acreditamos que é de importância ressaltar este ponto, já que estudos clínico-terapêuticos com novas drogas deveriam excluir pacientes com possíveis fatores de risco, para o desenvolvimento de lesão mucosa. O tratamento da leishmaniose tegumentar pode ser considerado altamente empírico. Quase não existe nenhum estudo clínico terapêutico com uma metodologia de avaliação bem estabelecida (07).

Os antimonialis pentavalentes (Sb^V) são a terapia padrão para leishmaniose, porém não ideal. Sua aplicação em condições de campo é um problema permanente inclusive em programas supervisionados pois estes require um grande esforço. Um exemplo disto é que, somente em 40% dos pacientes conseguimos que usassem um mínimo de duas séries, de forma regular. Os principais problemas são o volume da droga (uma ampola de Glucantime unicamente tem 425 mgr. de Sb^V), que a torna dolorosa quando injetada via intramuscular. Com este esquema terapêutico, nas crianças o problema acentua-se. Depois da experiência de administrar a droga via endovenosa lenta (diluyente não é necessário) em pacientes hospitalizados sem comprovar efeitos colaterais importantes (109), passamos a utiliza-lo em Três Braços. Afortunadamente não tivemos reações indesejáveis nos dois últimos anos de uso. O outro problema são os indivíduos que moram em lugares distantes. Não é raro que eles caminham duas ou três horas para tomar a injeção. Variações na eficácia em certos lotes do antimonial pentavalente já foi verificado (104), possivelmente há diferentes concentrações do antimônio nos produtos.

Desde que já foi demonstrada a cura es-

pontânea em LC por L.b.braziliensis, (também a verificamos em dois pacientes), embora não conheça a proporção, isto dificulta a interpretação dos resultados obtidos.

Em Três Braços utilizamos o Glucantime em dose de 28mg Sb^V/k série o que equivale aproximadamente a 100 mgr. da sal/k/série. Dose relativamente alta em comparação com as recomendadas pelo grupo de estudo em qui-mioterapia da LCM, (04) 50mg/K/série (14mg Sb^V/k sêrie), estas séries poderiam repetir-se até três vezes (04). No passado evitou-se o uso de doses altas pelo receio da toxicidade. A falta do conhecimento sobre a farmacologia da droga limitou os ensaios terapêuticos e cresceu os cui-dados para seu uso. Recentes estudos estão ajudando a esclarecer o problema (05). Uma das diferenças com o antimonial trivalente é que a execução renal do pentavalente é rápida e, quase não acumula no organismo (5,7). Ensaios terapêuticos tanto em leishmaniose visceral como cutânea, usando doses altas de antimonial pentavalente , mostram que o esquema é seguro e efetivo (5, 29).

Em nossa área não foi possível cumprir com o planejado de completar três séries de tratamento com Glucantime. Os doentes não aceitaram mais medicação após perceberem que seus ferimentos estavam cicatrizados. Esta forma de reagir da população da área permitiu mostrar, que duas séries de tratamento com antimonial pentavalente, deveriam ser necessárias para curar a maioria dos pacientes com a doença cutânea, sempre e quando a droga seja administrada regularmente. Demonstramos que a regularidade do tratamento foi o fator que mais claramente influenciou o tempo de cicatrização. Sendo notado que o tratamento parcialmente regular aumenta significativamente este tempo. Nas formas mucosas a situação foi simi

lar, o uso de tratamento irregular significou um aumento considerável do tempo de cicatrização. Nestes doentes fomos mais exigentes, em que completassem as três séries, o que conseguimos com maior facilidade, porque estes apresentam um tempo de cicatrização mais demorado.

Na forma cutânea, a extensão da lesão também exerceu uma significativa influência no tempo de cicatrização. Os fragmentos mais extensos cicatrizavam mais lentamente. As prováveis explicações seriam que, o medicamento teria que atuar sobre um maior número de parasitos e/ou que as alterações imunohistopatológicas tardariam mais a voltar à normalidade.

Como observamos em um estudo anterior (69) as lesões localizadas nos membros inferiores, em especial no terço inferior, cicatrizam mais lentamente. Deve-se isto a pobre vascularização que tem-se nestes segmentos (56).

Em LM as lesões múltiplas cicatrizaram em tempos similares, o que nos chamou a atenção. Não obstante, os conhecimentos sobre a farmacodinâmica dos antimoniais (Sb^V) ainda são limitados. Não sabemos as concentrações que alcançam nas secreções ou nas diversas mucosas do trato respiratório alto.

A efetividade do Glucantime em nossa casuística foi 95% em LC e 87% em LM. Frequentemente se faz referência a uma porcentagem elevada de falhas terapêuticas com o uso desta droga, em especial na forma mucosa (72, 25, 109, 128). As diferenças entre nossos dados e, o desses autores são obvias. Acreditamos que duas são as principais razões que explicam estas divergências. A maio

ria dos estudos feitos sobre a ação terapêutica dos antimoniais pentavalentes é produto de casuísticas hospitalares. Em hospitais ocorrem os pacientes mais severamente comprometidos e muitos deles já com problemas de tratamento, o que significa uma primeira seleção da amostra. Nesses estudos o acompanhamento dos pacientes é deficiente (24,109), detectando-se com maior facilidade os que apresentam falha terapêutica, que são os que retornam ao médico. De modo que, a amostra é selecionada em duas oportunidades. Por exemplo: de 51 pacientes tratados na casuística de Sampaio e col (1980), somente nove tiveram acompanhamento maior de um ano, deles três recidivaram. Os autores mencionam 33,3% de falha ao tratamento. Essa cifra reflete uma realidade hospitalar, não o comportamento da doença na comunidade. Menos de 10% dos pacientes com LM de nossa casuística procuraram atenção hospitalar prévia ao ingresso no programa. A segunda razão, acreditamos, depende da dose utilizada. A nossa foi duas vezes mais alta de que a usada pela maioria dos pesquisadores latinoamericanos. Recentemente Chulay e col (29), estudando a LC por L.aethiopica, que responde pobremente ao tratamento com doses convencionais do antimonial (Sb^V), demonstraram sucesso usando a mesma droga porém em doses maiores. Eles opinam que a falha de resposta da leishmaniose ao antimonial pentavalente é frequentemente dose dependente. A falha terapêutica após o primeiro esquema de tratamento em LM foi três vezes maior que em LC. A principal razão desta falha, nas duas formas da doença, foi o uso de drogas pouco eficientes ou em forma irregular. Em alguns pacientes com LM, o Glucantime foi ineficaz apesar de ser usado adequadamente, embora todos eles

o tinham tomado no passado e com melhora das lesões. O outro fator que influiu no fracasso terapêutico foi a extensão das lesões. Este achado reforça a observação de que os ferimentos com áreas maiores, têm o maior número de parasitos. Com o tratamento, a cura, além de ser mais demorada, tem maiores possibilidades de não acontecer.

Consistentemente, as mesmas variáveis, nas quais fundamentam-se os fatores de risco para o desenvolvimento de lesão mucosa, influenciam o tempo de cicatrização e a falha terapêutica.

As recidivas foram quatro vezes mais frequentes na forma mucosa do que na cutânea. Do mesmo modo, eles ou usaram a droga irregular ou esta foi pouco ativa. Também, isto demonstra que este tipo de terapêutica é mais prejudicial em LM. É de salientar-se que o uso de Lampit e Allopurinol foi em vigência da falta de Glucantime.

A maioria dos pacientes que tiveram falha ao tratamento cicatrizaram com Glucantime. A Anfotericina B foi a melhor alternativa para os pacientes com fracasso aos antimoniais (Sb^V), apesar de seus efeitos colaterais confirmando as observações de Rocha e col. (104).

Em contraste com as outras leishmanioses tegumentares, aquela causada por L.b.braziliensis pode ocasionar a morte, o que já foi assinalado por Marsden e col. (76), e Sampaio e col. (109). Os três doentes que morreram em nossa casuística, apresentaram comprometimento de múltiplas mucosas, evolução tórpida da doen-

ça com desnutrição severa, provavelmente secundária à doença. A causa final da morte foi por infecções bacterianas ou asfixia.

As sequelas obviamente, também foram mais severas em LM, em especial naqueles pacientes com múltiplas mucosas atingidas. A disfonia geralmente persistiu após a cura clínica, embora tenha melhorado. Cicatrizes antiestéticas, retrações e perda de tecido facial ocorreu em mais da metade dos casos com LM múltipla. Embora não pesquisamos, acreditamos que o impacto psicológico, econômico e social sejam as consequências de maior importância da doença.

Acredita-se que, em geral, a IDRM permanece positiva retrospectivo em quase 100% dos casos (90, 41, 47). Sales e Gomes (108) chama a atenção para o fato que dois de seus pacientes negativaram o teste depois de tratamento com antimonialis. Anos depois Mayrink e col. (79) verificaram que em 52 de 100 pacientes, a IDRM tornou-se negativa, após cura clínica da doença (intervalo entre 19 a 2555 dias). Marzochi e col. (77) , encontraram um fenômeno similar em 5/10 pacientes, quatro anos após tratamento. Em Três Braços, confirmamos estas observações; encontramos uma significativa diminuição do diâmetro de induração nas IDRM, após tratamento antimonial, seja em pacientes com comprometimento cutâneo ou mucoso. Apesar de 50% de nossos doentes com lesão cutânea terem o teste cutâneo negativado, de acordo com critério de leitura, de considerar negativos as indurações menores de 5mm, acreditamos que este achado não significa ausência ou perda de imunidade adquirida , senão uma diminuição da intensidade da resposta. Uma possível explica-

ção seria que com o tratamento se eliminaria ou diminuiria significativamente o parasito do hospedeiro humano, e conseqüentemente o estímulo antígeno seria nulo ou mínimo, mantendo-se somente os linfócitos com capacidade de memória. O comportamento nos casos com cura espontânea ou tratados inadequadamente seria diferente, já que o parasito persistia e manteria níveis de resposta de hipersensibilidade retardada mais altas. Cuba e col. (36), estudando 41 indivíduos na mesma área, portadores de cicatrizes antigas, nos quais utilizaram-se três concentrações diferentes de antígenos demonstraram a associação direta entre a concentração do antígeno e a sensibilidade do teste. Indivíduos com resposta negativa a baixas concentrações, tornaram-se positivas quando utilizou-se em antígeno de maior concentração. O achado que nenhum doente com comprometimento mucoso negativara o teste, poderia explicar-se por que, o estímulo antígeno seria mais intenso, provavelmente característico desta forma.

A maioria dos pacientes com IDRM negativa inicial tornaram-se positivos após tratamento, independentemente da forma clínica. A reversão da resposta poderia depender de vários fatores tais como, melhora do estudo nutricional, cura parasitológica ou ambas que poderiam estar interferindo com a resposta imunológica (03).

Diversos autores têm se referido ao fato de que em LTA, após a terapêutica específica ocorre diminuição ou negativização dos títulos na IFI (27, 117), possibilitando a utilização dessa técnica no controle de cura (16, 27, 117, 127). Em nossos pa

cientes tratados, foram observados quatro padrões no comportamento dos anticorpos, confirmando o assinalado por Cuba (32). Dois destes padrões permitem medir a evolução sorológica em, aproximadamente, 84% dos pacientes.

Com a técnica IFI-IgG, utilizando amastigotas como antígeno, acreditamos que a sorologia é um parâmetro mais para medir a evolução da doença. Seu uso no controle da cura não nos parece claro, pelo menos a curto prazo, em contraste referido por Chiari (27) e De Souza (117). Foi observado uma significativa diminuição dos títulos de anticorpos seja em LC ou LM, no momento da verificação da cura clínica, porém apenas 15 dos soros de LM e 33% de LC, mostraram-se negativos.

Resultados preliminares, utilizando-se a técnica de ELISA, na casuística estudada pela IFI, mostraram seis soros não reagentes até a diluição de 1/20 para IFI, foram positivos para ELISA. Isto sugere que as diferentes técnicas medem diferentes tipos de anticorpos e, que a detecção deles dependeria da sensibilidade da técnica.

O comportamento sorológico da forma mucosa é similar ao da forma cutânea, porém mais demorado. A metade deles ainda continuam seropositivos aos 12 meses após a cura clínica, embora com títulos baixos ($\leq 1/40$).

Os estudos de Chiari (27) e Souza (117) que mostraram negativização dos títulos de IFI, após cura clínica das lesões, utilizaram como antígeno promastigotas. Se assumirmos que estes resultados não foram consequência da falta de sensibilidade da técnica

empregada por eles, poderia-se-ia lançar como hipótese que esta técnica permitiria detectar um tipo de anticorpos que se encontraria associado à cura da doença, como acontece com os anticorpos líticos em Doença de Chagas (60).

Nossos resultados são mais parecidos com os referidos por Walton (127), que também utilizava amastigotas como antígeno.

