

FIOCRUZ

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISA GONÇALO MONIZ**

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM
SAÚDE E MEDICINA INVESTIGATIVA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASPECTO CLÍNICO-EVOLUTIVO E
ANATOMOPATOLÓGICO DA LEISHMANIOSE RECIDIVA
CÚTIS (LRC) EM PACIENTES PROCEDENTES DA REGIÃO
DO VALE DO JIQUIRIÇÁ, BAHIA.**

LORENA MARÇAL DA SILVA

**Salvador - Bahia – Brasil
2011**



FIOCRUZ

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISA GONÇALO MONIZ**

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE E
MEDICINA INVESTIGATIVA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASPECTO CLÍNICO-EVOLUTIVO E
ANATOMOPATOLÓGICO DA LEISHMANIOSE RECIDIVA
CÚTIS (LRC) EM PACIENTES PROCEDENTES DA REGIÃO
DO VALE DO JIQUIRIÇÁ, BAHIA.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz –
FIOCRUZ, como partes dos requisitos
para obtenção de título de mestre em
Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa.

LORENA MARÇAL DA SILVA

Orientador: Jackson Mauricio Lopes Costa

**Salvador - Bahia – Brasil
2011**

**Aspecto Clínico-evolutivo e Anatomopatológico da Leishmaniose
Recidiva Cútis (LRC) em pacientes procedentes da região do Vale do
Jiquiriçá, Bahia.**

Lorena Marçal da Silva

Comissão Examinadora:

Dr. Sérgio Marcos Arruda

Pesquisadora Titular

CPqGM-Fiocruz/BA

Dr. Paulo Machado

Professor Titular

da EBMSp

Aos meus pais Alzira Marçal e
Dilton Pereira, a meu esposo
Luciano, minha razão de viver.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela oportunidade de viver e crer na sua existência.

Ao meu orientador, Jackson Costa, pela orientação nesse estudo, pelos princípios passados, pela confiança, amizade, e pela paciência.

A minha família, pais e irmãos que são minha fonte de inspiração, e que tanto me orgulham, pela formação de meu caráter com os exemplos de humildade, generosidade, lealdade, amizade e amor ao próximo.

À Luciano Sant Ana, pelo amor oferecido, pelo companheirismo, paciência, apoio e pelo incansável incentivo.

Aos pacientes pela generosa colaboração.

À equipe do Centro de Referencia em Doenças Endêmicas do Vale de Jiquiriça – CERDEJJC, Bahia.

Aos colegas de equipe de trabalho do CERDEJJC, Florinaldo Barreto, e Iracema Lemos pela ajuda na realização das avaliações dos pacientes, pela amizade e companheirismo.

Ao Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/Fiocruz, Bahia, e a equipe do Laboratório de Imunoparasitologia (LIP) pela possibilidade de desenvolver esse estudo.

À coordenação de ensino, em especial Taise Coutinho pelas inúmeras solicitações atendidas.

À amiga Lorena Pinto pela amizade incondicional e pela ajuda oferecida.

A todos aqueles cujos nomes não estão aqui citados, mas que muito ajudaram pelo simples fato de serem meus amigos.

RESUMO

Introdução: Algumas formas clínicas da leishmaniose tegumentar (LT) são conhecidas pela sua refratariedade ao tratamento e/ou pela raridade de apresentação. Há a tendência de se considerar a LRC uma variante da leishmaniose tegumentar, uma forma de cicatrização peculiar (surge após cicatriz de leishmaniose prévia) que denota refratariedade ao tratamento, e não uma forma clínica da doença. Este trabalho foi descrito diante da raridade da manifestação dessa forma evolutiva de LT e da grande casuística de LRC nesta população estudada.

Objetivo: Analisar as características clínicas, epidemiológicas, histológicas e terapêuticas dos pacientes com LRC procedentes da região do Vale de Jiquiriçá, Bahia.

Metodologia: O estudo foi realizado no Município de Jiquiriçá, pertencente à região Sudoeste da Bahia, considerada endêmica para leishmaniose tegumentar (LT). Realizou-se um estudo descritivo retrospectivo e prospectivo e o tempo total de análise foi de 10 anos, tendo início em 2001. Na primeira fase do estudo, todos os 840 prontuários de pacientes ativos ou inativos foram analisados para se detectar casos onde a descrição clínico-evolutiva da lesão fosse compatível com LRC. Na segunda fase, os pacientes previamente diagnosticados e os que surgiram durante o acompanhamento totalizaram os 43 (5,1% dos casos de LT) pacientes de LRC desta casuística que foram analisados por 02 anos da seguinte forma: visita por médicos infectologistas e dermatologista mensalmente, com avaliação fotográfica e preenchimento de questionário padrão; exames diagnósticos como IDR, histopatológico e exames laboratoriais; além de acompanhamento clínico do tratamento avaliando-se efeitos colaterais das drogas e critérios de cura. Os esquemas terapêuticos propostos foram ao acaso e de acordo com ensaios terapêuticos, em paralelo, que os mesmos pacientes participaram.

Resultados: A análise da série de 43 casos de pacientes portadores de LRC provenientes do Vale do Jiquiriçá revelou uma população de adultos jovens sendo 25% destes na faixa etária de 21-30 anos, lavradores (58%), portadores de lesões únicas (> 75%) e de tamanho mediano em sua maioria (de 1 a 6 cm), predominantemente no segmento superior (cabeça e tronco), com 74% de prevalência. A maioria da população foi feminina, com 51,1% dos casos. Todos evoluíram com refratariedade ao tratamento (média de 8,5 meses de acompanhamento) com posterior cura clínica (82%). As melhores respostas foram obtidas com os esquemas de Glucantime® + Pentoxifilina, com 4,1 meses de tratamento e Glucantime® + Azitromicina + Pentoxifilina com 5,1 meses. Os pacientes apresentam histopatologia diferente da literatura, sem granulomas bem formados e com achado de *Leishmanias* em alguns casos. Em relação à apresentação clínica, as lesões apresentavam tubérculos ou placas ao redor das cicatrizes prévias, ao invés de pápulas como consta na literatura. Trata-se da maior casuística do Brasil.

Conclusão: Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo e prospectivo com avaliações de aspectos clínico-evolutivos, histopatológicos, epidemiológicos e terapêuticos de 43 pacientes portadores de LRC, que demonstrou uma população feminina, jovem, composta por lavradores e com lesões únicas no segmento superior do corpo. Os indivíduos evoluíram com refratariedade ao tratamento, apesar cura clínica final.

Palavras-chave: Leishmaniose Recidiva Cutis; tratamento; epidemiologia, histopatologia, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Clinical forms of cutaneous leishmaniasis (CL) are known for their resistance to treatment and / or rare presentation. There is a tendency to consider the LRC a variant of cutaneous leishmaniasis, a peculiar form of healing (scar comes after previous leishmaniasis) that denotes resistance to treatment, not a clinical form of the disease. This work was described on the rarity of the manifestation of this evolving form of LT and the large series of LRC in the population studied.

Objective: To analyze the epidemiological, clinical, pathological and therapeutically characteristics of patients from the region LRC Valley Jiquiriçá, Bahia.

Methodology: The study was conducted in the municipality of Jiquiriçá, belonging to the Southwest region of Bahia, considered endemic for cutaneous leishmaniasis (CL). We conducted a retrospective descriptive study and prospective and total analysis time was 10 years, having started in 2001. In the first phase of the study, all 840 medical records of active or inactive patients were analyzed to detect cases where the clinical description of lesion evolution was compatible with LRC. In the second phase, patients previously diagnosed and those that emerged during the period totaled 43 (5.1% of cases of CL) patients in this series that LRC were analyzed by 02 years as follows: seen by infectious disease specialists and dermatologists monthly with photographic evaluation and completion of a standard questionnaire, diagnostic tests such as Montenegro skin Test (MST), histopathological and laboratory tests, in addition to clinical follow up of treatment by evaluating the side effects of drugs and cure criteria. The treatment regimens were offered at random and according to therapeutic trials, in parallel, the same patients participated.

Results: The analysis of series of 43 cases of patients suffering from LRC Jiquiriçá Valley revealed a population of young adults and 25% of those aged 21-30 years, farmers (58%) patients with single lesions (> 75%) and average size of the majority (1-6 cm), predominantly in the upper segment (head and trunk), with 74% prevalence. Most of the population was female, with 51.1% of cases. All of them developed resistance to treatment (mean 8.5 months of follow-up) with subsequent clinical cure (82%). The best responses were obtained with the schemes Glucantime ® + pentoxifylline at 4.1 months of treatment and Glucantime ® + Azithromycin +Pentoxifylline with 5.1 months. Patients have different histopathology in the literature, no well-formed granulomas and found Leishmanias in some cases. Regarding clinical presentation, the lesions or plaques tubers around the previous scars, papules rather than as stated in the literature. It is the largest sample of Brazil.

Conclusion: This is a retrospective descriptive study and prospective evaluation of clinical, evolutionary, pathological, epidemiological and treatment of 43 patients with LRC, which showed a population of women, youth, farmers, and composed with a single lesion in the upper segment the body. Individuals evolved with resistance to treatment, despite clinical cure end.

Keywords: Leishmaniasis Cutis relapse; treatment; epidemiology, histopathology, diagnosis

LISTA DE FIGURAS

Figura I. Apresentação esquemática das modalidades de LT nas Américas.....	22
Figura II. Visão panorâmica com grupo de figuras de 1 a 23 dos aspectos clínicos da LT nas Américas	30
Figura III. Foto residência área rural de Jiquiriçá.....	46
Figura IV. Distribuição dos pacientes portadores LT no estudo.....	48
Figura V. Algoritmo do estudo compatíveis com LT→ LRC.....	49
Figura VI. Fotografias de casos clínicos de LRC.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Achados histopatológicos observados na epiderme das lesões de LRC.....	73
Tabela 2. Achados patológicos da derme.....	74
Tabela 3. Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram somente a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime [®]) durante o tratamento (*A).....	78
Tabela 4 .Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime [®]) + Pentoxifilina durante tratamento (*B)....	79
Tabela 5 – Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime [®]) + Azitromicina [®] durante tratamento (*C).....	80
Tabela 6 – Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime [®]) + Azitromicina [®] + Pentoxifilina durante tratamento (*D).....	82
Tabela 7 – Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime [®]) e isotionato de pentamidina (Pentacarinat [®]) durante tratamento (*E).....	83
Tabela 8 – Detalhes dos efeitos adversos usando 5 diferentes esquemas terapêuticos (*A-E) nos pacientes com leishmaniose recidiva cútis (LRC) estudados.....	84
Tabela 9 - Análise comparativa entre o grupo de pacientes curados e não curados, durante a realização do estudo de LRC.....	85

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição do número de casos de leishmaniose tegumentar (LT) e de Leishmaniose Recidiva Cútis cadastrados nos anos 2001 a 2010.....	61
Gráfico 2. Distribuição de casos de LRC pelos anos 2001 a 2010.....	62
Gráfico 3. Tempo de aparecimento da doença até o diagnóstico em pacientes com LRC e LT	63
Gráfico 4. Distribuição do tipo de ocupação dos pacientes cadastrados.....	64
Gráfico 5. Distribuição por faixa etária dos casos cadastrados.....	65
Gráfico 6. Formas clínicas dos pacientes LRC e LT	67
Gráfico 7. Número de lesões por individuo nas apresentações clínicas LT e LRC.....	69
Gráfico 8. Segmentos corporais de distribuição das lesões de LRC	70
Gráfico 9. Correlação entre tamanho da lesão, idade e tempo de tratamento dos pacientes LRC	71

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Comparação entre achados da casuística de Berlin (1940) e os achados do presente estudo.....	68
--	----

LISTA DE MAPAS

Mapa I. Mapa do Município de Jiquiriçá.....	45
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LRC	Leishmaniose Recidiva Cutis
IDRM.....	Intradermoreação de Montenegro
CERDEJJC	Centro de Ref. para Doenças Endemicas do V. de Jiquiriça Jackson Costa
PCR.....	Reação em Cadeia da Polimerase
INF	Interferon
IL	Interleucina
TNF.....	Fator de necrose tumoral
CLA.....	Antígeno Leucocitário Comum

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1 Modalidades clínicas da leishmaniose tegumentar.....	22
2.2 Aspectos epidemiológicos e clínico-evolutivos da Leishmaniose Recidiva	
Cútis	33
2.3 Sinonímia da LRC.....	38
3.JUSTIFICATIVA.....	39
4. OBJETIVOS.....	41
4.1 Objetivo Geral.....	42
4.2 Objetivos Específicos	42
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	43
5.1. Descrição da área de estudo.....	44
5.2. Pré-requisitos para a escolha do local de realização do estudo.....	45
5.3 Equipe de apoio.....	46
5.4 Estudo Clínico.....	47
5.4.1 Descrição da primeira fase do estudo.....	50
5.4.2 Critérios de inclusão.....	50
5.4.3 Critérios de exclusão.....	50
5.4.4 Definição das lesões cutâneas em pacientes LRC.....	51

5.4.5 Critérios de leitura do comprometimento de cada lesão (grau de intensidade) nos pacientes que evoluíram com LRC.....	51
5.4.6 Procedimentos Diagnósticos.....	52
5.4.7 Realização de esquemas terapêuticos em pacientes LRC.....	53
5.4.8 Critérios de avaliação de efeitos colaterais.....	56
5.4.9 Critérios de indicação de interrupção do tratamento.....	57
5.4.10 Critérios de avaliação de resposta ao tratamento.....	57
5.4.11 Acompanhamento.....	58
5.4.12 Análises Estatísticas.....	58
5.5 Aspectos Éticos.....	58
6 RESULTADOS.....	60
6.1 Aspectos Epidemiológicos.....	61
6.2 Características Clínicas apresentadas pelos pacientes do estudo.....	65
6.3. Exames Laboratoriais Realizados.....	72
6.3.1. Intradermorreação de Montenegro (IDRM).....	72
6.3.2. Exame Histopatológico.....	72
6.4. Tratamento e evolução dos casos de LRC.....	75
6.4.1 Considerações Gerais.....	75
6.4.2 Efeitos Adversos com o uso dos esquemas terapêuticos.....	77
6.4.3 Eficácia dos esquemas de tratamento.....	77
7 DISCUSSÃO.....	86
7.1 Epidemiologia.....	87
7.2 Evolução Clínica.....	89

7.3 Histopatologia.....	89
7.4 Tratamento.....	91
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	94
9 PERSPECTIVAS.....	96
10 CONCLUSÕES.....	98
11 REFERÊNCIAS.....	100

1. Introdução

As leishmanioses constituem-se em doenças infecciosas, não-contagiosas, de evolução crônica, causadas por diversas espécies de protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas de animais para o homem através da picada de fêmeas de flebotomíneos infectadas (DESJEUX, 1992; WHO, 2000; SAMPAIO *et al.*, 2001). Representam um grande problema de saúde pública, conforme pode ser observado nos dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), através do relatório final do ano 2000, no qual a leishmaniose ainda é considerada uma doença emergente e sem controle. Doença de categoria 1, cujo foco das pesquisas deve ser a aquisição de novos conhecimentos, e de medidas eficazes de controle. Com uma prevalência total de 12 milhões de pessoas doentes, e uma população sob o risco de contrair a infecção de aproximadamente 350 milhões de indivíduos, esta doença infecto-parasitária afeta populações de 88 países, sendo 75 considerados em desenvolvimento e 13 subdesenvolvidos (WHO, 2000).