Como já mencionamos, é difícil comprovar os resultados diversas casuísticas, pelas variações de técnicas empregadas. Além disso, para medir a evolução da doença, outros fatores devem ser considerados, tais como: tipo de droga utilizada, dosagem e regularidade no tratamento e forma clínica da doença. Nos pacientes que apresentaram falha terapêutica, durante o tempo que permaneceram com a lesão ativa, os títulos flutuaram irregularmente, não se observando mudança significativa nos títulos. Após a cicatrização da lesão o comportamento da sorologia foi similar ao grupo sem falha terapêutica.

Os pacientes que recidivaram não tiveram um comportamento sorológico diferente dos que não recidivaram e não houve nenhum indício de valor para se prever a recorrência, embora o número de pacientes ainda é pequeno.

Em 1979 o grupo de estudo sobre quimioterapia de leishmaniose mucocutânea (04) recomendou critérios da cura para a doença, enfatizando nos procedimentos laboratoriais sejam estes biópsia, cultura, inoculação no hamster, ou sorologia. A experiência do tra-

balho de campo em Três Braços, mostrou que nenhum destes procedimentos proporciona maior informação sobre a evolução dos pacientes que o parâmetro clínico estrito. Os procedimentos laboratoriais permitiram dispor de um elemento de juízo e segurança no manuseio dos pacientes.

A biópsia foi um método pouco prático para o controle da cura, já que os doentes da área se negaram a submeter-se a este procedimento, após fechamento da lesões. De outro lado parece que após a terapia específica as mudanças ocorrem lentamente (79) e a complexidade que envolve a LCM, requer o serviço de um experimentado patologista para interpretar os resultados realisticamente. O significado prognóstico da biópsia ainda não demonstra seu valor. Empregando a classificação, proposta por Ridley (103), somente em 31% dos pacientes foi possível estabelecer um prognóstico.

A cultura e inoculação no animal a partir de material colhido por biópsia, também, não foi possível realizar. Como alternativa, acreditamos que seria mais fácil se obter material para as culturas, mediante aspirado das lesões. Porém deveria de estudar-se o momento mais adequado para fazê-la, já que demonstramos que o tratamento específico interfere significativamente com o isolamento do parasito. Achados similares foram relatados por Mayrink e col (79).

A sorologia na literatura mostra resultados controversos. Em nossa experiência se bem demonstramos uma queda significativa dos títulos com o tratamento adequado, o que não aconteceu quando houve falha

terapêutica, a mesma informação foi percebida por nós na observação clínica. Além de que, todavia não há evidências de que a seronegativização signifique cura parasitológica, a sorologia (IFI), também não se mostrou útil na previsão de reativação das lesões, em qualquer das formas clínicas.

A IDRM mostrou uma diminuição significativa, dois anos após cicatrização das lesões. No entanto, há necessidade de se realizar estudos controlados para se analisar melhor seu valor. Não achamos porém este método seja confiável em áreas de alta endêmicidade, ou naquelas onde coexistem outras enfermidades por tripanosomatídeos.

Acreditamos que o parâmetro clínico tem subestimado. Subentende-se que a cura clínica é sinônimo de cicatrização. Comprovamos com frequência, que pacientes considerados curados, ainda persistem com áreas de infiltração, as quais foram detectáveis ao tacto em casos cutâneos e observadas como discretas infiltrações eritematosas nas mucosas. Muitos de nossos pacientes com falha terapêutica estiveram neste estágio (M3) da doença e posteriormente pioraram. Coincidentemente os títulos de anticorpos séricos persistiram sem mudança significativa. Quando insistimos com o tratamento eles evoluíram favoravelmente, conseguiu-se a cicatriz típica e houve queda nos títulos sorológicos. Acreditamos que há necessidade de se aperfeiçoar o uso de Glucantime enquanto não exista outras drogas alternativas para o tratamento da leishmaniose.

RESUMO

Foram estudadas as características clínicas evolutivas de 239 pacientes portadores de leishmaniose tegumentar que vivem em Três Braços, Bahia, área endêmica da doença.

1 - 182 (76%) dos pacientes apresentaram lesões exclusivamente cutâneas (LC) e 57 (24%) acometimento mucoso (LM). Nestas duas categorias as lesões foram divididas como únicas e múltiplas. 96,7% das cepas isoladas dos pacientes da área foram identificadas como L.b.braziliensis. Verificou-se somente duas infecções humanas comprovadas por L.mexicana.

2 - Demonstrou-se o parasito em 71% dos casos na LC e em 48% dos casos na LM, com o uso combinado de vários métodos (esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou inoculação no hamster).

3 - O sucesso na demonstração e isolamento dos parasitos foi inversamente proporcional ao tempo de doença ($P < 0,05$). Verificou-se que a principal razão disso foi o uso de tratamento específico no passado. ($P < 0,005$). Nas formas múltiplas da LM a comprovação e isolamento dos parasitos foi significativamente maior ($P < 0,02$) que na forma única, apesar de uso de Glucantime em considerável quantidade no primeiro grupo.

4 - A sensibilidade do esfregaço e histologia, na demonstração parasitológica foi inferior àquela obtida no hamster ($P < 0,01$), não obstante, esses métodos foram mais práticos, no trabalho de campo, em virtude da facilidade no transporte e na conservação do material.

5 - Os testes imunodiagnósticos foram úteis,

complementares entre si, mas não alternativos. A IDRM teve sensibilidade de 92%, seja na LC ou na LM, com uma especificidade de 96% em ambos. A IFI mostrou uma sensibilidade de 88% na LC e 90% na LM, com uma especificidade de 90% em ambos. Os títulos de anticorpos séricos somente foram significativamente maiores nos indivíduos com lesões de múltiplas mucosas. ($P < 0,005$).

6 - Das lesões cutâneas a forma mais frequente foi a úlcera única (87%), localizadas geralmente na perna com características destrutivas com tendência à cronicidade. Estas lesões cresceram rapidamente nos dois primeiros meses da doença. As lesões não ulceradas (13%) foram do tipo verrucoso (8,3%) ou infiltrativo à semelhança de placas (4,4%). Em todas estas formas a L.b.braziliensis foi isolada.

7 - As lesões quando múltiplas não foram numerosas. Pode-se admitir que a multiplicidade das lesões sejam devidas a várias inoculações de flebotomintos infectados, ou disseminação da enfermidade. Acreditamos que sejam verdadeiros ambos os mecanismos, embora não se possa afirmar qual é o mais importante.

8 - Na LC, ambos os sexos foram atingidos em proporções similares, contudo a LM o sexo masculino foi o mais comprometido ($P < 0,01$).

9 - Encontrou-se evidência de lesão cutânea primária em 85% dos pacientes com LM. A mucosa nasal foi afetada em 100% nos casos com lesões múltiplas e em 92% dos casos com únicas. Dois pacientes tiveram a lesão unicamente localizada na laringe. A faringe, palato, laringe e lábio superior foram afetados em ordem decrescente de frequência.

10 - Em indivíduos com LM, a metade delas teve evidência deste comprometimento mucoso nos dois primeiros anos, após o surgimento da lesão cutânea primária. Somente 10% desenvolveram a doença dez anos. O comportamento clínico foi variável considerando-se a LC ou a LM.

11 - Nossos dados sugerem que fatores relacionados com a natureza da lesão cutânea primária possivelmente desempenharam papel significativo no desenvolvimento de lesão mucosa. O número, extensão, localização das lesões, e, o tratamento inadequado foram potencialmente fatores de risco que deve ser levados em consideração. Até que não se defina estudos terapêuticos com novas drogas deveriam excluir pacientes com essas características.

12 - A efetividade do Glucantime em nossa casuística foi de 95% em LC e 87% em LM. A média de acompanhamento foi 24 ± 17 meses em LC e 33 ± 26 meses em LM. O seguimento mínimo foi de 6 meses. Demonstrou-se que a regularidade do tratamento foi o fator que mais claramente influenciou o tempo de cicatrização (cura clínica) em LC ou LM ($P < 0,01$). A extensão da lesão também exerceu uma significativa influência ($P < 0,01$) em LC, porém não em LM.

13 - Duas séries de tratamento com antimônio (Sb^V), deveriam ser necessários para curar a maioria dos pacientes com LC, sempre que a droga fosse administrada regularmente. A dose utilizada foi 28 mg $Sb^V/K/série$ de 10 dias.

14 - A falha terapêutica após o primeiro esquema de tratamento em LM foi 2,5 vezes maior que em LC.

A principal razão desta falha nas duas formas da doença, foi o uso de drogas pouco eficazes (Nifurtimox, Al luparinol) ou em forma irregular (Glucantime). As recidivas foram quatro vezes mais frequentes em LM que em LC, com a mesma razão.

15 - A maioria de pacientes com falha ao tra tamento com drogas pouco eficaz curaram com Glucantime. A Anfotericina B foi a melhor alternativa em pacientes com fracasso aos antiminiais.

16 - Em infecções por L.b.braziliensis a mortalidade ocorreu somente em pacientes com múltiplas mucosas comprometidos (5.2 % dos casos mucosos).

17 - Em um estudo limitado encontrou-se uma significativa diminuição dos diâmetros de induração na IDRM após tratamento. A negativização da IDRM coinci dente com o agravamento da doença em LM forma múltipla, possivelmente seja um sinal de mal prognóstico.

Verificou-se uma significativa diminuição dos títulos de anticorpos seja em LC ou LM, com a cura clí nica. Na LM, 50% dos pacientes continuaram soropositi vos, 12 meses após a cicatrização das lesões, embora a títulos mais baixos ($\leq 1/40$).

18 - Os critérios de cura recomendados em 1979 (4) mostraram-se pouco práticos para o trabalho de cam po. Ainda o parâmetro clínico é o melhor critério de cura. Porém a IDRM e sorologia poderiam ser testes úteis para o controle de cura, embora precisaria-se-ia de uma padronização adequada e do emprego de antígenos mais es pecíficos.

7. SUMMARY

The clinical characteristics and initial course of _____ were studied in 239 patients with cutaneous leishmaniasis from the endemic area of Três Braços, Bahia.

1. 182 (76 %) of patients had only cutaneous disease (CL) while in 57 mucosal (ML) lesions were detected. These two categories were both subdivided into single and multiple lesions. 96.7 % of the parasites isolated from these patients were identified as Leishmania braziliensis braziliensis (Lbb). Only two isolates were of the mexicana complex.

2. We demonstrated the parasite in 71 % of the patients with CL and 48 % of cases of ML, with the combined use of various methods (smear and/or histology and/or culture and/or hamster inoculation).

3. The success of parasitic demonstration is inversely proportional to the duration of disease (P 0.05). The principle reason for this was the use of treatment in the past (P 0.005). In the multiple forms of ML parasite isolation was successful in a significantly greater number of patients (P 0.02), inspite of the use of a considerable quantity of previous Glucantime treatment.

4. The sensitivity of smear and histology to demonstrate parasites was inferior to hamster inoculation (P 0.01); but these methods are more practical in the field due to the ease of transportation and presevation of the specimens.

5. Immunological test were useful complementary diagnostic procedures. The leishmanin skin test had a 92 % sensitivity and 90 % specificity in both forms of the disease. Antibody titres were significantly raised ($P < 0.05$) in patients with multiple compared with single mucosal lesions.

6. In cutaneous lesions the most frequent presentation was a single ulcer (87 %) with destructive characteristics and with a chronic course. These lesions grew rapidly especially in the first two months.

7. Usually multiple cutaneous form did not have separate lesions. Such forms could be due to multiple infected phlebotomine bites or metastasis. Both mechanism most operate but we do not know which is most important.

8. In CL both sexes were affected equally but in ML the male sex was significantly more affected ($P < 0.01$).

9. We encountered evidence of a primary cutaneous lesion (usually scar) in 85 % of patients with ML. The nasal mucosa was affected in 100 % of multiple forms and 92 % of single forms. Lone laryngeal lesions occurred in two patients. The pharynx, palate, larynx and upper lip were affected in this order of frequency.

10. In patients with ML, half developed a mucosal lesion in the first two years after the skin lesion. Only 10 % developed the disease ten years later. The clinical behavior was variable in both cutaneous and mucosal forms.

11. Our data suggest that factors related to the nature of the primary cutaneous lesion probably had a significant role in the risk of developing mucosal disease. These were multiple lesions, total area affected, site and inadequate treatment. Patients with extensive cutaneous involvement above the belt should not be offered treatment with drugs other than Glucantime at this time.

12. Glucantime was very effective in patients in treatment curing 95 % of CL and 87 % of ML. All the patients were followed a minimum of six months and mean follow up period for CL was 24 ± 17 months and 33 ± 26 months for ML. Regular treatment was a factor clearly related to scarring time in both forms (P 0.01). The extension of the lesion also had a significant influence (P 0.01) in CL but not in ML.

13. Two treatment series regularly applied of $28 \text{ mg Sb}^{\text{V}} / \text{kilo body weight}$ daily for ten days with 1 - 2 week interval were sufficient to cure the majority of patients with CL provided the drug was applied without interruption.

14. Failure of treatment after the first treatment series was two and half more frequent in patients with ML compared with CL. The principal reason for this failure in the two forms of disease was the use of drugs of low activity (Nifurtimox, Allopurinol) or Glucantime was given irregularly. Recurrences were four times more frequent in ML.

15. Most patients who failed with weak anti-leishmanial agents were cured with Glucantime. Amphoteracin B was the best alternative in patients who failed on antimonials.

16. A mortality occurs in patients with Lbb when multiple mucosal lesions are present (5.2 %).

17. In the limited study the leishmanin skin test diminished after treatment. A negative test coincided with progressive mucosal disease in some patients, suggesting it is a finding with a poor prognosis. There was a decrease in antibody titres after clinical cure in both forms of the disease. In ML 50 % of patients were still seropositive twelve months after healing but titres were low (1/40).

18. The criteria of cure recommend in 1979 (4) were of little practical use in the field. Still clinical healing is the best criterion. However serology and leishmanin skin testing may have promise in order to establish other parameters. Further work on these tests in terms of standardisation and interpretation is needed.

Em Três Braços, Bahia, área endêmica de leishmaniose tegumentar, estudamos as características clínico evolutivas da doença, em 182 pacientes com LC e 57 com LM. 96,71% das cepas isoladas de pacientes da área foram identificados como L.b.braziliensis. Verificamos que este tipo de leishmaniose no hospedeiro humano é ainda difícil de avaliar, devido ao pauciparasitismo, que exige o uso de técnicas especiais para o diagnóstico de certeza, as quais até o momento não mostram uma adequada sensibilidade. Além disso os critérios de cura são imprecisos.

O comportamento clínico da doença é bastante variável, assim como a resposta ao tratamento. A falta de drogas alternativas, obriga-se ao uso de antimoniais pentavalentes como a droga de escolha.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ABDALLA, R.E. Parasites in Sudanese cutaneous and mucosal leishmaniasis. Ann.Trop.Med. & Parasitol., 76:299-307, 1982.
- 2 - ANABWANI, G.M., NIGRA, J.A., DIMITI, G. & BRYCESON, A.D.M. Comparison of two dosage schedules of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. Lancet 1: 210-213, 1983.
- 3 - ANDRADE, T.M. de, TEIXEIRA, R., ANDRADE, J.A.F., PEREIRA, C., CARVALHO FILHO, E.M. de. Estudo da hipersensibilidade do tipo retardado na leishmaniose visceral. Rev.Inst. Med. trop. São Paulo, 24: 298-302, 1982.
- 4 - ANÔNIMO. REPORT OF THE WORKSHOP ON THE CHEMOTHERAPY OF MUCOCUTANEOUS LEISHMANIASIS. TDR/LEISH/MCL/79.3, Brasília. 10-13, July, 1979. Documento Mimeografado.
- 5 - ANÔNIMO. REPORT OF THE INFORMAL MEETING ON THE CHEMOTHERAPY OF VISCERAL LEISHMANIASIS. TDR/ CHEMLEISH/ VL/82.3. Nairobi. 21-25 June, 1982. Documento mimeografado.
- 6 - ANÔNIMO. REPORT OF THE FOURTH MEETING OF THE SCIENTIFIC WORKING GROUP ON IMMUNOLOGY OF LEISHMANIASIS. TDR/LEISH-SWG(4) 82.3. Geneva, 13-17 September 1982. Documento Mimeografado.
- 7 - ANÔNIMO. REPORT OF THE WORKSHOP ON CHEMOTHERAPY OF OLD WORLD CUTANEOUS LEISHMANIASIS: TDR/LEISH/CL - JER/83.3. Jerusalem, 14-16 February 1983. Documento Mimeografado.

- 8 - ANTHONY, R., CHRISTENSEN, H., JOHNSON, C. Micro enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of new world leishmaniasis. Am.J. Trop. Med. Hyg., 29:190-194, 1980.
- 9 - BARBOSA, Rezende J.E. Dados estatísticos sobre os casos de leishmaniose das mucosas observadas no serviço de Oto-rino-laringologia da Santa Casa de São Paulo. Rev.Otolaringolog.S.Paulo 4: 697 - 714, 1936.
- 10- BARBOSA, W., SILVA, M., BORGES, P.C. Informe preliminar sobre la Leishmaniose Tegumentar Americana em Goiás. Rev. Goiana Med., 11: 1-9, 1965.
- 11- BARRETTO, A.C. CUBA, C.A., MARSDEN, P.D., VEXENAT, J. A., DE BELDER, M. Características epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana em uma região endêmica do estado da Bahia, Brasil. I. Leishmaniose humana. Bol.Of.Sanit.Panam., 90:415-424, 1981.
- 12- BARRETTO, A.C., CUBA, C.A., MARSDEN, P.D. VEXENAT, J. A. & MAGALHÃES, A.V. Identificação de Leishmania braziliensis braziliensis em cães naturalmente infetados em uma região endêmica de leishmaniose cutâneo-mucosa. IX Reunião Anual Pesquisa Básica em Doença de Chagas. p.109. Caxambú-MG, Brasil. 1982.
- 13-- BARRETTO, A.C., VEXENAT, J.A., CUBA, C.C. & MARSDEN, P.D. Fauna flebotomínica de uma região endêmica de leishmaniose cutâneo-mucosa, no estado da Bahia, Brasil. IX Reunião Anual, Pesquisa Básica em Doença de Chagas. p.147. Caxambú-MG, Brasil. 1982.

- 14 - BARRETTO, A.C., PETERSON, N., ROSA, A.C., CUBA, C.C., VEXENAT, J.A. & MARSDEN, P.D. Caracterização de estoques de leishmania isolados de cão e de roedor (Proechimys inheringi denigratus) da região sudeste da Bahia, através de anticorpos monoclonais. Em preparação.
- 15 - BIAGI, F. Algunos comentários sobre Leishmaniosis y sus agentes etiologicos. La Leishmania tropica mexicana, nueva subespecie Medicina 33: 401-406, 1953.
- 16 - BITTENCOURT, A.C., SODRÉ, A., ANDRADE, Z.A. Pesquisa de anticorpos circulantes pelo método de imunofluorescência na Leishmaniose Tegumentar. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 10:247-252, 1968.
- 17 - BRAY, R.S. & LAINSON R. The immunology and serology of leishmaniasis. I. The fluorescent antibody staining technique. Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg. 59(5):535-544, 1965.
- 18 - BRUMPT, E. & PEDROSO, A. Pesquisas epidemiológicas sobre a Leishmaniose Americana das florestas no Estado de São Paulo. Ann. Paulista Med. & Cir., 1:752-762, 1913. Apud Pessoa, S.B., Barretto, M.P. Leishmaniose Tegumentar Americana. Imprensa Nacional. 1948.
- 19 - BRYCESON, A.D.M. Immunological aspects of clinical leishmaniasis. Proc. Roy. Soc. Med., 63:1056-1060, 1970.
- 20 - BUSS, G. Untersuchungen mit leishmania vakzine. Arch. fur Schiffs und Trop. Hyg. 33:65-83, 1929.
- 21 - CAMPOS, Miguel. Leishmaniasis in America: a review of its epidemiology. Dissert LSHTM London, 1982.

Documento mimeografado.

- 22 - CAMARGO, E.P. Growth and differentiation in Trypanosoma cruzi. I Origin of metacyclic trypanosomes in liquid media. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 6: 93, 1964.
- 23 - CARINI, A. Leishmaniose de la muqueuse rhino-bucco-pharyngee. Bull. Soc. Path. Exot., 4:289-291.1911.
- 24 - CASTRO, R.M. Tratamento da leishmaniose tegumentar pela anfotericina B. A propósito de 70 casos. An. Bras. Dermatol., 47: 229-235, 1972.
- 25 - CASTRO, R.M. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. An. bras. Dermatol., 55:87-89, 1980.
- 26 - CHARAPAS, Sotiros D. Immunity in tuberculosis. Bull. W.H.O., 60:447-462, 1982.
- 27 - CHIARI, C. de A. Pesquisa de anticorpos circulantes na leishmaniose tegumentar americana pela reação de imunofluorescência indireta. Tese de mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Brasil. 1971.
- 28 - CHU, F.C., RODRIGUES, M.M., COGAN, D.G., NEVA, F. A. Leishmaniasis affecting the eyelids. Arch. Ophthalmol. 10:84-91, 1983.
- 29 - CHULAY, J.D., ANZEZE, E.M., KOECH, D.K. & BRYCESON, A.D.M. High dose sodium stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya. Trans. R. Soc. trop. Med. & Hyg., 77: 717-721, 1983.
- 30 - CONVIT, J. & PINARDI, M.E. Cutaneous leishmaniasis. the clinical and immunological spectrum in South America. p.159-169. In: Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Ciba Foundation Symposium 20

(new series) . Associated scientific
Publishers. Amsterdam. 1974.

- 31 - CONVIT, J. & PINARDI, M.E. Applying the indirect immunofluorescence test to the study of American cutaneous leishmaniasis. *Derm.Inter.*, January-March: 17-20, 1969. Apud CHIARI C. de A., MAYRINK, W. & MAGALHÃES, P.A. Reação de imunofluorescência indireta no controle de tratamento da leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15:298-303, 1973.
- 32 - CUBA, C.C.A. Difficulties in parasitological and immunological evaluation of MCL. Workshop on the chemotherapy of mucocutaneous leishmaniasis. Brasília 10-13 July, 1979. Documento mimeografado.
- 33 - CUBA, C.C.A. Leishmaniose Tegumentar em área endêmica do estado da Bahia, Brasil. Caracterização e classificação de Leishmania do homem e do cão doméstico e aspectos complementais de L.braziliensis braziliensis. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte-MG, Brasil, 1983.
- 34 - CUBA, C.C.A., MARSDEN, P.D., BARRETTO, A.C. ROCHA, R., SAMPAIO, R.R. & PATZLAFF, L. Parasitologic and immunologic diagnosis of American (mucocutaneous) Leishmaniasis. Bull.Pan.Am. Health Organ. 15: 249-259, 1981.
- 35 - CUBA, C.C.A., LLANOS C.A., CAMPOS, M., ROSA, C. A. MARSDEN, P.D. & BARRETTO, A.C. Evaluación del ensayo inmunoenzimático (ELISA-IgG) para el diagnóstico serológico de leishmaniasis por

Leishmania braziliensis braziliensis. Em pre
paração.

- 36 - CUBA, C.C.A., MARSDEN, P.D., BARRETTO, A.C. JONES, T. C., RICHARDS, F. The use of different concentrations of leishmanial antigen in skin testing to evaluate delayed hypersensitivity in American cutaneous leishmaniasis, 1984, Em publicação.
- 37 - DE MUYNCK, A., RECACOECHEA, M., ORELLANA, N., MELGAR, B., URGEL, R., AZOGUE, E., RIBERA B. Eficacia de Glucantime en el tratamiento de Leishmaniasis mucocutanea: una experiencia realizada en Santa Cruz, Bolívia, Bol. Inf. Cenotrop., Bolívia, 5: 22-37, 1979.
- 38 - DE SÁ, M.H.P., LIMA, L.M.P. & ROITMAN, I. The Identification of Leishmania por isoenzymes. IX Reunión Anual Pesquisa Básica em Doença de Chagas. p.90. Caxambú-MG, Brasil. 1982
- 39 - DESTOMBES, P. Application du concept "systematisation polaire" aux leishmanioses cutanées. Bull. Soc. Path. Exot., 53:299-300, 1960.
- 40 - D'UTRA E SILVA. Sobre a Leishmaniose Tegumentar e seu tratamento. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 7:213-248, 1915.
- 41 - ECHANDI, C.A. Estudios sobre la sensibilidad cutánea en la leishmaniasis tegumentaria en Costa Rica. Rev. Biol. Trop., 1: 173-195, 1953.
- 42 - ESCOMEL, Edmundo. La espundia. Bull. Soc. Path. Exot., 6: 237-238, 1911. Apud Pessoa, S.B. & Barretto, M.P. Leishmaniose Tegumentar Americana. Imprensa Nacional, 1948.