Entre as leishmanioses, a leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença primariamente de caráter zoonótico que acomete o homem e diversas espécies de animais silvestres e domésticos. Considerada uma enfermidade polimórfica e espectral da pele, e das mucosas, manifesta-se por diferentes formas de acordo com seus aspectos clínicos, patológicos e imunológicos. Temos a forma cutânea localizada (LCL), caracterizada por lesões ulceradas, indolores, únicas ou múltiplas; forma mucosa (LM) com lesões agressivas que afetam a nasofaringe; disseminada (LD) caracterizada por múltiplas lesões ulceradas cutâneas com disseminação hematogênica e ou linfática, e a difusa (LCD) apresentando lesões nodulares e infiltrativas (GONTIGO e CARVALHO, 2003). Por essa razão, embora a doença não discrimine o sexo e idade, nota-se a sua maior incidência no gênero masculino, na faixa etária de 20 a 40 anos, por serem aqueles que desenvolvem atividades mais ligadas à mata (LAINSON *et al.*, 1974; LAINSON, 1985; DESJEUX, 1992; SILVEIRA, 1994).

Em relação à apresentação clínica da LT, tanto a forma cutânea, como a mucosa deve-se a um produto da interação da multiplicação do parasita, dos resultados de suas degenerações, e da resposta imune do paciente (ZAJTCHUK *et al.*, 1989). A doença surge após um período de incubação variável, de alguns dias a semanas ou meses, começando sempre pela lesão cutânea, sendo a mucosa comprometida secundariamente. Inicialmente surge lesão eritemato-papulosa, no ponto da picada do

flebótomo. Podendo ser única ou múltipla, evoluindo de pequena pápula eritematosa, para pápulo-vesiculosa, pápulo-pustulosa, e então para lesões úlcero-crostosas. Observa-se pequena ulceração com bordas elevadas e fundo recoberto por exsudato seroso ou seropurulento que sangra facilmente com trauma (**MARSDEN e NONATA, 1975**). Pode-se suspeitar de LT em qualquer pessoa que desenvolva uma ou mais úlceras crônicas em áreas expostas da pele e que tenha epidemiologia compatível com a doença. Como por exemplo, ter visitado ou trabalhado recentemente em matas ou áreas rurais endêmicas. Após, levantada a suspeita clínica de LT em paciente com lesão cutânea ou mucosa, deve-se necessariamente submetê-lo a exames laboratoriais para a confirmação diagnóstica. Essa confirmação pode ser feita pela pesquisa do parasita e/ou por métodos imunológicos (**CUBA *et al.*, 1987; GONTIGO e CARVALHO, 2003**).

Esta forma nas Américas é chamada de leishmaniose tegumentar americana (LTA) ocorrendo em todos os países latino-americanos, do México à Argentina, exceto no Chile e Uruguai, ocorrendo eventualmente na América do Norte (sul dos Estados Unidos). A forma cutânea da LTA é a mais freqüente no Brasil, sendo causada por diversas espécies de *Leishmanias*, sendo as principais: *Leishmania braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. amazonensis*. As populações conhecem a doença como ferida brava, leish, úlcera de Bauru etc. (**LAINSON, 1985; SAMPAIO *et al.*, 2001; GONTIGO e CARVALHO, 2003**).

A LTA destaca-se no Brasil, por apresentar vários padrões epidemiológicos de transmissão, sendo um dos mais importantes, a ocorrência de surtos epidêmicos de áreas em desmatamento, construção de barragens, e implantação de núcleos populacionais, e também em torno de habitações rurais, onde animais silvestres e domésticos podem servir de reservatório natural para o parasito (**LAINSON *et al.*, 1974; LAINSON, 1985; SAMPAIO *et al.*, 2001; COSTA *et al.*, 2009**).

A interação entre o parasito, e a resposta imune do hospedeiro, pode desencadear uma série de eventos responsáveis pela ocorrência de diferentes manifestações clínicas. Devido a esta complexidade, as formas clínicas da LT têm permitido diversas classificações. No Brasil, caracteriza-se por lesão de pele e/ou mucosa, única ou múltipla abrangendo desde formas inaparentes, ou lesões de pele discreta com evolução para cura espontânea, até formas com ulcerações múltiplas e comprometimento de mucosas, havendo tendência à metástase e recidivas. Alguns autores propõem uma classificação clínica baseada em critérios como fisiopatogenia, aspecto e localização das lesões, incluindo a infecção inaparente, e a leishmaniose

ganglionar. Na prática a doença se manifesta clinicamente sob duas formas: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM) que podem apresentar diferentes manifestações clínicas (**MARSDEN e NONATA, 1975; MARSDEN, 1986; GONTIGO e CARVALHO, 2003; COSTA *et al.*, 2009**).

Os exames mais frequentemente utilizados para o diagnóstico são: parasitológico (esfregaço em lâminas após raspado de borda da lesão, e histopatológico após biópsia de borda da lesão), e exame imunológico (avaliação da imunidade celular - intradermoreação de Montenegro/IDRM, e sorológico avaliação da imunidade humoral). No exame histopatológico pode-se observar a formação de granuloma linfocitoplasmocitário, com áreas de células epitelióides, e o encontro ou não das Leishmanias (coloração feita com Giemsa, ou hematoxilina-eosina). O teste IDRM é realizado no antebraço dos pacientes aplicando-se por via intradérmica uma solução de promastigota de Leishmanias mortas, é feita a leitura do local em 48-72 horas, sendo considerada positiva uma pápula \approx 5mm. Sensibilidade e especificidade estão próximas a 100%, permanecendo positiva após a cura (**SOKAL, 1975**).

Segundo a OMS, o tratamento de 1ª escolha para as diversas formas clínicas das leishmanioses são os antimoniais pentavalentes: antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[□]), e o estibogluconato de sódio (Pentostan[®]). No Brasil, é disponibilizado pelo Ministério da Saúde (MS) apenas o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[□]), na dose variável de 10 a 20mg/Sb⁺⁵/Kg/dia durante 20 dias nas formas cutâneas, e 20mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 30 a 40 dias para as formas mucosas da doença. A via de aplicação pode ser a intramuscular (IM), ou intravenosa (EV). Anfotericina B (desoxolato), Pentamidinas (isotionato e mesilato), são consideradas como drogas de 2ª escolha para o tratamento. A Miltefosine, droga utilizada para tratamento de leishmaniose visceral na Índia cuja administração é oral, tem sido considerada uma opção segura e eficaz. Como drogas alternativas, temos: alopurinol, nifurtimox, furazolidona, antibióticos como a Azitromicina, drogas antifúngicas derivadas de imidazólicos; eletrocirurgia, cauterização, e criocirurgia são outras opções de tratamento (**WHO, 1996; MACHADO *et al.*, 2010**).

Referencial Teórico

2. Referencial Teórico

2.1 Modalidades clínicas da leishmaniose tegumentar (LT)

Esquemáticamente, a leishmaniose tegumentar nas Américas apresenta a seguinte configuração, conforme figura I.

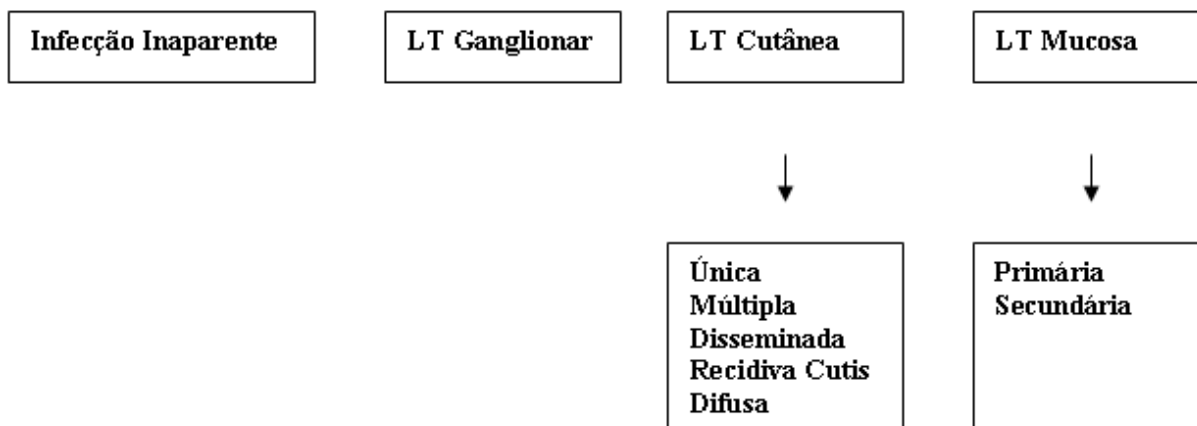


Figura I. Apresentação esquemática das formas clínicas de leishmaniose tegumentar nas Américas.

Infecção inaparente: o reconhecimento da infecção sem manifestação clínica baseia-se em resultados positivos de testes sorológicos (Imunofluorescência indireta/RIFI e a enzyme linked immunosorbant assay/ELISA, e intradermorreação de Montenegro>IDRM) em indivíduos aparentemente saudáveis, residentes em áreas de transmissão de LT, com história prévia negativa para a doença e ausência de cicatriz cutânea sugestiva de LC ou de lesão mucosa. Não existem marcadores clínicos, epidemiológicos, ou laboratoriais capazes de prever o potencial de evolução desses indivíduos para o desenvolvimento de manifestações clínicas, não sendo indicado tratamento para esses pacientes (**GONTIGO e CARVALHO, 2003; MS, 2007**).

Leishmaniose ganglionar: linfadenopatia localizada na ausência de lesão tegumentar. Evolutivamente, pode preceder a lesão tegumentar e deve ser diferenciada da linfangite ou linfadenomegalia satélite que podem surgir após o estabelecimento da lesão (**ALMEIDA et al., 1995; BERMAN, 1997; BARRAL et al, 1992**).

Leishmaniose Cutânea - A lesão cutânea primária desenvolve-se no local da picada após um período de incubação médio de 30 dias, podendo variar de dias a anos.

Inicialmente surge uma lesão eritemato-papulosa, única ou múltipla, evoluindo para pápulo-pustulosa, posteriormente úlcero-crostosa e finalmente assumindo o aspecto característico de úlcera de contornos circulares, bordas infiltradas “em moldura”, indolor e fundo com granulações grosseiras. Pode ocorrer infecção bacteriana associada causando dor no local e produzindo exsudato seropurulento que ao secar em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera. Adicionalmente, a infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto (forma ectimóide) (**SAMPAIO *et al.*, 2001; GONTIGO e CARVALHO, 2003; MS, 2007**).

Outros tipos de lesões cutâneas menos frequentes podem ser encontrados. As lesões iniciais costumam ser nodulares, localizadas profundamente na hipoderme, ou pequenas pápulas, semelhantes à picada de inseto, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões papulo-tuberosas) e ulcerando no vértice. As lesões vegetantes caracterizam-se pelo aspecto papilomatoso, úmido e de consistência mole, enquanto que, as verrucosas caracterizam-se por superfície seca, áspera, com presença de pequenas crostas e descamação, estes dois tipos de lesões podem ser primárias ou evoluírem a partir de úlceras. Ao redor da lesão principal, poderão surgir endurecimento subcutânea e pápulas satélites que coalescem formando placas. Novas lesões de leishmaniose cutânea (LC) podem surgir em áreas traumatizadas. A linfangite nodular, com ou sem linfadenopatia regional, quando presente, costuma estar recoberta por pele íntegra ou eritematosa (forma esporotricóide). Eventualmente, pode haver formação de úlceras no trajeto, porém, não é comum observar a formação de gomas, com supuração e fistulização das lesões. Caso não sejam tratadas, tendem à cura espontânea em período de alguns meses a poucos anos, podendo também permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior (**SAMPAIO *et al.*, 2001; GONTIGO e CARVALHO, 2003; MS, 2007**).

As lesões cutâneas ao evoluírem para a cura costumam deixar cicatrizes atróficas, deprimidas, com superfície lisa, áreas de hipopigmentação ou de hiperpigmentação e traves fibrosas. Algumas vezes tornam-se hipertróficas ou despercebidas, por sua coloração, tamanho, forma ou localização, podendo permanecer ativas por vários anos.

A leishmaniose cutânea apresenta-se sob as seguintes formas clínicas: Forma cutânea localizada (LCL): representa o acometimento primário da pele. A lesão é geralmente do tipo úlcera, com tendência à cura espontânea, apresenta boa resposta ao

tratamento, podendo ser única ou múltipla (até 10 lesões). Todas as espécies de *Leishmanias* relacionadas ao comprometimento tegumentar podem ocasionar a LCL, podendo haver diferentes prevalências entre as espécies, de acordo com a região geográfica estudada. Na região Norte, as lesões múltiplas são freqüentemente causadas por *L. (V.) guyanensis* e parecem estar relacionadas às múltiplas picadas de *Lutzomyia umbratilis*. A forma localizada pode acompanhar-se de linfadenopatia regional e de linfangite nodular e costuma apresentar IDRM positivo.

Forma cutânea disseminada (LD): é uma expressão clínica relativamente rara, que pode ser observada em até 2% dos casos de LT. Foi descrita em 1986 e desde então têm sido realizadas pesquisas que complementam as descrições clínicas com informação sobre suas características imunológicas e parasitológicas. As duas espécies reconhecidas como causadoras desta síndrome são a *L. braziliensis* e a *L. amazonensis* (COSTA *et al.*, 1986; CARVALHO *et al.*, 1994). Esta forma é caracterizada por aparecimento de múltiplas lesões papulares e de aparência acneiforme que acometem vários segmentos corporais, envolvendo com freqüência a face e o tronco, o número de lesões é variável □10 a centenas. A história natural da doença nestes pacientes inicia com uma ou várias lesões localizadas apresentando características clássicas de úlceras de fundo granuloso e bordas elevadas. A adenomegalia satélite observada em mais da metade dos casos da forma localizada, raramente é detectada nos pacientes com a forma disseminada, e quando se apresenta, é de aspecto discreto. Posteriormente ao desenvolvimento da(s) lesão(ões) primárias acontece um fenômeno, mais ou menos agudo provavelmente por disseminação do parasito por via hemática ou linfática, que se estabelece em poucos dias, às vezes em 24 horas, causando lesões distantes do local da picada (TURETZ *et al.*, 2002).

Outros aspectos a serem destacados nesta forma clínica são: comprometimento mucoso concomitante que tem sido observado, em até 30% dos pacientes e manifestações sistêmicas, como febre, mal estar geral, dor muscular, emagrecimento, anorexia, entre outros (Figuras 9 a 10b). O encontro do parasito através de exames laboratoriais utilizados para diagnóstico, nesta forma clínica, é baixo, quando comparado com a forma difusa (LCD). Os pacientes apresentam títulos elevados de anticorpos séricos anti-*Leishmania*, resposta variável a IDRM e à resposta linfoproliferativa “*in vitro*”, que podem ser positivas ou negativas. Outro aspecto relevante no exame histopatológico é a presença de acometimento folicular que se correlaciona com a expressão clínica acneiforme. Em relação à resposta ao tratamento

específico pode-se afirmar que apresenta resultados satisfatórios com o uso de (Sb⁺⁵) antimoniato-N-meglumina, embora a maioria dos pacientes requeira uma ou mais séries adicionais de tratamento para alcançar a cura clínica (SPITHILL *et al.*, 1984; COSTA *et al.*, 1986; CARVALHO *et al.*, 1994).

Foram descritos pacientes vivendo com HIV/AIDS que apresentaram lesões disseminadas de LT. No entanto, ainda não foram relatados casos com todas as características clínicas da síndrome disseminada clássica descrita acima, predominando, nos indivíduos co-infectados, lesões ulceradas comprometendo vários segmentos corporais. De qualquer maneira, esta forma rara de apresentação pode alertar para a possibilidade da co-infecção *Leishmania*-HIV, tornando-se recomendável à investigação da infecção por este vírus (SPITHILL *et al.*, 1984; COSTA *et al.*, 1986; CARVALHO *et al.*, 1994).