- 43 - FLOCH, H. & SUREAU, P. Quelques considerations sur le "pian-bois" (leishmaniose forestiere americaine). Arch. L. "Institut Pasteur & Territoire L" Inini 13 : 1-15. 1952.
- 44 - FLOCH, H. Leishmania tropica guyanensis sp. agent de la leishmaniose tegumentaire des Guyanes e de l' Amerique Centrale. Bull.Soc.Path. Exotique, 47: 784-787, 1954.
- 45 - FURTADO, T.A. & PELLEGRINO, J. Intradermal test in American leishmaniasis with a polysaccharide fraction isolated from Leishmania braziliensis. J. Invest. Dermatol., 27:53-59,1956.
- 46 - FURTADO, T., MARCOS, A.R. & MONTEIRO DE BARROS, V. Frequência do achado de leishmania em cortes histológicos. XI Congresso da Associação Médica de Minas Gerais, Poços de Caldas 22 a 27 de outubro de 1972. Apud FURTADO, T. Diagnóstico laboratorial da leishmaniose tegumentar Americana. An.brasil.Dermatol., 47:211-228, 1972.
- 47 - FURTADO, Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. An.bras. Dermatol., 55: 81-86, 1980.
- 48 - FORATTINI, O.P. Estudo de casos-controles. IN:Epidemiologia Geral. FORATTINI, O.P.(ed). 1ª ed. Artes Médicas. São Paulo, 1980.
- 49 - GOA, A. A microburet method for protein determination of total protein in cerebrospinal fluid. Scand.J.Clin.Invest., 5:218-223, 1953.
- 50 - GRIMALDI, Jr. Leishmaniose Tegumentares: aspectos clínicos e imunopatológicos. Mem.Inst. Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 77: 195-215, 1982.

- 51 - GUERRA, M.V. de F. Avaliação da quimioterapia na leishmaniose muco-cutânea em Três Braços, Bahia. Documento mimeografado. 1983.
- 52 - GUERRA, M., MARSDEN, P.D., CUBA, C.C. & BARRETO, A. C. Further studies of nifurtimox in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis. Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg., 75:335-337, 1981.
- 53 - HENDRICKS, L. & WRIGHT, N. Diagnosis of cutaneous leishmania by in vitro cultivation of saline aspirates in Schneider's Drosophila medium. Am. J. Trop. Med. & Hyg., 28: 962-964, 1979.
- 54 - HERRER, A., THATCHER, V.E. & Johnson, C.M. Natural infections of leishmania and trypanosomes demonstrated by skin culture. J. Parasitol., 52: 954-957, 1966.
- 55 - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Sinopse Preliminar do censo demográfico. IX Recenseamento Geral do Brasil. vol. I, tomo I, nº 14 (Bahia). Rio de Janeiro, 1980.
- 56 - JONES, B.M., SANDERS, R. Pretibial injuries: a common pitfall. Brit. Med. J., 286:502, 1983.
- 57 - KANAN, M. & RYAN, T. The localization of granulomatous diseases and vasculitis in the nasal mucosa. In: Vasculitis, Stasis and Ischemia. W.B. Saunders. Philadelphia, London. 1975. p. 195-219.
- 58 - KIRK, R. Studies in leishmaniasis in the Anglo-Egyptian Sudan. V. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg., 35:257-270, 1942.

- 59 - KLOTZ, O. & LINDENBERG, H. The pathology of Leishmaniasis of the nose. Amer.J.Trop.Med. & Hyg., 3: 117-141, 1923.
- 60 - KRETTLI, A.U., CANÇADO, J.R. & BRENER, Z. Effect of specific chemotherapy on the levels of lytic antibodies in Chagas's disease. Trans. R. Soc. trop. Med, & Hyg., 76: 334-340, 1982.
- 61 - LAINSON, R. Leishmanial Parasites of Mammals in Relation to Human Disease. Symp.zool.Soc.Lond., 50: 137-179, 1982.
- 62 - LAINSON, R. The American leishmaniases: some observations on their ecology and epidemiology. Trans. R.Soc.Trop.Med. & Hyg., 77: 569-596, 1983.
- 63 - LAINSON, R. & SHAW, J.J. Leishmaniasis of the new world: taxonomic problems. Br.Med.Bull., 28: 44-48, 1972.
- 64 - LAINSON, R. & SHAW, J.J. Leishmanias and Leishmaniasis of the New World, with particular reference to Brazil. Bull.PanAm.Health Org., 7(4):1-19, 1973.
- 65 - LAINSON, R., SHAW, J.J. READY, P.D., MILES, M.A. & POVOA, M. Leishmaniasis in Brazil. XVI. Isolation and identification of Leishmania species from sandflies, wild mammals and man in north Para State, with particular reference to Leishmania braziliensis guyanensis, causative agent of "pian bois". Trans.R.Soc.trop.Med. & Hyg. 75: 530-536. 1981.
- 66 - LOAYZA, F.R. Memorial de las cosas del Perú tocantes á los indios (1586). Colección de documentos

- inéditos para la Histó^oria de España, t. 94. Madrid. Apud, HOEPPLI, R. Parasites and Parasitic Infections in Early Medicine and Science. p.57-58. University of Malaya Press. Singapore. 1959.
- 67 - LUMSDEN, W.H.R. Biochemical Taxonomy of Leishmania. Trans.R.Soc.trop.Med. & Hyg., 68: 74-75, 1974.
- 68 - LLANOS-CUENTAS, E.A., MARSDEN, P.D., CUBA, C.A., MAGALHÃES, A.V. & BARRETTO, A.C., JONES, T. Leishmaniose Tegumentar Americana disseminada com lesões cutâneas e mucosas (Leishmaníde) por Leishmania braziliensis braziliensis. IX Reunião Anual, Pesquisa Básica em Doença de Chagas. p. 126. Caxambú, MG. Brasil. 1982.
- 69 - LLANOS-CUENTAS, E.A., MARSDEN, P.D., TORRE, D & BARRETTO, A.C. Attempts using cryotherapy to achieve more rapid healing in patients with cutaneous leishmaniasis due to L. braziliensis braziliensis. Rev.Soc.Brasil.Med.Trop. 16: 85-89. 1983.
- 70 - MAGALHÃES, A.V. de, CHIARINI, L. H. & RAICK, A. N. Histopatologia da leishmaniose tegumentar. Rev. Inst.Med.trop.São Paulo, 24: 268-276, 1982.
- 71 - MAGALHÃES, A.V., LLANOS, A., CUBA, A.C., BARRETTO, A.C., MARSDEN, P.D., ARAÚJO, P.B., LEITE, P.H.B. & RAICK, A.N. Aspectos histopatológicos da leishmaniose tegumentar em Três Braços (BA). XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. p.49-50. Rio de Janeiro. 1983.

- 72 - MARSDEN, P.D. Leishmaniasis. N.Engl.J.Med. 300: 350-352,1979.
- 73 - MARSDEN,P.D. Cutaneous leishmaniasis of the new world. IN: Cecil Textbook of Medicine. Wyn gaarden, J.B. & Smith, LL.H.(eds).16^o Ed. W. B.Saunders Company. Philadelphia. 1982.
- 74 - MARSDEN,P.D., CUBA., BARRETTO,A.C. SAMPAIO, R. N. & ROCHA, R.A.A. Nifurtimox in the treatment of South American leishmaniasis. Trans. R. Soc.trop.Med. & Hyg., 73:391-394,1979.
- 75 - MARSDEN,P.D. & NONATA,R.R.Mucocutaneous Leishmaniasis: review of clinical aspects. Rev. Soc.Brasil.Med.Trop. 9:309-326,1975.
- 76 - MARSDEN,P.D., SAMPAIO,R.N.R. & ROCHA,R. Mucocutaneous leishmaniasis an unsolved clinical problem.Trop.Doctor.7:7-11,1977.
- 77 - MARZOCHI,M.C. de A., COUTINHO,S.G. SABROZA, P. C. & SOUZA, W.J.S. de. Reação de imunofluorescência indireta e intradermoreação para leishmaniose tegumentar americana em moradores na área de Jacarepaguã(Rio de Janeiro).Estudo comparativo dos resultados observados em 1974 e 1978. Rev.Inst.Med.trop.São Paulo, 22:149-155,1980.
- 78 - MARZOCHI,M.C. de A., SOUZA,W.J.S. de., COUTINHO, S.G., TOLEDO,L.M. de, GRIMALDI FILHO, G. & HOMEN,H. Avaliação de critérios na leishmaniose tegumentar humana e canina em áreas de ocorrência de Leishmania braziliensis braziliensis no Rio de Janeiro. XIX Congres

so da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.p.55. Rio de Janeiro, 1983.

- 79 - MAYRINK,W., RASO,P., MELO, M.N., MICHALICK, M. S. M., MAGALHÃES,P.A., COSTA,C.A. da & DIAS, M. American cutaneous leishmaniasis: disappearance of amastigotes from lesions during antimonial therapy. Rev.Inst.Med.trop.São Paulo, 25: 265-269, 1983.
- 80 - MAYRINK,W., WILLIAMS,P., COELHO,M.V., DIAS, M., MARTINS,A.V., MAGALHÃES,P.A., DA COSTA,C.A. , FALCÃO,A.R., MELLO,M.N. & FALCÃO,A.L. Epidemiology of dermal leishmaniasis en the Rio Doce Valley, State of Minas Gerais, Brazil. Ann. Trop.Med.Parasitol. 73: 123-137, 1979.
- 81 - MAUEL,J. & BEHIN,R. Immunology of leishmaniasis. World Health Organization Reserch and Training Centre c/o Institute of Biochemistry, University of Lausanne. Chemin des Boveresses,Switzerland, 1981. Documento mimeografado.
- 82 - MELLO, M.N., MAYRINK,W., DA COSTA,C.A.,MAGALHÃES, P.A., DIAS,M., WILLIAMS,P., ARAUJO,F.G.,COELHO, M.V. & BATISTA,S.M. Padronização do antígeno de Montenegro. Rev. Inst.Med.trop.São Paulo 19: 161-164,1977.
- 83 - MIGONE, L.E. La buba du Paraguay, leishmaniose americaine. Bull.Soc.Path.Exot., 6:210-218,1913.
- 84 - MOTTA,L.C. & FONSECA,F. Sobre o mecanismo da disseminação da Leishmania braziliensis Viana 1911, no organismo parasitado.Ann.Fac. Med. São Paulo, 3: 95-100, 1928.

- 85 - NIEVA, A. & BARBARA, B. Leishmaniosis tegumentaria americana. 1a. Conf. Sud-Amer. Soc. Microbiol. & Patol., Buenos Aires, 1916, Apud Pessoa, S.B. & Barretto, M.P. Leishmaniose Tegumentar Americana. Imprensa Nacional. Rio de Janeiro, 1948.
- 86 - PAPPAS, M.G., MCGREEVY, P.B., HAJKOWSKI, R., HENDRICKS, L.D., OSTER, Ch.N., HOCKMEYER, W.T. Evaluation of promastigote and amastigote antigens in the indirect fluorescent antibody test for american cutaneous leishmaniasis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 32: 1260-1267, 1983.
- 87 - PEREIRA, I.A. Leishmaniose Tegumentar. Estudo Terapêutico baseado nos aspectos clínicos e imunopatológicos. Rev. Pat. Trop., 8:181-241, 1979.
- 88 - PESSÔA, Samuel B. Dados sobre a epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar em São Paulo. O Hospital 19: 389-409, 1941.
- 89 - PESSÔA, Samuel B. Classificação das Leishmanioses e das espécies do gênero Leishmania. Arq. Hig. Saúde. Publ. 26: 41-50, 1961.
- 90 - PESSÔA, S.B. & BARRETTO, M.P. Leishmaniose Tegumentar Americana. Imprensa Nacional. Rio de Janeiro, 1948.
- 91 - PESSÔA, S.B. & MARTINS, A.V. Leishmanioses Tegumentares. IN: PESSÔA PARASITOLOGIA MÉDICA. Guanabara Koogan. 11 ed. Rio de Janeiro. 1982, cap. 8.
- 92 - PESSÔA, S.B. & PESTANA, B.R.A. Intradermoreação de

- Montenegro nas campanhas sanitárias contra a Leishmaniose. São Paulo Med., 2:133-151,1940.
- 93 - PETERS,W. Introduction to the Workshop. p.1 - 8. In: Biochemical Characterization of Leishmania. Chance M.L. & Walton. B.C. (Eds). UNDP/WORLD BANK/WHO., 1982.
- 94 - PESTANA,B.R., PESSÔA, S.B. CORREA,A. Notas sobre a Leishmaniose no município de Marília, São Paulo. A Folha Médica 20:5-6, 25 de Março de 1939.
- 95 - PIFANO,F. Algunos aspectos de la patologia comparada geografica de la Leishmaniose Tegumentaria en el Tropico Americano. Gac.Med. Caracas. Venezuela. 68:89-98, 1960.
- 96 - PIFANO, F. Investigaciones sobre la Leishmaniasis Tegumentaria Americana en los valles del Tuy, Venezuela. Arch.Venez.Med. Y Parasitol. Med., 4(2): 149-155, 1962.
- 97 - POULTER,L.W. & RANDOLPH, C.R. Mechanisms of immunity to leishmaniasis. IV. Significance of lymphatic drainage from the site of infection. Clin. Exp.Immunol., 48:396-402,1982.
- 98 - PRESTON,P.M. & DUMONDE,D.C. Immunology of Clinical and experimental leishmaniasis. p. 167 - 202. In: Immunology of Parasitic Infections. COHEN,S. & SADUM,E.(Eds) Blackwell Sci.Publ. Oxford.1976.
- 99 - RABELLO, Eduardo. Contribuição ao estudo da leishmaniose tegumentar no Brasil. II. Formas clínicas. Ann.Brasil.Dermat. & Sifilol., 1:

1 - 25, 1925.

- 100 - RAMOS E SILVA, J. & NETTO, M.P.O. Leishmanids.
Int.J.Dermatol., 12:101-109,1973.
- 101 - REZENDE, Mário Ottoni de. Lesões mucosas produ-
zidas pela Leishmania Tropica, var. americana.
Laringol., 3: 425-438. 1935.
- 102 - RIDLEY, D.S. The pathogenesis of cutaneous
leishmaniasis. Trans.R.Soc.trop.Med. & Hyg.,
73: 150-160, 1979.
- 103 - RIDLEY, D.S., MARSDEN, P.D., CUBA, C.C. & BAR-
RETTO, A.C. A histological classification of
mucocutaneous leishmaniasis in Brazil and
its clinical evaluation. Trans.R.Soc.trop. Med.
& Hyg, 74: 508-514, 1980.
- 104- ROCHA, R.A.A., SAMPAIO, R.N., GUERRA, M., MAGALHÃES,
A., CUBA, C.C., BARRETTO, A.C. & MARSDEN P. D.
Apparent Glucantime failure in five patients
with mucocutaneous leishmaniasis. J.Trop. Med.
& Hyg., 83: 131-139, 1980.
- 105 - RODRIGUES, T.L., LEITE, H.S., SALASAR, H.V., FURTA
DO, T. & BARROS, V.L.M. Contribuição da histo-
patologia para o diagnóstico de leishmaniose
tegumentar americana. XXXIII Congresso Brasi-
leiro de Dermatologia, Brasília, 1976.
- 106 - SALGADO, V. Aspectos epidemiológicos da Leish-
maniose Tegumentar Americana na região amazô-
nica. An.Bras.Dermatol. 57:141-144, 1982.
- 107 - SCHMUNIS, G. New World cutaneous and mucocutaneous
leishmaniasis biology and clinical manifesta-
tions. TDR/SWG/IMMLEISH(4)82/WP/9. Geneve. 13-

17 September, 1982. Documento Mimeografado.

- 108 - SALLES GOMES, L.A intradermoreação de Montenegro na leishmaniose e outras pesquisas afins. Brazil Med. L. III(49): 1079-1087,1939.
- 109 - SAMPAIO,R.N.R., ROCHA,R.A.A., MARSDEN,P.D., CUBA, C.C. & BARRETTO,A.C. Leishmaniose Tegumentar Americana: casuística do hospital da UnB. An. bras.Dermatol., 55: 69-76, 1980.
- 110 - SHAW,J.J. Taxonomy of the Genus Leishmania:Traditionalist's View and Modern Concepts. p. 9 - 24. IN: Biochemical Characterization of Leishmania. Chance, M.L. & Walton, B.C.(eds). UNDP/WORLD BANK/WHO. Geneva, Switzerland,1982.
- 111 - SHAW,J.J. & LAINSON,R. Leishmaniasis in Brazil: X. Some observations on intradermal reactions to different trypanosomatid antigens of patients suffering from cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Trans. R. Soc. trop.Med. & Hyg., 69:323-335,1975.
- 112 - SHAW, J.J. & LAINSON,R. A simply prepared amastigote leishmanial antigen for use in the indirect fluorescent antibody test for leishmaniasis. J. Parasitol., 63:384-385,1977.
- 113 - SHAW,P., QUIGG, L., ALLAIN,D., JURANEK, D. & HEALY,G. Autochthonous dermal Leishmaniasis in Texas. Amer.J.Trop.Med. & Hyg., 25: 788-796, 1976.
- 114 - SIEGEL, S. Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento.McGraw-Hill do Brasil, Ltda, São Paulo. 1977.

- 115 - SILVEIRA, R. Distribuição da frequência da Leishmaniose em São Paulo. Tese Fac.Med. & Cir. S. Paulo.1919. Apud PESSÔA S.B. & BARRETTO, M. P. Leishmaniose Tegumentar Americana. Imprensa Nacional. Rio de Janeiro, 1948.
- 116 - SOUTHGATE, B.A. Studies in the epidemiology of East African Leishmaniasis. Trans. R.Soc.trop. Med. & Hyg., 58:377-390. 1964.
- 117 - SOUZA, W.J.S., de, COUTINHO, S.G., MARZOCHI, M.C.A. TOLEDO, L.M. & GOTTLIEB, M.V. Utilização da reação de imunofluorescência indireta no acompanhamento da terapêutica da leishmaniose tegumentar americana. Mem.Inst.Oswaldo Cruz.Rio de Janeiro, 77:247-253, 1982.
- 118 - TAMAYO, O.M. La Uta en el Perú. Apud WEISS, P. Epidemiologia Y clínica de las leishmaniosis tegumentarias en el Perú. Rev.Med.Exp., 2:209-247, 1943.
- 119 - TEIXEIRA, R., LOURENÇO, R., BADARO, R., ANDRADE, J.A.F., ANDRADE, T.M., AMORIN, W. & PREUSS, M. Leishmaniose Tegumentar Americana na região caueira do estado da Bahia. Estudo soropidemiológico e reação de Montenegro em uma área endêmica. XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical p.57. Rio de Janeiro, Brasil. 20 a 25 de fevereiro 1983.
- 120 - TORRE, D. Cryosurgery treatment of epitheliomas using the conespray technique. J.Dermatol. Surg. & Oncol., 3: 432-436, 1977.
- 121 - TURK, J.L. & BRYCESON A.D.M. Immunological phenome

- na in leprosy and related diseases. Adv.Immunol., 13: 209-266. 1971.
- 122 - URGEL, R., DE MUYNCK, A., RECACOECHEA, M. & AZOGUE, E. El diagnostico de la leishmaniasis cutaneo mucosa con particular referencia a los hallazgos parasitológicos. Bol.Inf. CENETROP. Bolivia, 6: 31- 37, 1980.
- 123 - VELEZ, Lopez. Cron.Med., Lima, 589436, 1913, apud WEISS, P. Epidemiologia y clínica de los Leishmaniasis Tegumentarios en el Peru. Rev. Med.Exp., II: 209-248, 1943.
- 124 - VIANNA, Gaspar. Sobre uma nova especie de Leishmania (note preliminar). Brasil Med., 25: 411, 1911.
- 125 - VILLELA, Francisco. Dados estatísticos sobre a Leishmaniose das mucosas em Araçatuba, São Paulo. A Folha Médica 20: 243-244. 1939.
- 126 - WALTER REED ARMY INSTITUTE OF RESEARCH Identification clinical pathology and prognosis of leishmaniasis in U.S. soldiers in Panama. Research Report, 4: 2-3, 1983.
- 127 - WALTON, B.C. Evaluation of chemotherapy of American Leishmaniasis by the indirect fluorescent antibody test. Am.J.Trop.Med.Hyg. 29: 747-752, 1980.
- 128 - WALTON, B.C., HARPER, III, J. & Neal, R. Effectiveness of Allopurinol against Leishmania braziliensis panamensis in Aotus tri-virgatus. Am.J.Trop.Med. Hyg., 32:46-50, 1983.
- 129 - WALTON, B.C., SHAW, J.J. & LAINSON, R. Observations

- on the "in vitro" cultivation of Leishmania braziliensis. J. Parasitol., 63: 1118- 1119, 1977.
- 130 - WALTON, B.C. & VALVERDE, L. Racial differences in Espundia. Ann. Trop. Med. Parasitol., 73: 23-29, 1979.
- 131 - WALTON, B.C., VALVERDE, L. & EGUIA Y EGUIA O. Onset of Espundia after many years of occult infection with Leishmania braziliensis. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 22: 696-698. 1973.
- 132 - WEISS, P. Epidemiologia y clínica de las Leishmaniasis Tegumentarias en Perú. Rev. Med. Exp., II: 209-248, 1943.
- 133 - WELLS VIVIAN J. Immune mechanisms in tissue damage. p.267-288. In: Basic & clinical immunology. Fudenberg, H., Stites, D., Caldwell, J., Wells, J. (eds). 2nd. Lange Medical Publications. Los Altos, California. 1978.
- 134 - WILSON, H.R., DIECKMANN, B.S. & CHILDS, G.E. Leishmania braziliensis and Leishmania mexicana: Experimental Cutaneous Infections in Golden Hamsters. Exp. Parasitol., 47: 270-283, 1979.
- 135 - WING, E., REMINGTON, J. Delayed hypersensitivity & macrophage functions. p.95-109. In: Basic & Clinical Immunology. Fudenberg, H., Stites, D., Caldwell, J., Wells, J. (eds). 2nd. Los Altos, California. Lange Medical Publications. Los Altos, California, 1978.
- 136 - WIRTH, D. & PRATT, D. Rapid identification of kinetoplast DNA in cutaneous lesions. Proc.

Nat .acad.Sci.USA., 79:6999-7003.1982.

- 137 - ZELEDON, R. Efecto de la temperatura de la piel en la leishmaniasis cutánea experimental. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 5: 131-134, 1971.
- 138 - ZELEDON, R., SOTO, R., PONCE, C., MURILLO, J. & CHAVEZ, F. On the apparent absence of Leishmania mexicana in Costa Rica. Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg., 75: 753-754, 1981.
- 139 - ZUCKERMAN, A. & LAINSON, R. Leishmania. p. 57-133 In: Parasitic Protozoa. Kreier J.P.(Ed.). Academic Press. New York. 1977.

LTR _____

PACIENTES CUTANEO-MUCOSA ACTIVO

A - PARTE CLÍNICA

1. Data de preenchimento _____

2. Identificação:

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____ Ocupação _____

Local de nascimento: _____

Local provável de contágio _____

Residência atual _____

Tempo de moradia _____

3. Exame físico:

Lesão: Pele ()

Nº Lesões _____
 Tipo _____
 Duração _____
 Localiz. _____

 Tamanho _____

 Cicatriz antiga
 SIM NÃO
 Localiz. _____

 Tamanho _____
 Tempo _____

LESÕES MUCOSA



Localização: _____

Localiz. _____

Duração: _____

Tipo: _____

Perfuração tabique: SIM NÃO



D - TRATAMENTO:

1. Terapêutica anterior SIM () NÃO ()

Droga:.....

Natureza: Tópica () Sistêmica ()

2. Terapêutica atual: Peso do paciente:.....Kg.

Droga empregada:.....

Dosagem diária:.....

Data do início:.....Data do término:.....

Efeitos colaterais:.....

E - EVOLUÇÃO:

.....

- EXAMES:

IDR		PARASITOLÓGICO				HISTOPATOLÓGICO	
Data	Leitura	Data	Resultado	Data	Resultado	Data	Resultado

Observações: _____

Serologia:

Data: _____

Título: _____

- Critério cura clínica: Data - _____

1 - Cutâneo: < 2 m _____ 2 a 6 m _____ 6 a 12 m _____ > 12 m _____

2 - Mucosas: < 6 m _____ 6 a 12 m _____ 1 a 2 a _____ > 2 a _____

ANEXO 02 IDENTIFICAÇÃO DAS CEPAS DE LEISHMÂNIAS ISOLADAS DE PACIENTES EM TRÊS BRAÇOS

Nº DE ORDEM	Nº DE LTB	FORMA CLÍNICA	M É T O D O		E M P R E G A D O	
			HIBRIDIZAÇÃO DO K-DNA	ISOENZIMAS	ANTICORPOS MONOCLONAIS	
01	009	M	-	L.b.b.	-	
02	012	M	L.b.	L.b.b.	L.b.b.	
03	014	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
04	016	C	L.m.	L.m.a.	L.m.a.	
05	042	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
06	048	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
07	052	C	-	L.b.b.	-	
08	055	C	L.m.	L.m.a.	L.m.	
09	056	C	-	L.b.b.	-	
10	064	C	-	L.b.b.	-	
11	069	C	-	L.b.b.	-	
12	077	C	-	L.b.b.	-	
13	078	C	-	L.b.b.	-	
14	082	C	-	L.b.b.	-	
15	095	C	-	L.b.b.	-	
16	096	C	-	L.b.b.	-	
17	107	C	-	L.b.b.	-	
18	110	C	-	L.b.b.	-	
19	111	C	-	L.b.b.	-	
20	123	C	-	L.b.b.	-	
21	124	C	-	L.b.b.	-	
22	128	C	-	L.b.b.	-	
23	133	M	L.b.	L.b.b.	L.b.b.	
24	156	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
25	160	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
26	165	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
27	172	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
28	176	M	-	L.b.b.	L.b.b.	
29	178	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
30	179	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
31	180	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
32	182	C	-	L.b.b.	-	
33	183	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
34	184	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
35	199	C	-	-	L.b.b.	
36	201	M	L.b.	L.b.b.	L.b.b.	
37	208	M	-	-	L.b.b.	
38	212	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
39	216	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
40	225	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
41	228	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
42	234	-	-	L.b.b.	L.b.b.	
43	235	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
44	239	C	-	-	L.b.b.	
45	240	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
46	245	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
47	250	C	L.b.	-	L.b.b.	
48	251	M	-	L.b.b.	-	
49	255	C	-	-	L.b.b.	
50	257	C	-	L.b.b.	L.b.b.	
51	258	C	-	-	L.b.b.	
52	259	M	L.b.	L.b.b.	L.b.b.	
53	260	C	-	-	L.b.b.	
54	263	C	-	-	L.b.b.	
55	264	C	-	-	L.b.b.	
56	265	M	-	-	L.b.b.	
57	270	C	-	-	L.b.b.	
58	271	C	-	-	L.b.b.	
59	276	M	L.b.	-	L.b.b.	
60	281	C	-	-	L.b.b.	
61	299	C	-	-	L.b.b.	
62	300	M	L.b.	-	L.b.b.	