Forma recidiva cútis (LRC): o termo leishmaniose recidiva cútis (LRC) ou metaleishmaniose, ou ainda leishmaniose lupóide, caracteriza-se por presença de lesões nodulares, inicialmente isoladas, e em seguida confluentes, em torno ou no interior da cicatriz de uma prévia lesão por *Leishmania*, de aparecimento tardio e de longa duração. É mais freqüente, em crianças, apresentando focos satélites no centro ou nas margens da área cicatrizada, estendendo continuamente seus limites. Pode evoluir também com cicatrização parcial da lesão cutânea, seja espontânea ou medicamentosa, aparecendo uma reativação localizada geralmente na borda da lesão. No Brasil temos relatos de casos por *L. braziliensis* e *L. amazonensis*. A resposta à terapêutica com os Sb⁺⁵ (Antimoniato-N-metilglucamina e estibogluconato de sódio) e também com as drogas de 2ª escolha (Anfotericina B e pentamidinas) é pobre ou ausente. A intradermorreação de Montenegro (IDRM) apresenta-se positiva (COSTA *et al.*, 1996).

Forma cutânea difusa (LCD): no Brasil, esta forma clínica é causada pela *L. (L.) amazonensis*. Constitui uma forma rara, porém grave, que ocorre em pacientes anérgicos, com deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de *Leishmania* (CONVIT *et al.*, 1962). Inicia de maneira insidiosa, com lesão única e má resposta ao tratamento; evolui de forma lenta com formação de placas e múltiplas nodulações não ulceradas recobrimdo grandes extensões do tegumento cutâneo do corpo. A resposta à terapêutica é pobre ou ausente e geralmente a IDRM apresenta-se negativa. De um modo geral na LCD, não ocorre comprometimento das mucosas, ou às vezes ocorre de modo discreto, havendo apenas infiltração da mucosa nasal por contigüidade. Raramente encontram-se relatos de destruição septal ou presença de pólipos nas

mucosas labial e nasal (CONVIT *et al.*, 1962; BRYCESON, 1969; MORIEARTY *et al.*, 1978). Casos da forma “limítrofe” foram descritos, com presença de lesões mistas (úlceras e nódulos), que podem surgir espontaneamente ou ser induzidos por tratamento como os casos citados por Moriearty (MORIEARTY *et al.*, 1978; OKELO *et al.*, 1991).

Leishmaniose Mucosa (LM): esta forma é particularmente importante na América do Sul, onde a principal espécie causadora é a *L. braziliensis*, embora, já tenham sido isoladas outras espécies de parasitas (*L. amazonensis* e *L. guyanensis*) (MARSDEN, 1986; MARSDEN *et al.*, 1994; RIBEIRO e LOPES FILHO, 1994). Nos países andinos as *Leishmanias* mais frequentemente isoladas são a *L. panamensis* e *L. guyanensis* (CUPOLLILO *et al.*, 1994). Os poucos casos registrados no Velho Mundo, são descritos no Sudão, e estão relacionados a áreas endêmicas de doença visceral (durante ou após a leishmaniose visceral), causada pela *L. donovani* e diferentemente da forma ocasionada na América do Sul, nunca é precedida ou acompanhada por lesões cutâneas, apresentando boa resposta clínica ao tratamento com os Sb⁺⁵ (41). Ainda no velho mundo, há registros de casos LM causados por *L. infantum* (MS, 2007).

Caracteriza-se por apresentar aspectos de cronicidade, latência e por desenvolver metástases em mucosas que conduzem a quadros clínicos desfigurantes^(45, 46, 66). É de difícil diagnóstico parasitológico e a taxa de refratariedade ao tratamento com Sb⁺⁵ é significativa. Estudos de seguimento em pacientes com LC, curados após tratamento específico, mostram que entre 2 a 5% dos casos desenvolveram forma mucosa da doença após vários anos da cura da lesão inicial (ALMEIDA *et al.*, 1995; MARSDEN, 1986; MARSDEN *et al.*, 1994). Conforme demonstrado em alguns estudos, a recorrência da doença esta relacionada ao fato de que a *Leishmania* tem capacidade de persistir por muito tempo e até por toda vida no hospedeiro, mesmo após tratamento específico (SCHUBACK *et al.*, 2001; AMATO *et al.*, 1998). Supõe-se que as metástases para mucosa sejam resultados de disseminação linfática ou hematogênica das formas amastigotas da pele para a região naso-orofaríngea, embora este mecanismo ainda não esteja bem esclarecido (CUNNINGHAM, 2002).

Llanos-Cuentas *et al.*, 1984, verificaram que pacientes com cicatrizes decorrentes de lesões cutâneas múltiplas e extensas, com duração prolongada e de localização acima da linha da cintura, possam estar associadas ao desenvolvimento de lesões em mucosas. Os achados de Nogueira & Sampaio (NOGUEIRA e SAMPAIO,

2001), sobre este aspecto não apresentaram significância estatística. Alguns estudos relataram os possíveis mecanismos envolvidos na patogênese desta forma clínica, parecendo estar envolvidos os alelos para os genes do fator de necrose tumoral α , β , e o papel das citocinas nas leishmanioses (IL4 e IL10) (BARRAL *et al.*, 1993). Contudo um adequado tratamento da LC parece possibilitar a redução dos riscos de desenvolvimento da lesão mucosa (BARRAL-NETTO *et al.*, 1995). A forma progressiva e mutilante da doença parece estar relacionada a uma resposta imune hiperativa do hospedeiro (CARVALHO *et al.*, 1995; BARRAL-NETTO *et al.*, 1995).

A LM pode manifestar-se de forma atípica simulando outras doenças (RIBEIRO e LOPES FILHO, 1994), e os raros relatos de acometimento do trato genital por esta forma clínica são decorrentes da lesão primária da doença, com inexistência de casos relacionados a metástases (CABELLO *et al.*, 2002; MARSDEN, 1986; MS, 2007; PREMOLI-DE-PERCOCO *et al.*, 2002). O aumento de casos de LM como infecção oportunista em pacientes imunocomprometidos vem sendo relatado. Os aspectos epidemiológicos da LM não variam muito em relação à forma cutânea, sendo a população masculina freqüentemente acometida em vários estudos, atingindo com mais freqüência às faixas etárias economicamente ativas da população. Não há predominância de cor, dada a grande miscigenação da população brasileira (PASSOS *et al.*, 2001). A maioria dos casos relaciona-se à infecção cutânea anterior por leishmaniose, geralmente confirmada pela presença de cicatriz cutânea característica (PESSOA, 1961; MARSDEN *et al.*, 1995). Com relação à ocupação, tanto a LM como a LC têm em comum o fato de ser considerada por alguns autores doença de caráter ocupacional na Amazônia brasileira, uma vez que, a maioria dos pacientes procede de áreas rurais com ocupações relacionadas à lavoura ou na floresta (agricultores, coletores de látex ou outros produtos naturais, topógrafos, geólogos, botânicos, caçadores e trabalhadores da engenharia de construção) (MARSDEN, 1986).

Em relação à **apresentação clínica da lesão mucosa (LM)** a classificação proposta por Ribeiro & Lopes-Filho, (1994), parece ser prática em função de abordar aspectos relacionados à evolução da doença. Temos então:

Infiltrativa: na fase inicial da doença apresenta-se como hiperemia da mucosa septal, que histologicamente corresponde a um edema submucoso e uma vasodilatação, mantendo-se o epitélio íntegro. O processo inicia-se, na maioria das vezes, na área de Little, no septo ou em área de cornetos inferiores. Esta fase da doença pode passar

despercebida, dificultando o diagnóstico, sendo confundida com outras doenças como: rinosinusites, vestibulite nasal ou outras doenças granulomatosas.

Atrófico-Crostosa: com formação de crostas ao nível de região septal e cornetos inferiores, e médios, geralmente acompanhada de infecção secundária local. Esta forma pode advir da evolução natural da doença ou na vigência do tratamento específico instituído.

Úlcero-Vegetante: nesta forma o processo granuloso é caracterizado por crostas e exsudato amarelado. Inicia-se no septo nasal, estende-se para o vestíbulo nasal, e conchas inferiores subindo lateralmente até atingir as conchas médias, porém, sem ultrapassá-las, respeitando os limites do cavum;

Úlcero-Destrutiva: o processo infiltrativo aumenta progressivamente, tornando a mucosa nasal mais rígida e iniciando o aspecto granuloso que evolui para lesões de aspecto ulcerado, recobertas por exsudato fibrinoso e crostas. A remoção das crostas denota um aspecto sangrante e doloroso da mucosa. Os sintomas de obstrução nasal, secreção nasal, dor local e epistaxe são freqüentes nessa fase da doença. As ulcerações podem atingir o vestíbulo nasal e lábio superior que fica edemaciado e deformado, lembrando paracoccidioidomicose (CONVIT *et al.*, 1962; COUTINHO *et al.*, 1987). A cartilagem do septo nasal fica exposta e pode ocorrer necrose com perfuração, podendo atingir toda porção cartilaginosa.

Mutilante: nesta fase, a evolução das lesões pode ocasionar a destruição parcial ou total da pirâmide nasal. A progressão da lesão pode levar à destruição do septo anterior e das porções laterais do vestíbulo nasal, havendo uma queda da ponta, dando o aspecto característico de “nariz de tapir”. Nesta fase a evolução das lesões pode levar à destruição parcial ou total da pirâmide nasal, nesta última, o tegumento cutâneo pode ser comprometido tão seriamente que acaba sendo destruído junto com as cartilagens alares e triangulares, respeitando a porção óssea, ficando o nariz reduzido às aberturas piriformes (MARSDEN, 1986; MARSDEN *et al.*, 1994).

Forma Poliposa: o processo infiltrativo torna-se mais exuberante semelhante a um pólipos com superfície lobulada e base séssil. Geralmente é unilateral podendo surgir na região de mucosa septal ou no ponto de sua transição ou nos rebordos de perfurações, também pode evoluir projetando-se para fora da cavidade nasal (RIBEIRO e LOPES FILHO, 1994).

Leishmaniose da cavidade oral: é acompanhada, ou não de lesão em mucosa nasal. Os achados mais freqüentes ao exame físico são: lesões do tipo infiltrativa e de

aspecto granuloso que podem acometer lábios, mucosa gengivo-jugal, língua, úvula, amígdalas palatinas e pilares amigdalianos, faringe e laringe. Com sintomas de odinofagia, rouquidão e tosse as lesões comprometem faringe e laringe e no restante da cavidade oral ser percebida como uma lesão que não cicatriza, e até serem confundidas com neoplasia (**MARSDEN e NONATA, 1975; MARSDEN, 1986**). As lesões em lábio superior representam a contigüidade da lesão nasal para a mucosa da cavidade oral. A pele do vestíbulo nasal apresenta-se hiperemiada e com lesões ulceradas recobertas por crostas, o lábio fica com aspecto túrgido e infiltrado. Na região de palato mole, as lesões podem apresentar aspecto ulcerado, recobertas por granulação grosseira, septadas por sulcos mais profundos e parcialmente recobertas por fibrina, lembrando o aspecto de “doce de sagu”.

Após o tratamento clínico a mucosa nasal pode apresentar cicatriz atrófica de aspecto hipocrômico. Nas lesões de boca, podem surgir seqüelas funcionais importantes, a depender do grau de envolvimento das estruturas da cavidade oral, tais como: destruição de palato mole, estenose e/ou insuficiência velopalatina, e estenose laríngea. Outras complicações já relatadas incluem otite média com efusão e dacriocistite crônica (**ESCOBAR *et al.*, 1992; LESSA *et al.*, 2001**).



Figura 1. LT - Lesão cutânea localizada em estágio inicial, com característica de placa infiltrativa (Observar nesta fase ausência de ulceração).



Figura 2. LT - Lesão cutânea localizada, ulcerada franca com bordas elevadas infiltradas e hiperemia ao redor - Estágio inicial da ulceração.



Figura 3. LT - Lesão ulcerada franca, única, pequena, com bordas elevadas infiltradas e hiperemia ao redor, fundo granuloso.



Figura 4. LT - Lesão ulcerada franca, única, arredondada, com bordas elevadas, infiltradas, fundo granuloso.



Figura 5. LT - Lesão em placa infiltrativa com bordas crostosa com áreas satélites de aspecto nódulo infiltrativo.



Figura 6. LT - Lesão em placa infiltrativa, com descamação central e hiperocrômia ao redor.



Figura 7. LT - Lesão cutânea múltipla, ulceradas, pequenas, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso.



Figura 8. LT - Lesão cutânea múltipla, ulceradas, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso com crostas no centro.



Figura 9a. Forma cutânea disseminada (LD): lesões cutâneas com aspecto verrucóide, bordas infiltradas, pequenas lesões nódulo crostosas satélites e em outras áreas da face.



Figura 9b. Forma cutânea disseminada (LD): Lesão na face posterior do tronco de aspecto nódulo verrucóide, com infiltração local e descamação.



Figura 10a. Forma cutânea disseminada (LD): Lesões em placas infiltradas extensas com crostas no local, algumas áreas com aspecto impetigóide e nódulo infiltrativo.



Figura 10b. Forma cutânea disseminada (LD): Polimorfismo lesional (nódulo infiltrativo, impetigóide, ulceradas pequenas) distribuídas na face posterior do tronco.



Figura 11. Forma recidiva cútis (LRC): Lesão apresentando cicatrização central com bordas infiltradas em algumas áreas e lesões satélites ao redor.



Figura 12. Forma recidiva cútis (LRC): Lesão com cicatriz central, bordas infiltradas, lesões satélites com algumas crostas localizadas.



Figura 13
Forma recidiva cútis (LRC): Lesões com cicatrizes centrais, bordas infiltradas, lesões satélites com algumas crostas localizadas.



Figura 14



Figura 15. Forma cutânea difusa (LCD): Lesão infiltrada com áreas descamativas na orelha.



Figura 16. Forma cutânea difusa (LCD): Polimorfismo lesional (Lesões em placas infiltradas, com exulceração, tubérculos em face, orelha e membro superior).



Figura 17. Forma cutânea difusa (LCD): Polimorfismo lesional (Lesões em placas infiltradas, exulceração, tuberculos, nódulos, deformidades nas extremidades).



Figura 18. Forma cutânea difusa (LCD): Lesões infiltradas com exulcerações em bordas (orelhas, nariz e lábio superior).



Figura 19. Forma cutânea difusa (LCD): Lesões vegetantes extensas no nariz e nódulo infiltrativa na face.

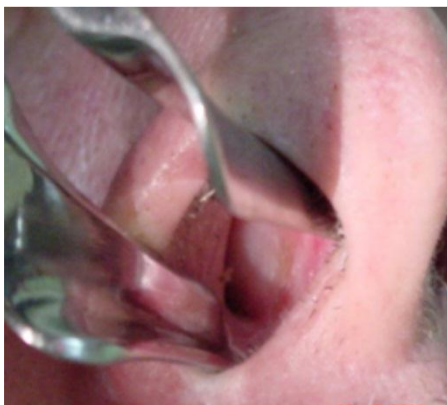


Figura 20. Forma atrófico crostosa (LM).