Nº DE ORDEM	Nº LIB	SEXO IDADE	TEMPO DE DOENÇA MESES	Nº DE LESÕES	LOCALIZAÇÃO (1)	ÁREA APROX. DA LESÃO (cm ²)	DIAGNÓSTICO IDRM PARASITO (2)	HISTOLOGIA (3)	ANTECEDENTE DE TRATAM. ESPECÍFICO (4)	TRATAMENTO ATUAL (5)	CICATRIZ ZAÇÃO	FALHA TERRA- PÉUTICA	TEMPO DE ACOM- PANAMENTO (MÊ- SES)
01	001	M/16	78	1	NADEGAS	-	+/-	IV	Não	Não	+	-	13
02	003	M/40	4	3	CAB./M.Inf.	26	+/-	III	Não	G (IR)	+	Sim (G)	78
03	008	M/45	144	2	M.Inf.	38,8	+/-	III	Sim (B)	L/G	+	Sim (L)	79
04	013	F/12	54	1	NADEGAS	-	+/-	III	Sim (G)	L	+	Não	60
05	015	F/35	3	1	M.Inf.	-	+/-	N.F.	Sim (G)	G (IR)	+	Não	72
06	028	M/58	180	1	FACE	-	+/-	III	Sim (A)	L/G	+	Sim (L)	78
07	029	M/51	4	1	M.Sup.	-	+/-	II	Não	L	+	Não	70
08	031	M/32	2	1	M.Inf.	8,0	+/-	III	Sim (G)	L	+	Não	70
09	032	F/42	6	1	M.Sup.	-	+/-	L/V	Não	CRIO	+	Não	70
10	040	F/8	3	1	M.Inf.	-	+/-	IV	Não	Não	+	-	72
11	042	M/7	6	3	M.Inf.	-	+/-	II	Não	L	+	Não	60
12	047	M/22	5	1	TRONCO/M.SUP.	-	+/-	V	Não	L	+	Não	48
13	048	F/6	3	1	NADEGAS	-	+/-	III/IV	Não	L	+	Não	48
14	049	M/11	3	3	M.Sup.	-	+/+	III	Não	L	+	Não	54
15	051	F/12	2	3	M.Inf.	-	N.L./+	III	Não	G	N.A.	N.A.*	N.A.
16	054	M/13	4	1	M.Inf.	23,3	+/-	IV	N.C.	L/Allop.	+	Sim (L)	56
17	056	F/2	1	2	M.Sup.	-	+/-	IV	N.C.	L	+	N.A.	N.A.
18	058	F/18	4	5	TRONCO/M.Inf.	-	+/+	IV	Não	L	+	Não	48
19	061	M/65	18	1	M.Inf.	16,7	+/-	IV	Sim (G)	L	+	Não	48
20	062	M/13	2	1	M.Inf.	-	+/-	II	N.C.	Não	+	N.A.	N.A.
21	063	F/35	1	1	M.Inf.	-	+/-	II	Sim (G)	L	+	Não	21
22	064	F/48	6	2	M.Inf.	-	+NF	N.F.	Não	Não	+	Não	43
23	065	F/15	1	2	M.Inf./M.Sup.	21,3	+/+	III	Sim (G)	L	+	Não	N.A.
24	066	F/45	1	3	M.Inf.	6,0	NL/+	III	Não	L/Allop.	+	Sim (L)	54
25	067	M/11	3	1	M.Inf.	20,2	+/-	III	Não	L/G	+	Sim (L)	50
26	068	F/18	2	1	M.Inf.	-	+/-	III	Não	L	+	Não	34
27	069	M/46	1	1	M.Inf.	10,5	+/-	III	N.C.	L	+	Não	48
28	071	F/18	2	1	FACE	-	+/-	III	Sim (G)	L + G	+	Não	48
29	072	M/4	5	2	TRONCO/M.Sup.	30,5	+/-	III	Não	Não	N.A.	N.A.	N.A.
30	073	F/3	6	1	M.Sup.	-	+/-	IV	Não	Não	+	-	16
31	077	M/16	3	1	M.Inf.	20,0	+/+	V/III	Não	L/G	+	Sim (L)	12
32	078	M/48	5	1	M.Sup.	0,25	+/-	III	Não	L	+	Sim (L)	36
33	061	M/50	3	1	M.Inf.	-	+/+	II	Não	L	+	Não	36
34	082	M/53	2	1	M.Sup.	-	+/+	II	Sim (G)	L	+	Não	40
35	083	M/18	2	1	M.Inf.	24,3	+/+	III	Sim (G)	L + G	+	Não	35
36	087	M/11	3	1	CABECA	2,85	+/-	III	Sim (G)	L/G	+	Sim (L)	36
37	088	M/11	4	1	M.Inf.	4,3	+N.F.	III	Sim (G)	L	+	Não	42
38	094	F/20	4	2	M.Inf.	4,75	+/+	N.F.	Não	Não	+	Não	58
39	095	F/15	2	2	M.Sup.	6,0	N.L./+	II	Sim (G)	Allop.	+	Não	30
40	096	F/16	4	1	M.Sup.	14,26	+/+	III	Não	Allop/G	+	Sim (Allop.)	26
41	098	F/9	2	1	M.Inf.	6,6	NL/-	III	Não	Allop/G	+	Sim (Allop.)	28
42	099	F/50	1	1	M.Sup.	1,5	NL/+	III	Sim (G)	G	+	Não	30
43	101	M/8	2	1	M.Sup.	10,0	+/+	III	Sim (G)	G	+	Não	30
44	102	M/18	2	1	M.Inf.	21,0	+/+	III	Não	L + G	+	Não	42
45	104	M/15	2	1	M.Inf.	-	+/-	I/V	Não	L + G	+	Não	42
46	105	M/12	1	1	FACE	8,4	+/-	III	Sim (G)	G	+	Não	36

ANEXO Nº 03 ALGUNS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM PACIENTES COM LCM FORMA CUTÂNEA

Nº DE ORDEM	Nº DE LTB	SEXO E IDADE	TEMPO DE DOENÇA (MESES)	Nº DE LESÕES	LOCALIZAÇÃO (1)	ÁREA APROX. DA LESÃO (cm ²)	DIAGNÓSTICO PARASITÓ (2)	HISTOLOGIA (3)	ANTECEDENTE DE TRATAMENTO ESPECÍFICO (4)	TRATAMENTO ATUAL (5)	CICATRIZAÇÃO	FALHA TERAPÊUTICA	CONTINUAÇÃO.....	
													TEMPO DE ACOMPAANHAMENTO (MESES)	
47	106	M/55	72	1	TORAX	4,0	+/-	III	Não	Allop.	+	Não	54	
48	107	F/19	1	1	M. Inf.	-	+/+	III	Não	G	+	Não	9	
49	110	M/55	2	2	M. Inf.	34,0	+/+	III	Sim (G)	Allop.	+	Não	3	
50	111	M/60	3	4	M. Sup.	14,5	N.L./+	III	Não	G	+	Não	48	
51	115	M/42	1	1	M. Inf.	-	+N.F.	III	Sim (G)	G	+	Não	52	
52	118	F/65	2	1	M. Sup.	8,0	+/-	II	Não	G	+	Não	24	
53	119	F/66	12	2	M. Inf.	-	N.L./+	III	Sim (G)	G	N.A.	N.A.	N.A.	
54	122	M/9	1	2	M. Inf.	5,0	+/+	N.G.	Não	G	+	Não	21	
55	123	M/15	2	2	M. Inf.	-	+/+	Ineuf.	Não	G	+	Não	18	
56	124	M/15	6	3	M. Inf.	-	+/-	I/V	Não	L + G	+	Não	15	
57	126	M/53	3	1	M. Inf.	4,1	+/-	I/V	Sim (G)	L + G	+	Não	24	
58	127	F/16	2	2	TORAX	-	+/+	III	Não	L + C	+	Não	30	
59	128	F/20	1	1	M. Inf.	6,0	+/+	N.G.	Não	L + G	+	Não	24	
60	129	M/39	1	1	M. Inf.	3,7	+/+	III	Não	L + G/G	+	Sim (L+G)	30	
61	130	M/10	1	1	M. Sup.	-	+/-	III	Não	L + G/G	+	Não	30	
62	131	M/12	6	1	M. Inf.	4,2	+/-	III	Não	L + G/G	+	Sim (L+G)	34	
63	132	M/43	5	1	M. Inf.	15,0	+/+	E	Sim (G)	L + G	+	Não	36	
64	135	F/28	3	1	M. Inf.	3,7	N.L./+	N.G.	Não	G	+	Não	14	
65	136	M/14	2	1	M. Sup.	2,3	+/+	IV	Não	G	+	Não	27	
66	137	F/14	1	1	M. Inf.	34,9	+/+	N.G.	Não	L + G	+	Não	27	
67	138	F/4	2	1	M. Inf.	-	+/-	N.G.	Não	L + G	+	Não	30	
68	139	M/12	12	1	M. Inf.	10,5	+/+	E	Não	L + G	+	Não	30	
69	140	M/5	1	1	M. Inf.	-	N.L./+	N.G.	Não	L + G	+	Não	10	
70	141	F/19	7	2	FACE/M. Sup.	-	N.L./+	N.G.	Sim (G)	L + G	N.A.	N.A.	N.A.	
71	142	M/13	3	2	M. Inf.	4,0	+/-	N.G.	Não	Não	+	Não	30	
72	144	M/14	12	1	M. Inf.	5,4	+/+	N.G.	Não	L + G/G	+	Sim (L+G)	32	
73	145	M/50	1	1	M. Inf.	18	+/+	N.G.	Não	L + G	+	Não	5	
74	146	M/13	7	1	M. Inf.	16	+/+	N.G.	Não	L + G	+	Não	5	
75	147	F/44	1	1	M. Inf.	9	+/+	N.G.	Não	L + G	+	Não	5	
76	148	F/17	1	1	M. Inf.	12	+/-	N.G.	Não	L + G	+	Não	12	
77	149	M/10	1	2	TORAX	-	+/+	N.G.	Não	L + G	+	Não	26	
78	150	M/23	1	2	M. Inf.	1,6	+/+	N.G.	Não	L + G	+	Não	24	
79	151	M/49	1	2	M. Inf.	-	+/+	E	N.C.	G	+	Não	24	
80	155	M/30	1	1	M. Inf.	1,0	+/+	E	Não	G	+	Não	24	
81	156	F/4	1	2	TORAX	3,0	+/+	E	Não	G	+	Não	24	
82	157	M/4	8	3	TORAX/M. Inf.	-	+/+	E	Não	G	+	Não	N.A.	
83	158	M/4	8	2	TORAX/M. Inf.	13,0	+/+	E	Não	G	+	Não	N.A.	
84	160	F/18	1	2	M. Inf.	1,8	+/+	III	Não	L + G	+	Não	18	
85	162	M/23	1	1	M. Inf.	2,25	+/+	II	Não	L + G	+	Não	12	
86	163	F/16	3	1	M. Inf.	12,0	+/+	III	Não	L + G	+	Não	12	
87	165	F/15	1	1	M. Inf.	9	+/+	III	Sim (G)	G + L	+	Não	12	
88	166	M/19	1	1	M. Sup.	-	N.L./+	N.F.	Não	G + L	+	Não	24	
89	169	M/7	4	2	M. Inf.	10,0	+/-	N.F.	Não	G	N.A.	N.A.	N.A.	
90	171	F/25	4	1	FACE	8,4	+N.F.	E	Não	G	+	Não	18	
91	172	F/23	2	1	M. Inf.	4,5	+/+	N.G	Não	G (IR)	+	Não	27	
92	173	M/14	1	4	TRONCO M. Inf.	10,5	+/+	E	Não	G	+	Não	15	

Nº DE ORDEM	Nº DE LTB	SEXO	TEMPO DE DOENÇA (MESES)	Nº DE LESÕES	LOCALIZAÇÃO (1)	ÁREA APROX. DA LESÃO (cm ²)	DIAGNÓSTICO PARASITÓ (2)	HISTOLOGIA (3)	ANTECEDENTE DE TRATAMENTO ESPECÍFICO (4)	TRATAMENTO ATUAL (5)	CICATRIZAÇÃO	FALHA TERAPÊUTICA	CONTINUAÇÃO	
													TEMPO DE ACOMPAANHAMENTO (MESES)	
93	175	F/17	5	1	M. Inf.	5,7	+/+	E	Não	Não	+	Não	8	
94	177	M/3	2	1	M. Inf.	7,5	+/N.F.	N.F.	Não	G	+	Não	21	
95	178	M/10	1	1	M. Inf.	8,0	-/+	-	Não	G (IR)	+	Não	21	
96	179	M/23	1	3	CABEÇA/M. Inf.	4,4	-/+	N.G.	Sim (G)	G (IR)	+	Não	24	
97	180	M/26	1	1	NADEGAS	4,0	+/+	III	Não	G	+	Não	21	
98	182	M/18	1	1	M. Inf.	3,7	+/+	N.G.	Não	G (IR)	+	Não	19	
99	183	M/12	2	1	M. Sup.	10,5	+/+	III	Não	G	+	Não	21	
100	184	F/40	2	1	TORAX	-	+/+	III	Não	G	+	Não	21	
101	186	F/60	2	1	M. Inf.	-	+/+	N.F.	Não	G	+	Não	8	
102	187	M/7	1	1	M. Inf.	12,0	+/+	-	Não	G (IR)	+	Sim(G)	24	
103	189	F/15	2	1	M. Inf.	15,7	+/+	N.G.	Não	G (PR)	+	Não	18	
104	190	M/10	2	1	M. Inf.	4,0	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	24	
105	191	F/40	6	1	M. Inf.	10,0	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	18	
106	192	M/13	1	1	M. Inf.	3,0	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	24	
107	194	F/12	1	2	M. Inf.	4,4	+/+	E	Não	G (R)	+	Não	18	
108	196	F/21	5	1	M. Inf.	3,1	+/+	-	Não	Não	+	Não	18	
109	197	M/35	1	4	M. Sup. + Tronco	4,2	+/+	E	Sim (G)	G (R)	+	Não	18	
110	198	M/17	2	4	CABEÇA	4,7	+/+	-	Não	G (R)	+	Não	18	
111	199	F/15	1	1	M. Inf.	5,2	+/+	N.G.	Não	CRIO	+	Não	18	
112	200	F/15	3	1	M. Inf.	3,7	+/+	N.G.	Não	G (PR)	+	Não	24	
113	202	F/3	2	1	M. Inf.	4,0	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	18	
114	204	M/22	36	1	CABEÇA	1,3	+/+	N.G.	Não	CRIO	+	Não	18	
115	205	M/15	2	1	M. Inf.	11,1	-/+	N.G.	Sim (G)	G (IR)	+	Não	14	
116	206	M/33	24	4	CABEÇA	130,0	+/+	E	Sim (G)	Pentocetan (R)	+	Não	24	
117	207	M/28	1	1	M. Inf.	5,7	+/+	N.G.	Não	G (IR)	+	N.A.	N.A.	
118	211	M/18	4	3	M. Sup.	3,5	+/-	E	Não	G (R)	+	Não	21	
119	212	M/10	60	1	TRONCO	44,8	+/+	N.G.	Sim (G)	G (IR)	+	Não	21	
120	213	F/17	1	1	M. Inf.	4,0	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	21	
121	214	M/15	1	1	TRONCO	1,0	+/+	E	Não	Não	+	Não	14	
122	216	F/53	84	2	M. Inf.	30,7	+/+	N.G.	Sim (G)	G (IR)	+	Sim(G)	21	
123	218	F/46	1	1	M. Inf.	4,0	+/+	N.G.	Não	G (PR)	+	Não	15	
124	219	M/59	8	1	M. Inf.	20,0	+/+	E	Sim (G)	G (R)	+	Não	12	
125	222	M/7	2	3	M. Inf. + M. Sup.	6,5	+/-	N.G.	Sim (G)	G (R)	+	Não	18	
126	223	M/8	3	5	CABEÇA/M. Inf.	13,2	+/+	N.G.	Não	G (IR)	+	Não	18	
127	225	M/10	3	1	M. Sup.	1,3	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12	
128	226	F/19	3	2	M. Inf.	20,0	+/+	E	Não	G (R)	+	Não	18	
129	227	F/77	3	4	M. Inf.	4,6	+/-	N.G.	Sim (G)	G (R)	+	Não	12	
130	228	F/42	2	3	M. Inf.	4,5	+/+	N.G.	Sim (G)	G (R)	+	Não	12	
131	230	F/42	24	2	M. Sup.	12,0	+/-	N.G.	Sim (G)	G (R)	+	Não	18	
132	231	F/26	3	3	M. Sup. / M. Inf.	6,1	+/-	E	Sim (G)	G (R)	+	Não	12	
133	232	F/20	1	1	M. Inf.	9,6	+/-	E	Sim (G)	G (R)	+	Não	9	
134	233	M/12	6	1	M. Inf.	6,0	+/-	E	Sim (G)	G (R)	+	Não	7	
135	234	F/16	1	1	M. Inf.	12,1	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12	
136	235	F/22	6	1	M. Inf.	9,0	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	14	
137	238	F/53	9	1	M. Inf.	2,3	+/-	N.G.	Sim (G)	G (R)	+	Não	12	

ANEXO Nº 03 ALGUNS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM LCM EM FORMA CUTÂNEA

Nº DE ORDEM	Nº LTB	SEXO IDADE	TEMPO DE DOENÇA (MESES)	Nº DE LESÕES	LOCALIZAÇÃO (1)	ÁREA APROX. DA LESÃO (cm ²)	DIAGNÓSTICO APROX. PARASITOLÓGICO (2)	HISTOLOGIA (3)	ANTECEDENTE DE TRATAMENTO ESPECÍFICO (4)	TRATAMENTO ATUAL (5)	CICATRIZAÇÃO	FALHA TERAPÊUTICA	CONTINUAÇÃO.....
													TEMPO DE ACOMPAANHAMENTO (MESES)
138	239	M/6	3	3	M. Inf.	3,2	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	6
139	240	F/3	1	1	M. Sup.	2,3	+/+	N.G.	Não	G (IR)	+	Não	12
140	241	F/7	1	4	M. Sup./Tronco	9,9	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12
141	242	F/12	1	1	M. Sup.	11,9	+/+	N.G.	Sím (G)	G (R)	+	Não	12
142	245	M/4	14	1	M. Sup.	5,8	N.L./+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12
143	247	F/55	1	1	M. Sup.	-	-/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12
144	248	F/60	1	1	M. Inf.	6,0	N.L./+	N.G.	Não	G	+	Não	12
145	250	M/37	7	3	Tronco/Cabeça	30,3	+/+	E	Sím (G)	G (PR)	+	Sím (G)	15
146	252	M/19	5	1	M. Inf.	4,1	+/+	T	Sím (G)	G (PR)	+	Não	12
147	253	M/46	3	1	M. Inf.	9,0	+/+	N.G.	Sím (G)	G (PR)	+	Não	6
148	254	F/9	4	1	M. Inf.	7,0	+/+	-	Sím (G)	G (PR)	+	Não	12
149	255	M/16	3	4	Cab. M. S. M. Inf.	37,0	+/+	-	Não	G (PR)	+	Não	12
150	257	F/16	3	1	M. Sup.	5,7	+/+	E	Não	G (R)	+	Não	12
151	258	M/5	5	1	M. Sup.	8,0	+/+	-	Não	G (R)	+	Não	12
152	260	M/44	2	1	M. Sup.	8,7	+/+	-	Não	G (PR)	+	Não	12
153	261	M/5	6	1	Cabeça	1,5	+/+	Insuf.	Não	G (IR)	+	Não	12
154	262	F/45	2	1	M. Inf.	4,4	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12
155	263	M/13	9	3	Cabeça/M. Sup.	14,0	+/+	E	Sím (G)	G (R)	+	Não	12
156	264	F/14	2	1	M. Inf.	6,5	+/+	N.G.	Não	G (IR)	+	Não	6
157	266	M/14	10	1	M. Inf.	4,9	-/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12
158	267	M/14	6	1	M. Inf.	2,1	-/+	E	Não	G (IR)	ATIVO	-	12
159	268	F/42	5	1	M. Inf.	1,5	+/+	N.G.	Sím (G)	G (PR)	+	Não	12
160	269	F/51	3	1	M. Inf.	3,1	-/+	N.G.	Sím (G)	G (PR)	+	Não	12
161	270	F/16	3	1	Cabeça	1,0	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12
162	271	M/6	5	1	Tronco	24,0	+/+	N.G.	Não	G (PR)	+	Não	12
163	272	M/33	10	1	Cabeça	14,2	-/+	E	Sím (G)	G (IR)	+	Não	12
164	273	F/15	2	3	Cabeça/Tronco	17,2	+/+	E	Não	G (PR)	+	Não	9
165	274	M/31	3	3	M. Sup./Tronco	12,6	N.L./+	E	Sím (G)	G (PR)	ATIVO	-	9
166	275	M/10	2	1	Cabeça	0,6	+/+	E	Não	G (PR)	+	Não	9
167	279	M/2	2	2	Cabeça/Tronco	23,5	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12
168	280	M/19	2	2	M. Inf.	84,0	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	12
169	281	F/8	1	1	M. Inf.	-	N.L./+	N.G.	Não	G (PR)	+	Não	12
170	282	M/45	5	4	Cabeça/M. Sup.	19,3	+/+	E	Não	G (PR)	+	Não	7
171	285	F/19	2	1	M. Inf.	24,3	+/+	N.G.	Não	G (IR)	ATIVO	-	8
172	286	M/36	1	2	M. Inf.	8,1	-/+	N.G.	Não	G (IR)	+	Não	3
173	288	F/3	1	1	M. Inf.	1,0	+/+	N.G.	Não	G (R)	+	Não	6
174	289	F/2	1	1	M. Inf.	2,3	+/+	E	Não	G (R)	+	Não	6
175	291	M/14	2	1	M. Sup.	3,0	+/+	N.G.	Não	G	+	Não	3
176	292	M/10	6	2	M. Inf.	3,3	+/+	N.G.	Não	G	+	Não	3
177	293	M/30	130	1	M. Sup.	130,0	-/+	T	Não	G	ATIVO	-	3
178	299	F/37	5	2	Tronco/M. Inf.	10,5	+/+	T	Não	G	ATIVO	-	1
179	304	M/15	4	1	M. Inf.	23,0	+/+	T	Não	G	+	Não	6
180	305	M/36	5	1	M. Sup./M. Inf.	6,2	+/+	N.G.	Não	G	+	N.A.	N.A.
181	306	F/45	180	1	M. Sup.	8,4	+/+	E	Não	G	ATIVO	-	3
182	308	F/2	24	6	M. S./T./M. Inf.	28,6	-/+	N.G.	Não	G	N.A.	N.A.	N.A.

(1) M. Inf. = Membro Inferior; M. Sup. = Membro Superior
 (2) Comprovação do parasito pelo esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou hamster
 (3) Classificação Ridley (): I= não reativo; II= reativo; III= infiltrativo;
 IV= tuberculóide V= hipersensível
 (4) B= Bismuto; A= Actwan; G= Glucantime,
 (5) G= Glucantime; L= Lampit; Allop.= Allopurinol;
 C= Clorotetapais;
 *N.A.= Não Acompanhado.