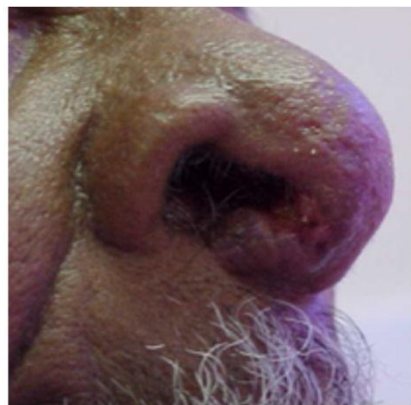


Figura 21. Forma úlcero-destrutiva (LM).



Figura 22. Forma mutilante (LM).



Figura 23. Forma mutilante da cavidade oral (LM).

Figura II. Grupo de figuras (1 a 23) que traz uma visão panorâmica dos aspectos clínicos da LT nas Américas, incluindo o Brasil.

2.2 Aspectos epidemiológicos e clínico-evolutivos da Leishmaniose Recidiva Cútis (LRC).

No início do século XX na Europa (Inglaterra), autores como Christopherson (1923), Sinderson (1931), MacLeod (1934), descreveram pela primeira vez uma forma da LT conhecida como “lupóide”, chamando atenção pela cronicidade e por dificuldades do tratamento dos pacientes. Na (França), Rodyakin (1957), e Carteau & Ossipowski (1958), fizeram relatos sobre casos semelhantes na Rússia turca. Petit, (1962), relatou uma série de 68 casos de Leishmaniose Recidiva Cútis (LRC), também com refratariedade aos tratamentos, provenientes do Iran, Israel, e Rússia. No Oriente Médio, Gitelson (1932) e Dostrowsky, (1934), definiram as características clínicas da LRC na região, e posteriormente Berlin, (1940), define os padrões da evolução clínica e

laboratorial da LRC, ao estudar 13 pacientes com esta evolução da doença (**GITELZON *et al.*, 1932; DOSTROWSKY *et al.*, 1936; BERLIN *et al.*, 1940; SAGHER *et al.*, 1947**).

Os elementos confundidores existentes na época, diante de uma nova forma de leishmaniose tegumentar, e levantados por Petit foram os seguintes:

1- Semelhança da lesão recidivante da leishmaniose com a tuberculose cutânea, tanto sob o ponto de vista clínico como histopatológico (aspecto “geléia de maçã”);

2- Dificuldade em realizar cultura para e elucidar o diagnóstico, como nos casos relatados por Gitelzon (**GITELZON *et al.*, 1932**), 89 pacientes, e Machkilleisson com 09 pacientes (**MASCHKILEISSON *et al.*, 1935**), permanecendo, portanto, muitos casos de leishmaniose lupóide com diagnóstico de lúpus vulgar (tuberculose cutânea);

3- Resposta clínica favorável da doença após tratamento com drogas tuberculostáticas, confundindo ainda mais o diagnóstico diferencial;

4- Multiplicidade da nomenclatura desta forma evolutiva da doença, à época.

Tentando dar um melhor direcionamento ao diagnóstico da LRC, Berlin (1940) descreve uma série de 13 pacientes que apresentavam características diferentes da evolução da LT no Oriente Médio, pois a doença iniciava como uma úlcera comum, que cicatrizava inicialmente com o tratamento. Após dois a três meses a lesão reaparecia, desta vez com nódulos ao redor, assemelhando-se clinicamente a tuberculose cutânea (lúpus vulgar). Muitos casos acometendo a face, os nódulos apresentavam-se amarelado-acastanhados e translúcidos, tipo “geléia de maçã”. Alguns pacientes chegavam a relatar relação sazonal, uma vez que pioravam no verão (**STRICK *et al.*, 1983**). Este estudo criou alguns parâmetros para avaliação desta forma clínica que ficaram conhecidos como “postulados de Berlin”. Estes viriam a ser os critérios atuais adotados para o diagnóstico clínico da LRC e descreve: “pápulas, ou pequenas placas amareladas ou violáceas, brilhantes, localizadas ao redor da cicatriz de uma úlcera produzida por *Leishmania*”. A faixa etária de seus pacientes variou de 4 a 14 anos em 8 casos; a LRC apareceu de um a sete anos após completa cicatrização da lesão inicial e em todos os casos a lesão envolveu a face (**BERLIN *et al.*, 1940**).

Atualmente, permanece a nomenclatura “leishmaniose recidiva cútis” (LRC) na grande maioria dos relatos de casos, o que facilita o melhor entendimento da doença, sendo importante salientar que a LRC tende a ser considerada uma variante da LT convencional, uma forma peculiar de cicatrização, que denota refratariedade aos

diversos tratamentos utilizados, e não uma nova forma clínica da doença (**OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2000**).

Existem alguns questionamentos a respeito das possíveis causas para do aparecimento da LRC, tais como:

- 1- Persistência de anticorpos em residentes de áreas endêmicas, onde a exposição continuada causaria estímulo antigênico;
- 2- Espécie de *Leishmania* envolvida;
- 3- Tratamento irregular com baixas doses;
- 4- Imunidade do hospedeiro

Estas duas últimas hipóteses foram defendidas por Dostrowsky (1936), e a alteração na imunidade celular citada por Strick, (1983), não sendo ainda confirmadas até a atualidade (**DOSTROWSKY *et al.*, 1936; STRICK, 1983**). Em relação às espécies de *Leishmanias* envolvidas na LRC, existem relatos tanto da *L. tropica* (Velho mundo), como da *Leishmania Viannia braziliensis*, e da *L. Viannia panamensis* (Novo mundo).

Provavelmente o ponto mais importante e complexo no entendimento desta questão esteja mesmo nos aspectos relacionados à resposta imune do hospedeiro.

Partindo da comparação com a LC: Os neutrófilos, eosinófilos, e macrófagos exercem sua ação microbicida de forma mais ampla contra vários tipos de agentes, e são células importantes para a defesa do hospedeiro. Lima *et al.*, (1997), demonstraram que neutrófilos são células importantes para controlar a disseminação da infecção por *L. major*. Oliveira *et al.*, (1998), demonstraram que eosinófilos ativados produzem NO (óxido nítrico) estando estas células envolvidas na atividade microbicida das formas amastigotas do *L. major*. O macrófago célula importante na defesa contra agentes intracelulares, após serem ativados pelos linfócitos T auxiliares (*helper*) se tornam a principal célula efetora na eliminação das formas amastigotas da *Leishmania* (**LIMA *et al.*, 1997; OLIVEIRA *et al.*, 1998; MACHADO *et al.*, 2004; BRASIL, 2007**).

O sistema imune comunica-se através da secreção de citocinas. Diferente dos hormônios, as citocinas têm uma atuação parácrina (atuação local, próxima às células que as produzem), ou autócrina (diretamente sobre as células que as produzem), e apenas ocasionalmente entram no sistema circulatório para agirem como mediadores endócrinos (**MIYAJIMA *et al.*, 1992; KISHIMOTO *et al.*, 1994**). As que são liberadas pelos linfócitos Th 1 (linfócitos T *help* tipo 1) são caracterizadas como tendo efeitos estimulantes (pró-inflamatórios), que incluem o fator de necrose tumoral-alfa

(TNF- α), interleucina-2 (IL-2) e interferon-gama (IFN- γ) e as secretadas pelas células Th2 (linfócitos T *help* tipo 2) são caracterizadas como inibitórias (anti-inflamatórias) incluindo as interleucina-4, e 6 (IL-4 e IL-6). Dentre estas citocinas secretadas pelos linfócitos, o TNF- α e IFN- γ têm demonstrado possuir um importante papel no controle das infecções (MACHADO *et al.*, 2004; BRASIL, 2007).

Resposta imune na LRC - Weigle *et al.*, (1985), realizaram estudo onde casos de leishmaniose recidivante foram submetidos a avaliação através de métodos de detecção de isoenzimas e dosagem de anticorpos monoclonais, analisando-os em biópsias seriadas. O achado da queda nos níveis de anticorpos específicos na pele de lesões que cicatrizam completamente e a persistência dos níveis destes anticorpos na histologia de úlceras que recidivavam, revelou que a lesão tratava-se realmente da forma recorrente e, coincidiu com os casos que tiveram posterior falha terapêutica no aspecto clínico-evolutivo, com manutenção ou recidiva clínica da lesão. Por outro lado, Sagher (1945; 1953) defendeu que, em virtude da IDRM ser fortemente positiva nestes casos, a imunidade celular estaria envolvida no processo do surgimento da recidiva cutis, como uma forma de resposta peculiar do indivíduo, excluindo completamente a questão das diferentes cepas de *Leishmania* (SAGHER 1945, 1953).

Diaz *et al.*, (2002), através de técnica imunohistoquímica avaliou a expressão de antígenos leucocitários (CD4, CD8, e CLA: antígenos de linfócitos cutâneos, CD 69, CD83, CD1a) e citocinas (IFN- γ , IL-4, IL-10 e TGF- β 1) nas lesões de 18 pacientes com leishmaniose cutânea crônica (LCC) comparando com a resposta de pacientes da forma tegumentar localizada (LCL) e difusa (LCD).

O número de células T CD4⁺ e CD8⁺ das lesões de pacientes com LCC foi similar à encontrada em pacientes com a forma localizada (LCL). Pacientes com LCC apresentavam o maior número de células T CD69⁺, mas apenas um terço expressava o CLA, sugerindo que apesar de boa resposta leucocitária, não há migração suficiente destas células ativadas para a epiderme, gerando uma resposta imune aberrante. Há também nos pacientes com LCC, células positiva para IL-10, TGF- β 1, IL-4 e INF- γ , assumindo, portanto um padrão misto. As células de Langerhans CD1a⁺ estão diminuídas assim como as CD83 (importantes na resposta apropriada Th1), e esta diminuição das células de Langerhans causa um defeito na sinalização epidérmica, gerando um estado de dano tecidual (DIAZ *et al.*, 2002).

Na leishmaniose cutânea a atuação equilibrada do sistema imune é importante para a contenção do parasito sem destruição tecidual, fazendo com que, embora possa

continuar presente, o agente infectante não cause doença no homem (**MACHADO *et al.*, 2004**).

Do ponto de vista comparativo entre os achados imunológicos da LRC X LC, observamos na LRC um padrão misto na distribuição das células TCD4+ e TCD8+, presença de células TCD69+, porém com apenas um terço dessas expressando o CLA+, diminuição das células de Langerhans e padrão misto também na expressão das interleucinas IL-10, TGF-β1, IL-4, IFN-γ (misto), dados estes descritos na pele *in situ* (**DIAZ *et al.*, 2002**). Já na Leishmaniose Cutânea (LC) é conhecido que o sangue periférico expressa células TCD4+ que é superior à expressão das células TCD8+ e que há presença de células e interleucinas envolvidas na imunidade celular: TGF-α, IFN-γ, células Langerhans, macrófagos, neutrófilos, linfócitos (**MACHADO *et al.*, 2004**).

Em relação ao diagnóstico laboratorial, destacam-se os achados histopatológicos encontrados desde os estudos no Oriente Médio com relação à LRC, onde há formação do granuloma tuberculóide indistinguível do encontrado na histologia da tuberculose cutânea, ou na hanseníase tuberculóide, além de hiperplasia pseudoepiteliomatosa; *Leishmanias* não são visualizadas desde os relatos antigos (**PETIT *et al.*, 1962**).

Há descrição de positividade da cultura das lesões e de forte resposta da Intradermoreação de Montenegro (**SAGHER *et al.*, 1947**).

No Brasil, a LRC foi descrita por Oliveira Netto, (1977), quando relatou o primeiro caso em nosso país; Bittencourt *et al.*, (1993), relataram os aspectos histopatológicos, em 03 casos de LRC, onde observaram reação granulomatosa em apenas 50% dos casos avaliados, grau de parasitismo variou de ausente a freqüente, mas sem necrose. Este achado difere os casos brasileiros dos casos relatados por Berlin (1940). Costa *et al.*, (1996), relataram os aspectos clínicos evolutivos de 04 pacientes com LRC, após diversos esquemas terapêuticos realizados. Posteriormente Oliveira Neto em 2000 descreveu as diferenças entre as nomenclaturas “leishmaniose lupóide” e “leishmaniose recidiva cútis”. A primeira, o autor considera como mais uma das apresentações clínicas iniciais de LT, e a segunda, como padrão cicatricial resultante da persistência de parasitas na lesão, após cura da lesão inicial ulcerosa (**OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2000**). Um dos aspectos importantes deste relato está na ratificação da LRC como forma de cicatrização peculiar, além da difusão do nome no Brasil. É de suma importância que os relatos nos diversos países falem da mesma patologia com a mesma nomenclatura, para evitar a confusão existente nos primeiros relatos. Como

diagnósticos diferenciais da LRC, podemos citar: granuloma anular, lúpus vulgar, lúpus eritematoso, líquen rubro pilar, psoríase.

2.3 Sinonímia da LRC

Em 1962 existiam as seguintes sinonímias para a LRC em diferentes relatos da literatura que falavam sobre a mesma doença: leishmaniose lupóide, metaleishmaniose, paraleishmaniose, leishmaniose nodular, leishmaniose recidivante, leishmaniose recidiva cútis, forma tuberculóide da doença de Borovsky, leishmaniose intermédia, leishmaniose crônica (**PETIT *et al.*, 1962**).

Justificativa

3. Justificativa

Apesar de ser considerada em alguns relatos como uma forma clínica da leishmaniose tegumentar, existe uma tendência de considerar a leishmaniose recidiva cútis (LRC) uma forma peculiar de cicatrização (forma evolutiva), ou seja, a lesão aparece após uma úlcera produzida por *Leishmania sp* prévia. Atualmente é considerada uma forma evolutiva da LT rara, de difícil tratamento, apesar de todos os casos evoluírem para cura clínica (MS, 2007).

Em nosso Estado foram descritos dois estudos com relatos de casos de LRC, com uma série com máximo de 04 pacientes em um deles. Os aspectos abordados nestes estudos evidenciaram o diagnóstico laboratorial, destacando a histopatologia, a dificuldade na resposta aos diversos esquemas terapêuticos, e a evolução clínica dos pacientes (BITTENCOURT *et al.*, 2003; COSTA *et al.*, 2004).

A partir do ano 2001, um grupo de pesquisadores do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz-CPqGM/FIOCRUZ vem estudando alguns aspectos da LT na região do Vale do Jiquiriçá, com especial atenção para a apresentação clínica, e a evolução pós-terapêutica. Nota-se que ao longo de 10 anos de observação clínica, foram cadastrados 840 pacientes com as diversas formas clínicas de LT. Destes, 43 (5,1%) pacientes evoluíram com as características clínicas sugestivas de LRC conforme os critérios de Berlin (1940). Diante desta casuística, possivelmente a maior do Brasil, pretendemos descrever os aspectos clínico-evolutivos dos pacientes, a caracterização histopatológica, e as dificuldades da abordagem terapêutica.

Considerando ser a região do Vale do Jiquiriçá endêmica de LT produzida por *Leishmania braziliensis*, a possibilidade de receber pacientes com a doença, tratá-los e acompanhar sua evolução clínica para LRC trata-se de uma oportunidade ímpar de entender a dinâmica evolutiva da lesão e avaliar a evolução cicatricial da mesma.

4. Objetivos

4.1 Objetivos Gerais

Avaliar aspectos clínicos e evolutivos da leishmaniose recidiva cútis (LRC) em pacientes da região do Vale de Jiquiriçá, Bahia, Brasil.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1 Analisar as características epidemiológicas dos pacientes com LRC procedentes da região do Vale de Jiquiriçá, Bahia, Brasil.

4.2.2. Caracterizar a apresentação clínica da LRC em pacientes da região, assim como, definir padrões específicos do surgimento da LRC.

4.2.3. Reavaliar os parâmetros de Berlin, e caracterizar os aspectos anatomopatológicos da LRC nos pacientes.

4.2.4. Redefinir conceito de LRC como padrão de cicatrização.

4.2.5. Analisar padrão histológico da LRC.

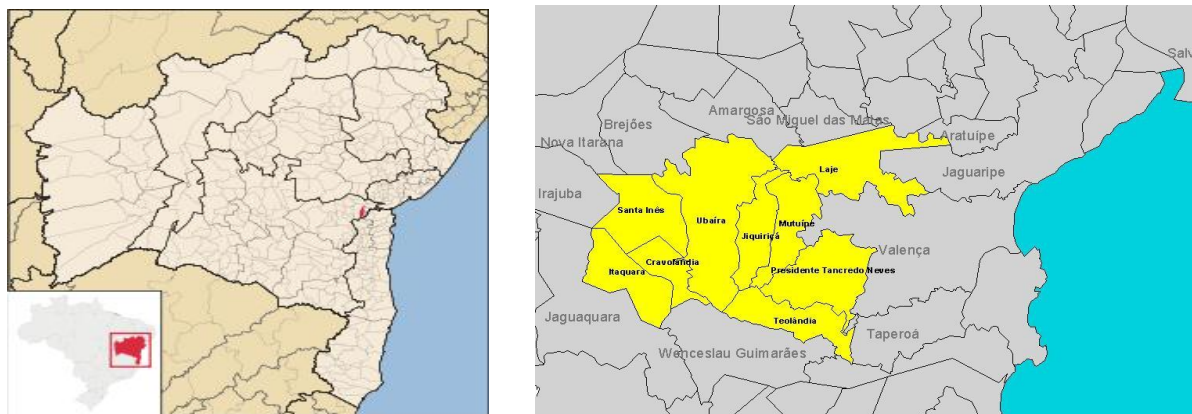
5. Casuística e Métodos

5.1. Descrição da área de estudo

O estudo foi realizado no Município de Jiquiriçá, pertencente à região Sudoeste da Bahia, considerado região endêmica para leishmaniose tegumentar (LT). Os pacientes são atendidos no ambulatório de Doenças infecciosas e Parasitárias (DIP) do Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá (CERDEJJC), localizado na cidade de Jiquiriçá, Bahia. O referido centro é considerado referência para o atendimento dos pacientes pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, recebendo pacientes com doenças infecciosas de toda a microrregião. É coordenado pelo Dr. Jackson Costa, pesquisador titular do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ, que vem desenvolvendo estudos na área há 10 anos, visando o controle das doenças mais incidentes, como a LT.

Possui como infra-estrutura: dois ambulatórios, laboratório especializado para os exames diagnóstico e acompanhamento dos pacientes. Têm-se como serviço de referência terciário os seguintes hospitais: Hospital Municipal de Jiquiriçá (Enfermarias de pediatria e clínica médica, localizado na cidade de Jiquiriçá) e Hospital das Clínicas Dr. Edgard Santos pertencente à Universidade Federal da Bahia - UFBA.

Característica do Município: localizado no Sudoeste da Bahia, distante 80 Km do litoral e 270 Km da capital Salvador. Possui área de 2.113 km² e população geral de 14.115 habitantes distribuída em população urbana (6.207 habitantes) e população rural (7.908 hab.). O clima é o tropical semi-úmido, com temperatura média anual de 24°C, e índice pluviométrico de 1.500mm anuais. A vegetação predominante é a da floresta Atlântica semi-destruída (Mapa I) **(PREFEITURA MUNICIPAL DE JIQUIRIÇA, DOCUMENTO MIMEOGRAFADO, 2009)**.



Mapa I: Mapa do Município de Jiquiriçá, localizado na região do Vale de Jiquiriçá, Bahia: área onde foi desenvolvido o estudo.

5.2. Pré-requisitos para a escolha do local de realização do estudo

- Demanda mensal média igual ou superior a 10 novos pacientes;
- Infra-estrutura física e laboratorial adequada para atender as necessidades do estudo, definidas a seguir:
 - a) Equipe mínima qualificada para realização de diagnóstico, e acompanhamento dos pacientes por um período mínimo de seis meses após o termino do tratamento;
 - b) Capacidade para isolar o agente utilizando métodos convencionais;
 - c) Estudos prévios sobre o predomínio de uma espécie de *Leishmania*, realizado pela instituição.
 - d) Grande número de casos da patologia estudada (LRC).

A área rural é composta de “fazendas” com distâncias variadas da sede do distrito, limites imprecisos e acessos através de estradas de terra. As habitações localizam-se geralmente em clareiras sendo desprovidas, algumas vezes, de água encanada, mas possuindo luz elétrica. As atividades agrícolas concentram-se nas plantações de cacau, banana e outras culturas de subsistências. O difícil acesso, especialmente nos períodos de chuva, à falta de saneamento básico, e apenas um posto de saúde com atendimento médico permanente, constituem fatores que contribuem para que a maior parte da população residente na área rural sofra as conseqüências da pobreza em que vive (Figura II).



Figura III. Foto de uma residência na área rural do município de Jiquiriça, destacando sua localização, muito próximo à vegetação (cedida por Jackson Costa).

5.3. Equipe de apoio

No decorrer do estudo uma equipe de apoio foi estruturada, composta dos seguintes profissionais:

- Enfermeira: Uma, sendo contratada do CERDEJJC, foi responsável pelo agendamento, e cadastramento dos pacientes, acompanhamento evolutivo dos mesmos juntamente com a equipe médica quando do uso da medicação;
- Equipe de profissionais do laboratório de Bioquímica do CERDEJJC, e do laboratório de Imunoparasitologia (LIP), responsáveis pela realização dos exames complementares dos pacientes;
- Médicos clínicos com formação em doenças infecciosas e parasitárias e dermatologia: dois, foram responsáveis pelo atendimento dos pacientes cadastrados no estudo, e realização das colheitas dos exames laboratoriais;
- Médico com formação em Imunologia e Patologia: responsável pelos exames imunológicos e anatomopatológicos dos pacientes cadastrados no estudo;
- Um técnico com experiência na área de digitação;

- Um coordenador responsável pela administração da estrutura do local onde foi realizado o estudo, contatar as áreas de onde vieram os pacientes, dar todo o suporte necessário para realização do mesmo.

Na região do Vale do Jiquiriçá, Bahia, Brasil, pacientes com doenças infecto-contagiosas são enviados para o ambulatório do Centro de Referência para Doenças Endêmicas do Vale de Jiquiriçá (CERDEJJC), pertencente ao Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – CPqGM/FIOCRUZ, coordenado pelo pesquisador Jackson Costa. O Centro, criado em 2001, recebe pacientes portadores de leishmaniose tegumentar (LT), encaminhados e por demanda espontânea, realizando consultas por médicos (infecologia e dermatologia). Exames laboratoriais, como: Intradermoreação de Montenegro, biópsia de borda da lesão para exame anatomopatológico, além de curativos, e fornecimento de medicações específicas para o tratamento de doenças infecciosas e parasitárias.

5.4. Estudo Clínico

Realizou-se um estudo analítico, retrospectivo e prospectivo visando avaliar a evolução de pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de leishmaniose tegumentar (forma cutânea). O tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 10 anos, tendo início em 2001, quando um grupo de pesquisadores do laboratório de imunoparasitologia (LIP) do CPqGM/FIOCRUZ deslocou-se para esta área endêmica da doença na região do Vale de Jiquiriçá, encerrando a coleta dos dados em fevereiro de 2010 (dados coletados de 2008 a 2010). Para tal, foi utilizado no cadastro dos pacientes uma ficha clínica (Anexo 1), onde na primeira consulta os pacientes recebiam o número de um código (LTAJ) seguido da data do preenchimento e dados referentes a identificação pessoal como: nome, idade, sexo, raça, ocupação, local de nascimento, local provável de contágio, residência atual, tempo de moradia. Ao exame físico observou-se a presença de lesão na pele e/ou mucosa, assim como, presença de cicatriz; as lesões da pele foram medidas, as características morfológicas descritas, juntamente com sua localização no corpo. Examinamos as lesões mucosas com espéculo nasal, depressor de língua e laringoscopia indireta. Suas características e extensão foram grafitadas em um desenho das mucosas do trato respiratório alto, todos estes dados constam nas folhas dos prontuários, padrões (vide anexo 1).

A figura IV e V trazem o desenho do estudo com os pacientes portadores de LT, assim como, os que desenvolveram a forma LRC realizado na região do Vale de Jiquiriça, Bahia, Brasil.

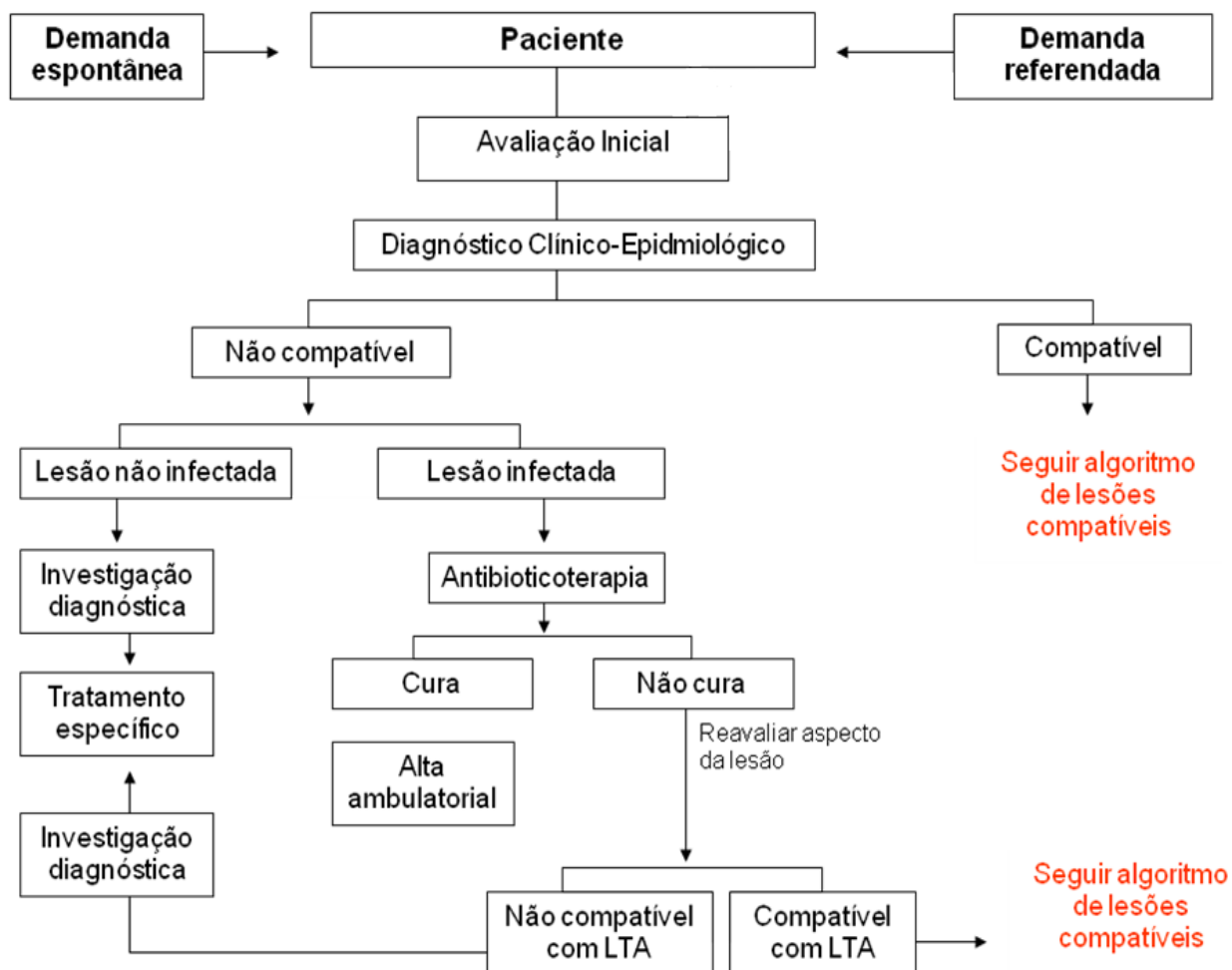


Figura IV. Distribuição dos pacientes portadores de leishmaniose tegumentar (LT) no estudo, assim como os que desenvolveram a forma LRC, e as fases em que o estudo foi desenvolvido.

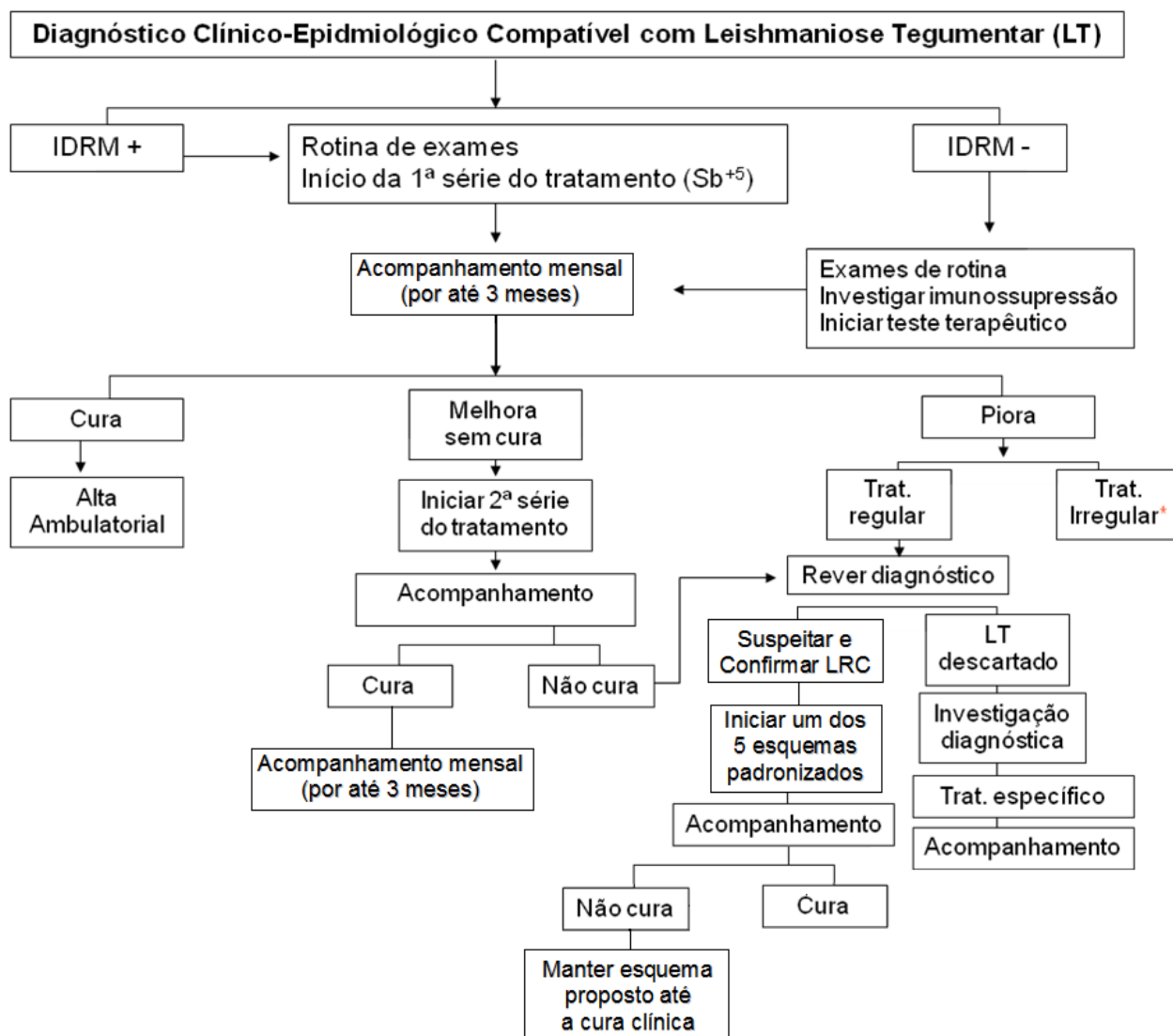


Figura V. Algoritmo dos pacientes do estudo compatíveis com a forma evolutiva LT→LRC.