(6) Classificação de Margalhães e col (): T= tuberculóide; L= exudativo; N.G. = necrótica granulomatosa

ALGUNS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM PACIENTES COM LCM FORMA MUCOSA ÚNICA

ORDEM	Nº DE LTB	Nº DE	SEXO/IDADE	LUGAR PROVÁVEL DE CONTÁGIO	TEMPO DE DOENÇA (MESES)	MUCOSAS COMPROM. (1)	DIAGNÓSTICO IDRM/PARASITÓ (2)	HISTÓLOGIA (3)	T	F/G (IR/IN)	TREATAMENTO ANTERIORE	TREATAMENTO ATUAL (5)	TEMPO DE CICATRIZAÇÃO (MESES) (6)	CA	FALHA DE RAPÉUTI-ACOMPANHAMENTO (MESES)
01	010	F/20		Schradinho	12	N	+/-		T	F/G (IR/IN)	L/A	80		Sim(L)	72
02	011	F/49		Ponto Novo	N.C.*	P	+/+		T	G IR/IN	A/L	27		Sim(A)	66
03	014	M/64		N.Esper.II	24	N	+/+		T	G IR	G(R)	3		Não	75
04	019	M/11		R.Gamaleira	10	N	+/+		E	G IR/IN	L/G(R)	6		Sim(L)	72
05	021	M/20		Ponto Novo	24	N	+/+		E	Não	Não	N.A.		N.A.	N.A.
06	022	M/27		Ponto Novo	24	N	+/+		E	Não	Não	N.A.		N.A.	N.A.
07	023	M/22		Ponto Novo	16	N	+/+		E	N.Lembra	L	Perdeu-se		Sim(L)	18
08	024	M/13		R.Gamaleira	6	N	+/+		E	G IR/IN	L/G (IR)	10		Sim(L)	74
09	033	F/30		Ponto Novo	144	N	+/+		E	G IR/IN	Não	N.A.		N.A.	N.A.
10	038	M/10		Piabauha	18	N	+/N.F.		N.Feita	Não	L/G	10		Sim(L)	78
11	041	M/67		R.Gamaleira	7	N	+/+		N.Feita	Não	L/G (R)	5		Sim(L)	60
12	043	M/26		Três Braços	48	N	+/+		E	Não	L/G (R)	10		Sim(L)	60
13	044	M/26		Cravolândia	4	N	+/+		N.Feita	G IR/IN	L/G	10		Sim(L)	60
14	046	M/47		Samabaia	12	N	+/N.F.		E	Não	L	6		Não	55
15	079	M/55		Ubaira	2	N	+/+		E	Não	L/G	11	+(N.O)	Sim(L)	34
16	084	M/59		Sta. Inês	72	F	+/+		E	Não	L/G (IR)	11	+(N.O)	Sim(L)	50
17	109	M/21		N.Esper.II	60	N	+/+		E	G IR/IN	A	E		Não	48
18	112	M/65		Quiçara	60	N	N.C./+		E	Não	G	6		Não	42
19	113	M/26		Cravolândia	12	N	+/+		E	G IR/IN	Allop.	2		Não	42
20	114	M/35		Jaguapara	66	N	+/+		E	G IR/IN	G (R)	5		Não	42
21	121	M/34		Quiçara	18	N	+/+		N.Feita	Não	G (R)	3		Não	38
22	133	F/8		Jaguapara	6	N	+/+		E	G IR/IN	G (R)/A	3		Sim(G)	30
23	143	M/13		Baxinha	48	N	+/N.F.		E	Não	L + G	3		Não	32
24	170	M/45		Valença	N.C.	N	+/+		E	G IR/IN	G	+(N.O)		Não	12
25	215	F/70		Riachão	7	N	+/+		E	Não	G (R)	Morreu		Não	13
26	217	M/64		Ubaira	36	N	+/+		N.G.	G	G (R)	6		Não	12
27	229	F/35		Itamarin	12	N	+/+		N.G.	G (IR/IN)	G**	6	Em Trat.	-	15
28	265	F/23		Sta. Cruz	4	N	+/+		E	Não	G (R)	6		Não	9
29	277	F/15		Rizida	12	N	+/+		E	Não	G (R)	6		Não	9
30	287	M/37		Jequiriça	66	N	+/+		E	G	G (R)	6		Não	8
31	290	M/40		Valença	24	N	+/+		E	Não	G (R)	4		Não	6
32	294	M/41		Ibiá	252	N	+/+		E	G (IR)	G (IR)	Ativo		Não	6
33	295	M/47		Ibiá	276	N	+/+		E	G (IR)	G (IR)	Ativo		Não	6
34	297	F/28		Itamarin	192	N	+/+		E	Não	Não**	-		-	6
35	298	F/25		Itamarin	12	N	+/+		E	Não	G	Em Trat.		-	6
36	301	F/21		Garvão	72	P	+/+		E	Não	G (R)	3		Não	6
37	302	M/50		Jaguapara	36	N	+/+		E	F/G (IR/IN)	G (R)	?		-	6
38	309	F/29		Jequiriça	24	N	+/+		E	G (IN)	G (IR)	Ativa		Não	6

(1) N=nariz; F= faringe; P=Palato; L=Laringe; L.S.= lábio superior

(2) Comprovação seja por o esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou hamster; N.F = Não Feita

(3) Classificação segundo Magalhães A.V. T= tuberculóide; P= exsulfativa; N.G.= necrótica - granulomatosa

(4) IR= irregular; D= insuficiente; R= regular

(5) I= Iapit; G= Glucantins; I= Infotericin B; P= Pentostân; ** Puerperas, iniciou-se tratamento recentemente; *** Grávida

(6) N.O.= Não observado; N.A.= Não acompanhado

* N.C = não conectado

A N E X O 5

ALGUNS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM PACIENTES COM LCM FORMA MUCOSA MÚLTIPLA

ORDEM	Nº DE LTB	SEXO/IDADE	LUGAR PROVÁVEL DE CONTÁGIO	TEMPO DE DOENÇA (MESES)	TIPO DE MUCOSAS COMPROV. 1 TO (2)	DIAGNÓSTICO IDR/PARASITÓCIO	HISTÓLOGIA (3)	TREATAMENTO ESPECÍFICO	TREATAMENTO ATUAL (5)	TEMPO DE CICATRIZAÇÃO (MESES)	FALTA DE RAPÉUTI-CA	TEMPO DE ACOMPANHAMENTO (MESES)
01	002	M/32	Santa Cruz	12	N/F/P	+/+	E/T	Não	L/G(IR)	12	SIM(L)	83
02	009	M/65	Ponto Novo	60	N/F/P/L	+/+	N.G.	G(IR/IN)	L	Morreu	SIM(L)	12
03	012	M/24	Ponto Novo	24	N/F/P/L	+/+	T	G(IR/IN)	L/G/A/P	Ativo	SIM(L/G/A/P)	81
04	018	M/73	R.Gameleira	4*	N/F/P	+/-	E	Não	L	Morreu	SIM(L)	24
05	026	M/37	Cravolândia	108	N/F/P/L.S.	+/+	N.G.	G(IR/IN)	L/G(IR)	Morreu	SIM(L/G)	62
06	027	M/12	Piabanha	24	N/F/P	+NF	N.Feita	Não	L/G(IR)	7	SIM(L)	80
07	030	M/49	Sobradinho	12	N/F/P	+/+	E	Não	G(R)	4	Não	59
08	090	M/23	Birataia	12	N/F/P	+/-	N.Feita	Não	G(R)	3	Não	51
09	164	M/22	Itamarim	24	N/F/P	NL/-	E	Não	L + G	6	Não	23
10	176	F/23	Ibiá	60	N/F/P/L.S.	+/+	E	G(IR)	G(R)/A	3	SIM(G)	28
11	201	M/42	Ajência	1/2	N/F/L	-/+	E	Não	G(R)	3	Não	18
12	208	M/29	Ibiá	108	N/F/P/L.S.	+/+	T	G(IR)	P/A(R)	9	SIM(P)	21
13	220	F/49	Ibiá	360	N/F/P	+/-	N.G.	G(IR/IN)	G(IR)	15	Não	15
14	251	F/32	Ibiá	9	N/F/P/L.S.	+/+	N.G.	G(IR/IN)	G(IR)	7	Não	12
15	259	M/65	Jequiricá	108	N/P	+/+	E	G(IR)	A(R)	7	Não	10
16	276	M/8	Itamarim	4	N/F	+/+	E	Não	G(R)	5	Não	6
17	283	F/17	Pau Osso	12	N/F	+/-	E	Não	G(IR)	+(N.O)*	Não	10
18	296	F/37	Itamarim	48	N/F/P/L.S.	-/-	E	G(IR/IN)	G(R)	3	Não	6
19	300	M/15	Itamarim	84	N/F/P/L.S.	-/+	E	G(IR/IN)	P(R)	Ativo	Não	6

(1) N= nariz; F=faringe; P=palatos; L=laringe; L.S.=lábio superior

(2) Comprovação seja por o esfregaço e/ou histologia e/ou cultura e/ou hamster; NF= Não Feita; NL= Não Lida

(3) Classificação segundo Magalhães A.V. () T=tuberculóide; E=exsudativa; N.G.= necrótica-granulomatosa

(4) IR=irregular; IN=insuficiente

A N E X O 6

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LESÕES PRIMÁRIAS EM PACIENTES COM LESHMANIOSE FORMA MUCOSA

Nº DE ORDEM	NO DE LTB	SEXO/IDADE	NÚMERO DE LESÕES	LOCALIZAÇÃO	TEMPO TOTAL DE DOENÇA (MESES)	ÁREA DE LESÃO (cm ²)	TRATAMENTO (2)
01	002	M/32	M	M.sup./M.inf.	18	72	Lampit
02	009	M/65	-	-	-	-	Não
03	010	F/20	M	Tronco/M.inf.	60	>100	F/L/G(IN)
04	011	F/50	M	Cabeça	72	>100	G(IR/IN)
05	012	M/24	-	-	-	-	Não
06	014	M/64	M	Cabeça/M.inf.	36	>100	G(IR)
07	018	M/73	U	M.inf.	6	-	G(IR/IN)
08	019	M/11	U	M.inf.	18	30.6	G(IR/IN)
09	021	M/20	-	-	-	-	Não
10	022	M/27	M	M.sup./M.inf.	N.C. (1)	N.C.	Não
11	023	M/22	M	M.sup./M.inf.	6	N.C.	Não
12	024	M/13	U	M.inf.	4	20	G(IR/IN)
13	026	M/27	M	Cabeça/M.inf.	36	N.C.	N.C.
14	027	M/12	-	-	-	-	Não
15	030	M/49	M	Todo Corpo	18	40	G(IR/IN)
16	033	F/30	U	M.Sup.	N.C.	9	Não
17	038	M/10	U	Cabeça	6	1.2	Não
18	041	M/67	M	M.inf.	19	40	Lampit
19	043	M/26	-	-	-	-	Não
20	044	M/26	M	Cabeça/tronco	N.C.	N.C.	G(IN)
21	046	M/47	U	M.inf.	N.C.	N.C.	N.C.
22	079	M/55	U	M.sup.	10	40	Lampit
23	084	M/59	M	Tronco	4	N.C.	T.emético
24	090	M/23	M	Cabeça/M.sup.	24	23.5	G(IR/IN)
25	109	M/21	M	M.inf.	24	27.8	Não
26	112	M/65	-	-	-	-	Não
27	113	M/26	U	M.inf.	9	14.4	G(IR/IN)
28	114	M/35	U	Tronco	1	0.5	Não
29	121	M/34	U	Tronco	8	10.8	Não
30	133	F/8	M	Tronco	18	>100	G(R)
31	143	M/13	-	-	-	-	Não
32	164	M/22	U	Tronco	6	1.0	Não
33	170	M/45	M	Todo Corpo	36	60	G(IR/IN)
34	176	F/23	U	M.sup.	12	8	N.C.
35	201	M/42	M	Todo Corpo	0.5	80	Não
36	208	M/29	M	Tronco	5	7.8	Fuadina
37	215	F/70	U	M.inf.	2	10.5	Não
38	217	M/64	M	M.inf.	6	29.8	T.Emético
39	220	F/49	U	M.inf.	12	16	Não
40	229	F/35	U	Tronco	6	9	G(IR/IN)
41	251	F/32	-	-	-	-	Não
42	259	M/65	U	M.sup.	12	7.8	G(IR/IN)
43	265	F/23	M	Cabeça/M.inf.	>12	20.3	G(IN)
44	276	M/8	M	Cabeça/M.inf.	12	12.1	Não
45	277	F/15	U	M.inf.	6	1.0	Não
46	283	F/17	U	Cabeça	12	12.2	N.C.
47	287	M/37	U	M.sup.	14	24.2	G(IR/IN)
48	290	M/40	M	Tronco	5	13.1	G(IR/IN)
49	294	M/41	M	Tronco	24	10.4	F/G(IR/IN)
50	295	M/47	U	Cabeça	36	3.7	G(IR/IN)
51	296	F/37	U	M.inf.	28	12.0	G(IR/IN)
52	297	F/28	U	Tronco	14	8.9	Talvan
53	298	F/25	-	-	-	-	Não
54	300	M/15	M	M.sup/M.inf.	6	13.9	F/G(IR/IN)
55	301	F/21	M	M.inf.	30	18.2	F/G(IR/IN)
56	302	M/50	U	Tronco	18	15.9	G/(IR/IN)
57	309	F/29	-	-	-	-	Não

(1) NC= Não conhecido

(2) F= Fuadina; L= Lampit; G= Glucantime; IR= irregular; IN= insuficiente.