5.4.1 Descrição da primeira fase do estudo

Para a seleção e cadastro dos pacientes, o estudo foi dividido em duas fases:

1ª fase - Foram incluídos todos os pacientes cadastrados no programa de controle da LT do Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale de Jiquiriçá - CERDEJJC, totalizando 840 pacientes, procedentes dos 9 municípios que compõem a região, com diagnóstico confirmado de LT, cujo agente etiológico, já caracterizado em trabalhos anteriores, trata-se da *L. braziliensis*. O tamanho da amostra representou o número total de casos cadastrados de 2001 até abril de 2010. Todos os prontuários deste período foram avaliados.

A 2ª fase do estudo contemplou a análise e acompanhamento dos pacientes desta casuística, que são os indivíduos deste total de 840 com diagnóstico de LT que evoluíram com as características clínicas da forma recidiva cútis (LRC): 43 pacientes.

5.4.2 Critérios de Inclusão:

Foram incluídos na 2ª fase do estudo, pacientes que após o tratamento com o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) apresentaram evolução clínica com sinais e sintomas sugestivos da forma recidiva cútis (LRC), de acordo com os critérios de Berlim (1940), conforme descrito a seguir: pápulas, ou pequenas placas amareladas, ou violáceas, brilhantes, localizadas ao redor da cicatriz de uma úlcera produzida por *Leishmania*.

5.4.3 Critérios de exclusão:

Não adesão ao protocolo de estudo; casos em que os dados do prontuário eram sugestivos de LRC, mas apresentavam poucos detalhes na evolução dos mesmos.

5.4.4 Definição das lesões cutâneas encontradas nos pacientes com LRC:

Foram utilizados os critérios descritos por Sampaio (1988), conforme descrito a seguir:

- Nódulo – lesão elipsóide ou redonda, sólida e palpável, de um a três centímetros de diâmetro, podendo envolver a epiderme, derme ou hipoderme, podendo atingir a tecido celular subcutâneo;
- Placa – elevação acima da superfície cutânea, que ocupa uma área relativamente grande em comparação a sua altura acima da pele. Aspecto espessado e consistência aumentada de limites imprecisos, resultante da presença de infiltrado celular na derme, às vezes, com edema e vasodilatação;
- Exulceração traumática – perda superficial somente da epiderme por traumatismo;
- Cicatrizes atróficas – lesão de aspecto variável, saliente ou deprimida, móvel, retrátil, fina, e pregueada. Resultante da reparação de processo destrutivo da pele, associado à atrofia e fibrose.
- Crostas – concreções de cor amarelo-clara, esverdeada ou vermelho escura, que se forma em área de perda tecidual. Desenvolvem-se quando o soro, sangue ou exsudato purulento seca na superfície da pele. Quando o exsudato envolve toda a epiderme, as crostas podem ser espessas e aderentes.
- Tubérculo- Pápula ou nódulo, que evolui deixando cicatriz; maior que 1 cm de diâmetro.
- Pápula - lesão sólida, circunscrita, elevada, menor que 1cm, comprometendo epiderme, derme, ou misto.

5.4.5 Critérios de leitura do comprometimento de cada lesão (grau de intensidade) nos pacientes que evoluíram com LRC:

Os critérios de leitura do comprometimento por tipo de lesão (grau de intensidade ou característica) foram verificados empregando-se uma avaliação dermatológica com possibilidade de interpretação objetiva listada a seguir e contida no prontuário: lesões ulceradas ou não ulceradas, secas, úmidas, mínimas, verrucosas, vegetantes, não sabe informar e outras; além da mensuração do tamanho em centímetros de cada lesão.

5.4.6 Procedimentos Diagnósticos

Os exames laboratoriais utilizados como recursos diagnósticos incluíram:

1-Estudo imunológico através da Intradermorreação de Montenegro;

2-Estudo histopatológico.

1-Estudo imunológico

Teste da intradermorreação de Montenegro (IDRM) foi realizado em 43 pacientes conforme técnica descrita abaixo:

Intradermorreação de Montenegro (IDRM)

A IDRM foi realizada em todos os pacientes da amostra, no momento de inclusão no estudo, no ambulatório do CERDEJJC/CPqGM-FIOCRUZ, localizado no Município de Jiquiriçá, Bahia..

O antígeno utilizado foi fornecido pelo Ministério da Saúde através da FUNASA, Coordenação Regional da Bahia, sendo o mesmo produzido a partir de formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis* mortas por ultra-sonicação, e padronizado em 40µgN/ml por MELO *et al.*, (1977). Após assepsia com álcool a 70%, inoculou-se com seringa do tipo tuberculínica 0,1ml da suspensão do antígeno por via intradérmica, na face anterior do antebraço direito. A leitura da reação foi efetuada após 48 a 72 horas do inóculo, utilizando régua milimetrada, marcando-se a borda da induração com caneta esferográfica (SOKAL *et al.*, 1975). A interpretação foi baseada na área de induração apresentada, sendo adotado os seguintes valores de referência: <5mm considerado negativo e > ou = 5mm considerado positivo (MARZOCHI *et al.*, 1980; CUBA *et al.*, 1986). O grau de positividade da resposta à IDRM não foi avaliado por não ser rotina do ambulatório nesse período.

2-Estudo histopatológico

Após limpeza da lesão com soro fisiológico a 0,9%, escolhia-se o local da borda da mesma. Com uma seringa de 1cc e agulha de insulina 26G 1/2 contendo lidocaina a

2% sem vasoconstrictor, inoculava-se o conteúdo da mesma na borda escolhida da lesão. Após realizávamos a biópsia com bisturi do tipo “punch” de 4mm no local anestesiado. O fragmento obtido por biópsia no momento do cadastro do paciente (Dia 0), era colocado em frascos identificados, contendo formol tamponado a 10%, que posteriormente eram lacrados e enviados para exame histopatológico no laboratório de Patologia do CPqGM/FIOCRUZ sob responsabilidade do Dr. Sergio Arruda. Neste laboratório, o material era incluído em parafina histológica e cortes de 5 micra de espessura eram realizados e corados pela hematoxilina-eosina, Giemsa e PAS. A interpretação histológica, e índice parasitário, foram realizados de acordo com os critérios de **RIDDLEY, 1980**.

5.4.7 Realização de esquemas terapêuticos, nos pacientes que evoluíram com LRC.

Os pacientes portadores de LT do ambulatório são tratados após a avaliação inicial com a droga considerada de primeira linha, o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]). Após a cicatrização das úlceras, os pacientes foram acompanhados em visitas mensais até 6 meses após a cura clínica. Os indivíduos que evoluíram após a cura com lesões de aspectos clínicos sugestivos de LRC, conforme os critérios de Berlin, ou os que retornassem após meses ou anos após alta com lesões também sugestivas de LRC foram admitidos no estudo sendo tratados a partir daí com esquemas de monoterapia ou múltiplas drogas: Glucantime[®] isolado, Glucantime[®] + Pentoxifilina, Glucantime[®] + Azitromicina, Glucantime[®] + Azitromicina + Pentoxifilina, ou Glucantime[®] + Pentamidina. A escolha do esquema a ser utilizado não faz parte da proposta do estudo, uma vez que se trata de um estudo descritivo, e não de um ensaio clínico. Os pacientes em questão fazem parte de um centro de referência para doenças infecciosas, onde ensaios terapêuticos encontram-se em andamento. Portanto, as escolhas dos esquemas terapêuticos são aleatórias dentro dos outros estudos que os pacientes participaram. A farmacocinética e uso das medicações são descritos a seguir.

Esquema terapêutico com o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[□]) nos pacientes com LRC

Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[□]) 15 mg/Sb⁺⁵/kg/peso/dia, por via endovenosa (E.V), aplicados uma única vez ao dia, em séries de 20 dias cada, com

intervalo de 30 dias entre as séries. Esta foi considerada dose básica da medicação, tanto em pacientes portadores de LT, como nos pacientes de LRC. A droga poderia ser repetida num novo ciclo ou em associações.

Preparação. O antimoniato-N-metil-glucamina (meglumina antimoniato) utilizado no estudo, apresenta-se comercialmente em frasco ampolas para administração parenteral, contendo 1,5g de antimônio bruto que corresponde a 425mg/Sb⁺⁵. Portanto, 1 ampola com 5ml contém 405mg de Sb⁺⁵, e cada ml 81mg/Sb⁺⁵. Embora a meglumina antimoniato, possa ser administrado por via intravenosa (EV), ou intramuscular (IM); ainda não foram estabelecidos normas uniformes para a aplicação na LRC. Optou-se fazer a via endovenosa com agulha fina com o paciente deitado em decúbito dorsal (duração da aplicação 5 minutos), não havendo diluição da medicação. A referida medicação foi doada pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da saúde, e pertencia aos lotes de Nº 1801/91 com período de validade até 2015.

Esquema terapêutico com isotionato de Pentamidina (Pentacarinat[□]) em pacientes com LRC

O cadastro, diagnóstico de LRC, e o tratamento com esta medicação foi realizado entre os anos de 2002 a janeiro de 2010, constando do acompanhamento de um paciente portador de LRC em atividade, quando se instituiu terapêutica a base de isotionato de pentamidina (Pentacarinat[®]), com previsão de uso de 10 doses. O acompanhamento evolutivo após o tratamento foi mensal, por um período mínimo de 6 meses, considerando a possibilidade de recidiva das lesões. O tratamento foi realizado em regime ambulatorial, devido à impossibilidade de internamento dos pacientes.

Droga/ Dose/ Modo de aplicação:

Apresentação: Frasco-ampola contendo isotionato de pentamidina (DCB 1629.01-8) 300mg para administração parenteral.

Dose: 4mg/kg/peso de 2 em 2 dias, com aplicação intramuscular 1x ao dia, durante 20 dias (10 doses).

Modo de Aplicação: Optou-se pela via intramuscular com agulha 25x7mm, com o paciente deitado em decúbito dorsal, havendo diluição da medicação em 3mL de água estéril para injeção. A dose calculada foi retirada e, então, administrada por via intramuscular (IM), preferencialmente no glúteo. A referida droga foi doada pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Esquema terapêutico com azitromicina (Zitromax[□]) em pacientes com LRC

A Azitromicina tem como mecanismo de ação a inibição da síntese protéica bacteriana através de sua ligação com a subunidade ribossomal 50S impedindo assim a translocação dos peptídeos. A Droga da marca **Zitromax*** (azitromicina diidratada) foi cedida pelo posto de Saúde do Município de Jiquiriçá.

Foram utilizados dois comprimidos de 500mg, 1 vez ao dia, por 10 dias consecutivos.

A Azitromicina fez parte de esquemas com duas drogas, em associação com o Glucantime®, ou em esquemas triplos em associação também com a Pentoxifilina, e nunca de forma isolada. Além destas formas, a mesma foi utilizada em casos de infecção secundária da úlcera leishmaniótica.

Apresentação: comprimidos de 500mg.

Dose diária: 1 grama/dia.

Modo de Aplicação: Oral.

O esquema usado foi de 02 comprimidos via oral de 500mg juntos, uma vez ao dia por 10 dias consecutivos. A mesma foi utilizada entre as séries de Glucantime® e/ou Pentoxifilina. O número de séries de Azitromicina ficou a cargo da equipe assistente.

Esquema terapêutico com Pentoxifilina (Pentox[□]) em pacientes com LRC

Droga/ Dose/ Modo de aplicação:

Pentoxifilina ou Oxpentifilina é um agente hemorreológico que aumenta a deformabilidade eritrocitária prejudicada, reduz a agregação eritrocitária e plaquetária, reduz os níveis de fibrinogênio, reduz a adesividade dos leucócitos ao endotélio, reduz a ativação dos leucócitos e o conseqüente dano endotelial resultante e reduz a viscosidade sangüínea.

Apresentação: comprimidos revestidos de 400mg – caixa com 20 unidades.

Dose: A dose oral para adultos é de 400mg, 3 vezes ao dia durante as refeições, por 20 dias. Pode ser reduzido para 400mg/2 vezes ao dia se ocorrerem efeitos adversos gastrointestinais ou no SNC ou em outras patologias.

Modo de Aplicação: oral.

5.4.8 Critérios de avaliação de efeitos colaterais

Durante a utilização dos esquemas terapêuticos, os pacientes foram interrogados quanto aos possíveis efeitos colaterais, relacionados à terapêutica. Foi utilizada uma ficha de acompanhamento terapêutico do paciente (Anexo 1), onde foi registrada a ocorrência de possíveis efeitos colaterais. Este procedimento foi adotado a cada avaliação clínica e laboratorial realizada.

Foram considerados efeitos-colaterais: alterações clínicas não detectadas no período pré-terapêutico, que ocorreram durante a realização do esquema terapêutico, uma vez descartado possíveis relações causais com outros fatores. Foram adotados os seguintes critérios de classificação:

Efeitos colaterais leves: Presença de sinais e sintomas relacionados com o uso da medicação que puderam ser tolerados pelo paciente, sem necessidade de interferência medicamentosa sintomática, nem de interrupção da terapêutica específica.

Efeitos colaterais moderados: Sinais ou sintomas relacionados ao esquema terapêutico, que foram tolerados ou reversíveis com o uso de medicamentos sintomáticos. A necessidade de suspensão temporária do tratamento específico, nestes casos, foi considerada após avaliação da resposta ao uso de sintomáticos.

Efeitos colaterais graves: Sinais e sintomas não contornáveis a não ser com a suspensão da medicação específica. Manifestações clínicas de disfunções renais, cardíacas ou hepáticas ou outras alterações clínicas não toleradas pelo paciente e que não regridam com o uso de sintomáticos.

5.4.9 Critérios de indicação de interrupção do tratamento

Determinou-se que os esquemas terapêuticos deveriam ser interrompidos nos estudos em paralelo que os pacientes participaram, quando da ocorrência de efeitos colaterais graves ou alterações laboratoriais que traduzissem toxicidade renal (aumento de creatinina acima dos valores normais de referência), hepática (aumento de

transaminases 4x acima dos valores normais) ou pancreática (amilase 3x acima dos valores normais).

5.4.10 Critérios de avaliação de resposta ao tratamento:

Durante o acompanhamento clínico dos pacientes portadores de LRC pôde-se observar e quantificar a resposta aos tratamentos instituídos, da seguinte maneira:

Cura clínica inicial:

Completa cicatrização de todas as lesões e ausência total de sinais de atividade lesional (edema, eritema, infiltração) registradas em até 03 meses após o término do tratamento com as opções terapêuticas realizadas.

Melhora clínica:

Cicatrização/Invólucão parcial das lesões, porém, com permanência de sinais de atividade lesional (edema, eritema, infiltração) registradas em até 03 meses após o término dos tratamentos instituídos;

Falha terapêutica:

Não ocorrência de cura clínica, mesmo após 06 meses do término das medicações utilizadas.

5.4.11. Acompanhamento

Utilizamos o seguinte cronograma para avaliação clínica dos pacientes:

- a) Pré-tratamento
- b) Ao final do tratamento
- c) Seis meses após o tratamento
- d) Controle anual depois da cicatrização das lesões.

Os exames de avaliação da evolução dos pacientes foram realizados nos meses de janeiro-fevereiro, abril-maio, julho-agosto, setembro-outubro, novembro-dezembro dos anos de 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, de 2007 até fevereiro de 2010 (última visita). Quando o paciente evoluía desfavoravelmente, o controle era contínuo,

incluindo sua transferência para o Hospital das Clínicas Edgard Santos e Santa Isabel em Salvador.

5.4.12 Análises Estatísticas

As variáveis foram descritas como porcentagens, médias, medianas e desvio padrão. O teste não paramétrico utilizado para amostras independentes foi Mann-Whitney. As correlações foram avaliadas através da correlação de Spearman. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0.05$. O programa Grafpad Prism Versão 5.0 foi utilizado para as análises.

5.5 Aspectos Éticos

Por tratar-se de casuística de rotina ambulatorial, pelo fato do estudo ter sido realizado em sua grande parte por análise de prontuários, em sua parte retrospectiva, e pelo fato dos casos acompanhados prospectivamente encontrarem-se quase todos curados, não foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em todos os casos. Vale ressaltar que como a LRC comporta-se como uma forma clínica evolutiva da LT e não apresenta lesões nos pacientes inicialmente, não conseguimos prever qual deles desenvolverá o quadro, dificultando ainda mais a realização de TCLE nos casos prospectivos.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – FIOCRUZ, Salvador.

6. Resultados

6.1. Aspectos Epidemiológicos

Em 9 anos de acompanhamento, de 2001 a fevereiro de 2010, 838 casos de leishmaniose tegumentar (LT) foram cadastrados e acompanhados evolutivamente no Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá (CERDEJJC), sendo que 43(5,1%) destes apresentaram evolução para a forma Recidiva Cútis (LRC). Em 2001, início do funcionamento do ambulatório na região, foram cadastrados 3 casos de LRC; durante os anos seguintes houve uma tendência similar de crescimento na curva de ambas as formas clínicas, LT e LRC, com pico em 2008 para LRC, e 2009 para LT. Proporcionalmente a cada ano, detectou-se que os casos de LRC corresponderam a aproximadamente 5% dos casos de LT. Portanto, as curvas unem-se no começo e separam-se a seguir, com padrão evolutivo similar como mostra o gráfico 1.

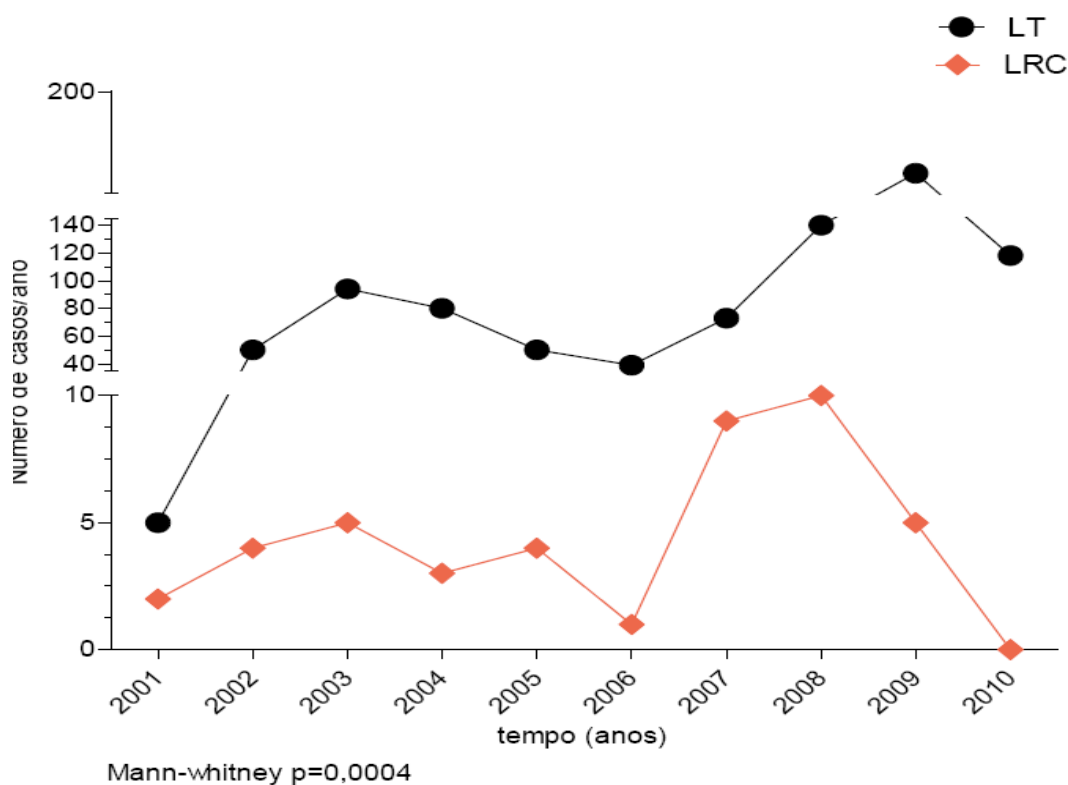


Gráfico 1. Distribuição do número de casos de leishmaniose tegumentar (LT) e de Leishmaniose Recidiva Cútis (LRC) cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil (Anos - 2001 a fevereiro 2010).

Analisando-se a distribuição/ano dos casos de LRC, tivemos 6 casos 2001/2002, 5 casos em 2003, 3 casos em 2004, 4 em 2005, 1 em 2006, 9 em 2007, 10 em 2008, e 5 em 2009. Observa-se então um grande número de casos no início das atividades do serviço, com estabilização, e aumento dos casos em 2008/2009. Em 2010 a coleta de dados terminou em fevereiro, não existindo nestes 2 meses casos novos de LRC. O número significativo de casos acumulados nos anos anteriores (2001 a 2007) gerou maior suspeição clínica para o diagnóstico de LRC em casos clínicos que evoluíram com refratariedade ao tratamento nos anos seguintes (2008-2009). O Gráfico 2, mostra a distribuição anual dos casos de LRC no CERDEJJC, Bahia.

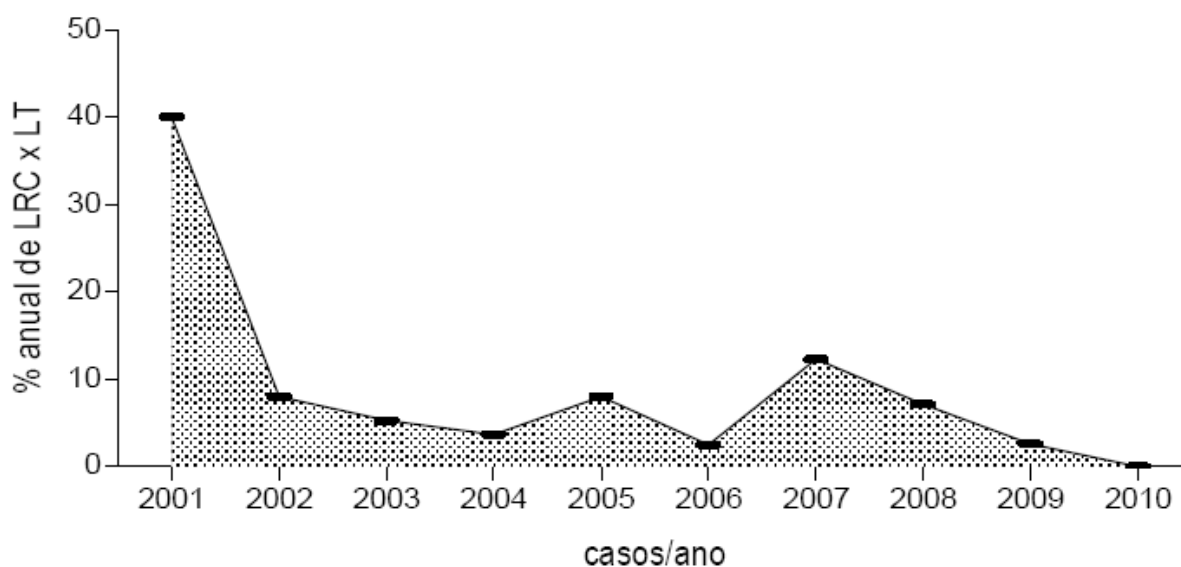


Gráfico 2. Distribuição dos casos de LRC cadastrados no CERDEJJC, Bahia nos anos de 2001 a 2010.

Em nossa casuística, cerca de 40(93%) casos de LRC foram diagnosticados após relato de 2 meses do surgimento da lesão inicial, não se configurando retardo de diagnóstico. O mesmo comportamento aconteceu com os casos de LT, onde 750(89%) casos foram diagnosticados nos 2 primeiros meses de doença, como mostra o gráfico 3. Portanto, a presença da nossa equipe no Centro de Referências em Doenças Endêmicas, CERDEJJC, facilitou o diagnóstico e tratamento da doença, e pode filtrar casos raros, ou mais difíceis de acompanhar em outras Unidades de Saúde, como são os casos de LRC.

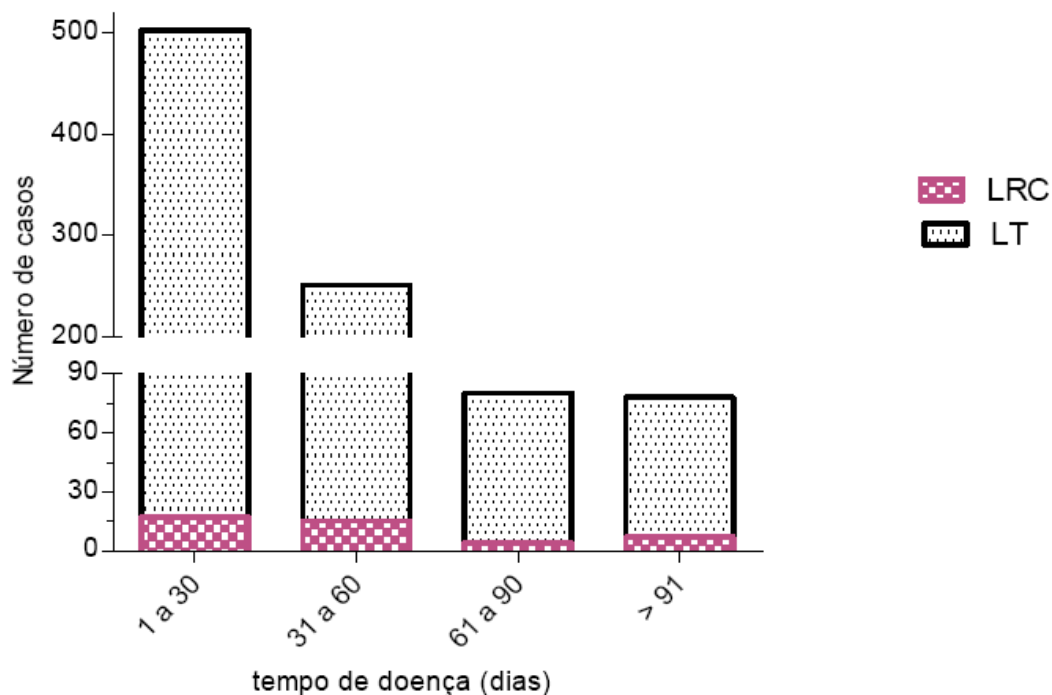


Gráfico 3. Tempo de aparecimento da doença até o diagnóstico em pacientes com LRC e LT cadastrados no CERDEJJC, Bahia, Brasil.

Em relação à ocupação, observou-se que a mais prevalente entre os pacientes com LRC foi a de lavrador 25(58%) pacientes. Vale ressaltar que os 15(34%) pacientes que relataram ser estudantes trabalham também como lavrador na zona rural, o que torna comum entre todos à forma de contágio. Doméstica foi à ocupação menos prevalente, e o item “sem ocupação” incluiu 5 crianças. Esta mesma apresentação se repetiu nos pacientes com LT, sendo lavrador a ocupação mais prevalente entre os pacientes com o diagnóstico de LT no estudo (Gráfico 4).

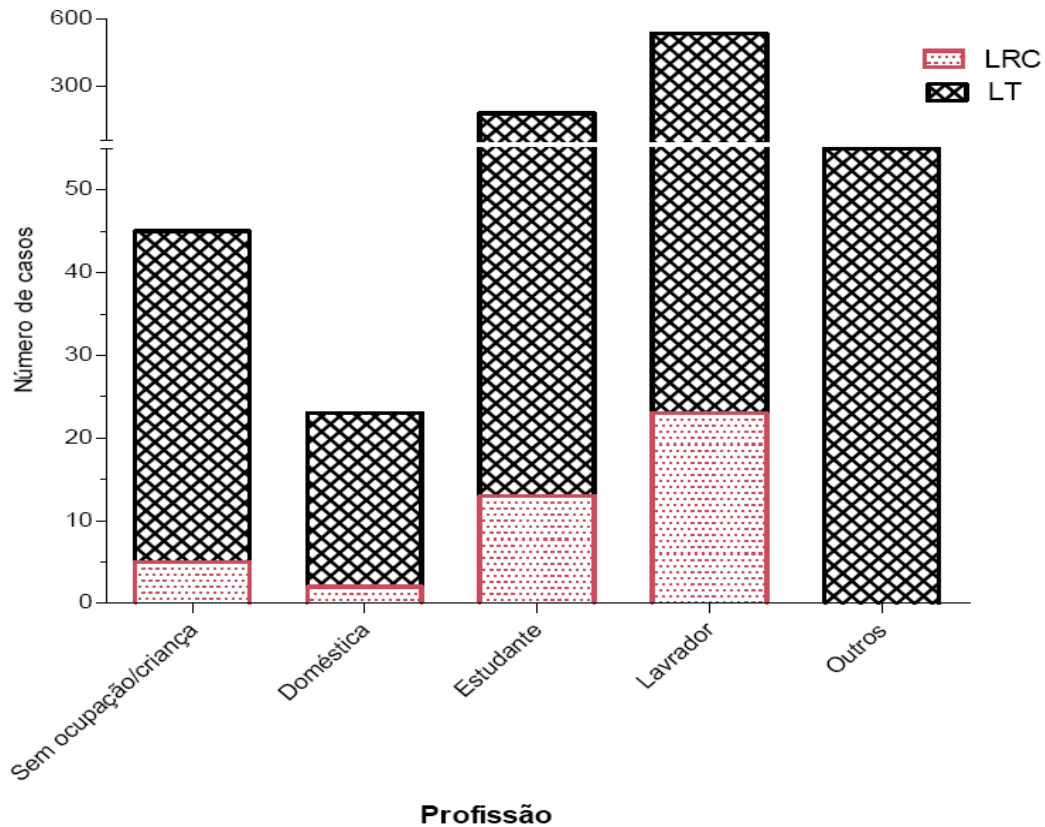


Gráfico 4. Distribuição do tipo de ocupação dos pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia, portadores das formas LRC e LT (Ano – 2001 a 2010).

Em relação à distribuição por faixa etária, observou-se que a de adulto jovem foi a mais prevalente, 11(25%) pacientes de 21-30 anos e 10(23%) pacientes de 11-20 anos, quando somamos as duas faixas etárias, correspondeu a 48% dos pacientes estudados com LRC. Esta mesma faixa etária também foi a mais prevalente nos casos de LT. A faixa etária menor (0-10 anos) correspondeu a 6(13%) nos portadores de LRC, essa mesma faixa etária representou 11% nos casos de LT cadastrados. Os idosos representaram à minoria dos casos de LRC, apenas 1 paciente, apesar de estar presente em cerca de 100(11,9%) pacientes com LT. O gráfico 5, mostra a distribuição por faixa etária dos casos de LRC e LT cadastrados no estudo.

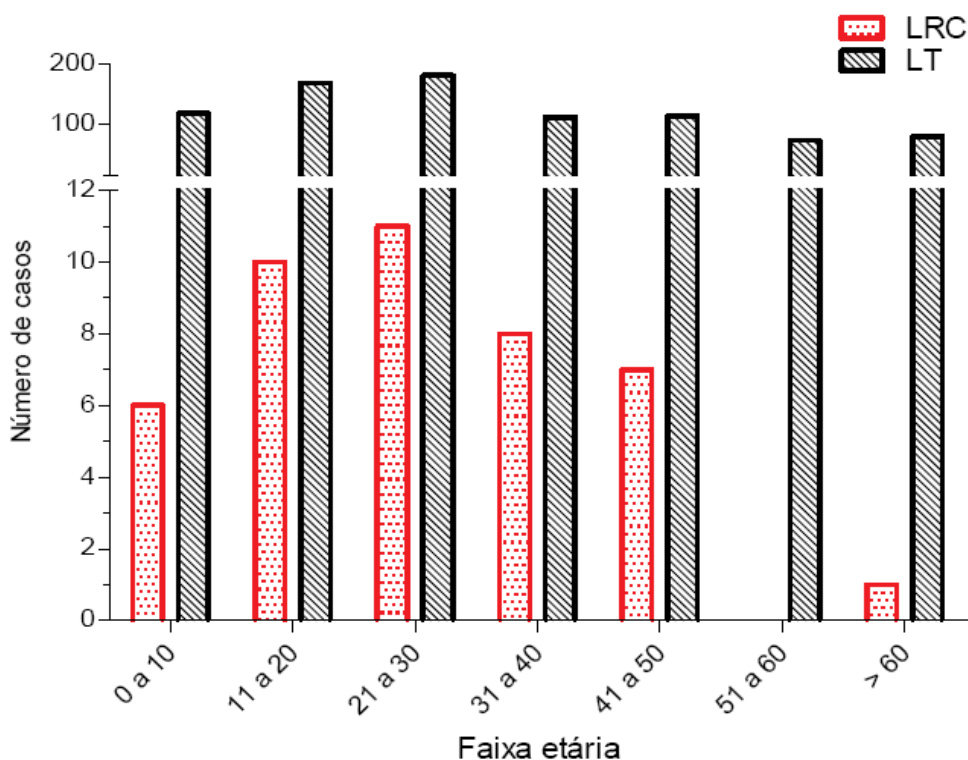


Gráfico 5. Distribuição por faixa etária dos casos cadastrados no CERDEJJC, Bahia, portadores das formas LRC e LT.

6.2. Características Clínicas apresentadas pelos pacientes do estudo

Na amostra de 43 pacientes com LRC, composta de 22(51,1%) do sexo feminino, e 21(48,8%) do masculino, 13(30,3%) pacientes apresentavam história familiar de LT, 30(69,7%) não apresentavam casos na família. Somente um paciente apresentou lesão mucosa concomitante. Na avaliação clínica observou-se que as lesões apresentavam-se com aspecto de tubérculos ou placas eritematosas e a cicatriz final não foi apergaminhada como referido na LT clássica.

A coloração das placas e/ou tubérculos variou conforme a cor do indivíduo, sendo mais violácea nos negros e, rósea nos indivíduos brancos. Alguns indivíduos apresentaram numerosos tubérculos quase unidos em placa, na periferia da cicatriz da lesão prévia; outros apresentavam tubérculos em pequena quantidade. O aspecto de geléia de maçã, não foi observado com frequência em nossos pacientes. Não houve relato de dor, ou prurido, assim como, presença de exsudato visível. Em relação ao

tamanho da lesão, houve variação de 0,9 cm x 0,9 cm até 11,0 x 3,0 cm. A figura 3 mostra aspectos clínicos observados nos pacientes com LRC de nossa casuística.



Figura VI: Fotografias de casos clínicos de pacientes do estudo. **A:** placa infiltrada ao redor de cicatriz, eritematosa; **B:** múltiplas pápulas confluentes, violáceas, ao redor de uma cicatriz; **C:** pápulas e tubérculos róseos, ao redor de cicatriz apergaminhada; **D:** placa ao redor de cicatriz atrófica.

No que se refere à descrição dermatológica das lesões, observou-se que 23(53,4%) casos eram de úlcera e 15(34,8%) casos de placa, conforme descritos em prontuário. As lesões tipo úlcera (consideradas úlceras novas ou atuais) situavam-se sobre uma lesão cicatricial de úlcera anterior, com características de LRC na periferia, seguindo os critérios de Berlin (centro atrófico, com pápulas na periferia). Tivemos casos onde a descrição de úlcera deu-se apenas na fase de LT, e na fase de LRC a avaliação foi de placas: provavelmente múltiplos tubérculos unidos em placa, sem ulceração. As úlceras de LRC foram descritas objetivamente como lesões secas, ou úmidas. As lesões consideradas como placas (tubérculos, e ou nódulos, ao redor de centro da cicatriz), foram descritas como sempre como secas.

Houve descrições de outras variantes clínicas em associação com lesões de LRC como: forma disseminada, dois casos (>10 lesões), verrucosa (2), e vegetante (1). Apenas 01 paciente apresentou lesão mucosa concomitante. Observou-se ainda que as descrições de lesões do tipo úlcera, ou placa foram também às formas clínicas mais comuns entre os casos de LT cadastrados em nosso estudo (gráfico 6).

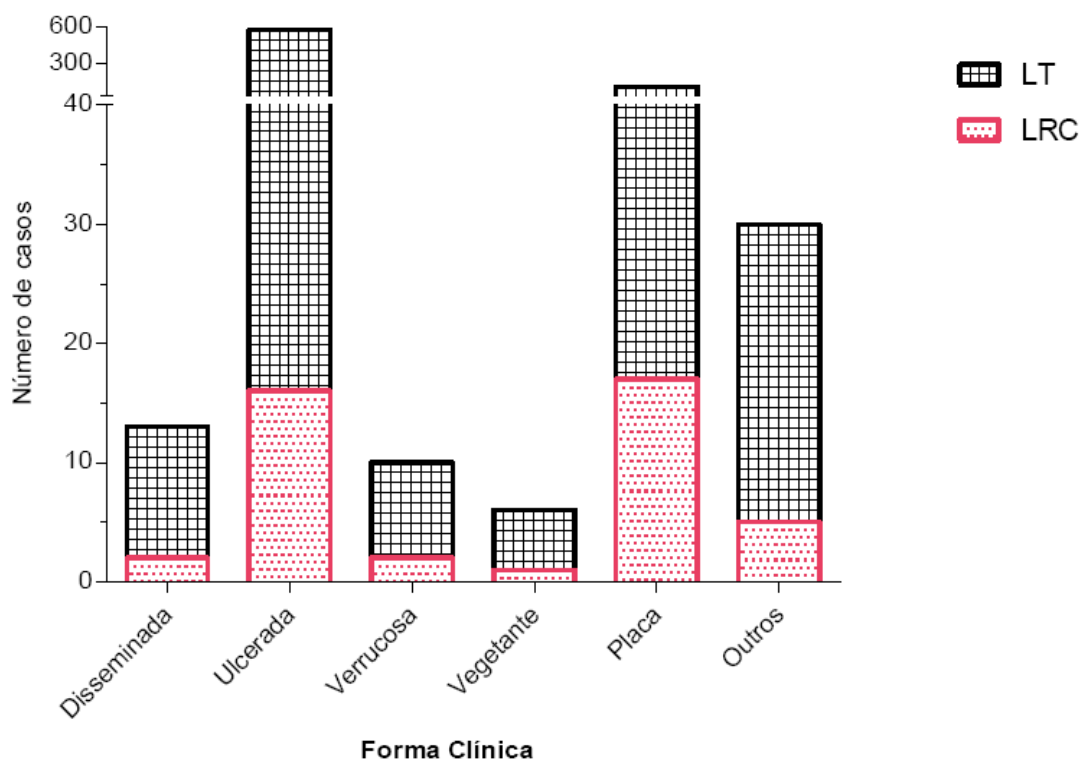


Gráfico 6. Formas clínicas observadas nas lesões de LRC e LT dos pacientes cadastrados no estudo e procedentes do CERDEJJC, Bahia (Ano 2001 a 2010) .

Mediante as análises clínicas anteriormente descritas, percebem-se diferenças entre as descrições feitas por Berlin (1940), e a do nosso estudo (2010), resumidas no quadro 2. Em nossa avaliação dermatológica as lesões que ficavam ao redor de um centro atrófico, foram consideradas como tubérculos, e ou placas, não havendo descrições de pápulas. O quadro 2 traz as diferenças observadas nas lesões de pacientes de nossa casuística, comparadas aos achados de Berlin (1940).

Quadro 1: Comparação entre achados da casuística de Berlin (1940) com os achados de nosso estudo em relação a LRC (2010):

Achados de Berlin (1940).	Achados do presente trabalho
Pápulas confluentes	Tubérculos ou placas confluentes
Ausência de lesões verrucosas ou vegetantes	Presença de lesões verrucosas e vegetantes
Lesões róseas	Lesões róseas, eritematosas ou violáceas
Predomínio em crianças, lesões na face	Predomínio em adultos, lesões no segmento superior do corpo
Presença de granulomas compacto, ao exame histopatológico	Presença de poucos granulomas, mal formados
Ausência de <i>Leishmanias</i> no material histopatológico	Poucas <i>Leishmanias</i> encontradas no material de exame histopatológico

Em relação ao número de lesões nas apresentações clínicas de LRC e LT, em ambas variantes >50% dos casos tratavam-se de lesões únicas, sendo que este percentual foi de 75% nos casos de LRC, não havendo, portanto, relação entre número de lesões, e tipo de forma clínica. Existiram casos com 2 a ≥ 10 lesões, tanto em pacientes com LRC, quanto na LT, e até mesmo casos da forma disseminada (>10 lesões) com apenas 1 caso da casuística de LRC (gráfico 7).

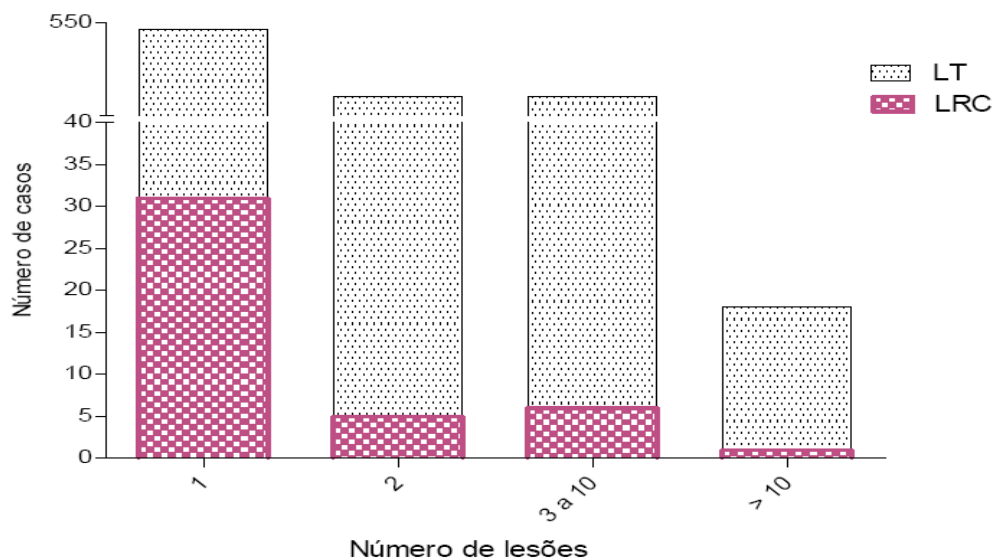


Gráfico 7. Número de lesões por indivíduo de acordo com as apresentações clínicas na LT e LRC dos pacientes cadastrados no estudo (Ano 2001 a 2010).

No que diz respeito à distribuição das lesões pelos diferentes segmentos do corpo, observou-se que o segmento superior envolvendo: tórax, cabeça, e membros superiores foi o mais acometido, com 74%. Isoladamente a cabeça (couro cabeludo e face) foi o segmento com mais comprometimento, quando se trata de pacientes com lesão isolada (14 casos). Porém, quando se distribuiu os pacientes que possuíam mais de uma lesão e portanto, mais de um segmento corporal acometido, houve predomínio dos membros superiores (MMSS) com 13 casos.

Os membros inferiores (MMII) que são as regiões mais acometidas em pacientes com LT, não se configuraram como região corporal importante (8 casos). Tórax isoladamente foi à região menos acometida. As regiões descritas como MMSS, MMII, tórax, e cabeça, referem-se a lesões únicas, onde à maioria dos pacientes foi enquadrado. No item vários segmentos, estavam os pacientes com mais de 2 lesões, até casos de lesões disseminadas, ou lesões que não se enquadram nos segmentos anteriores. O gráfico 8 mostra as regiões corporais acometidas pelas lesões da LRC.

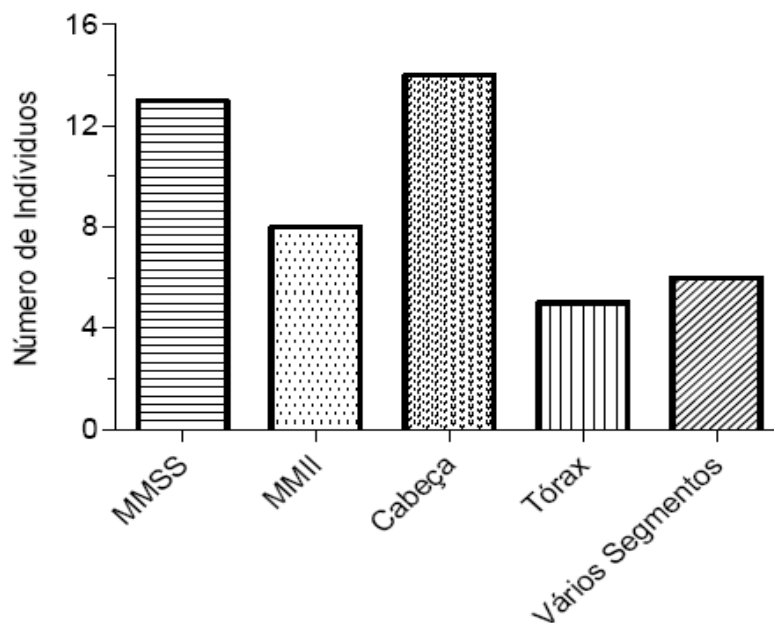


Gráfico 8. Segmentos corporais onde as lesões de LRC foram distribuídas nos pacientes cadastrados no CERDEJJC, Bahia (Ano 2001 a 2010).

Quando se avaliou a correlação entre tamanho da lesão, e idade dos pacientes com LRC, os dados não mostraram correlação estatisticamente significativa ($p < 0.9$). A maioria dos indivíduos, de todas as idades, apresentaram lesões de 1 a 6 cm, sem grandes variações, apesar de existir lesão de 0,9 x 0,9 cm até outra de 11x 3 cm. Também não houve relação entre tamanho de lesão e tempo de tratamento. Os 3 pacientes que mais demoraram em obter cura clínica, possuíam lesões de tamanho considerado pequeno, e o paciente de maior lesão, 11cm, curou-se num curto espaço de tempo (2 meses). O gráfico 9 mostra a correlação entre o tamanho da lesão, idade, e tempo de tratamento dos pacientes estudados.

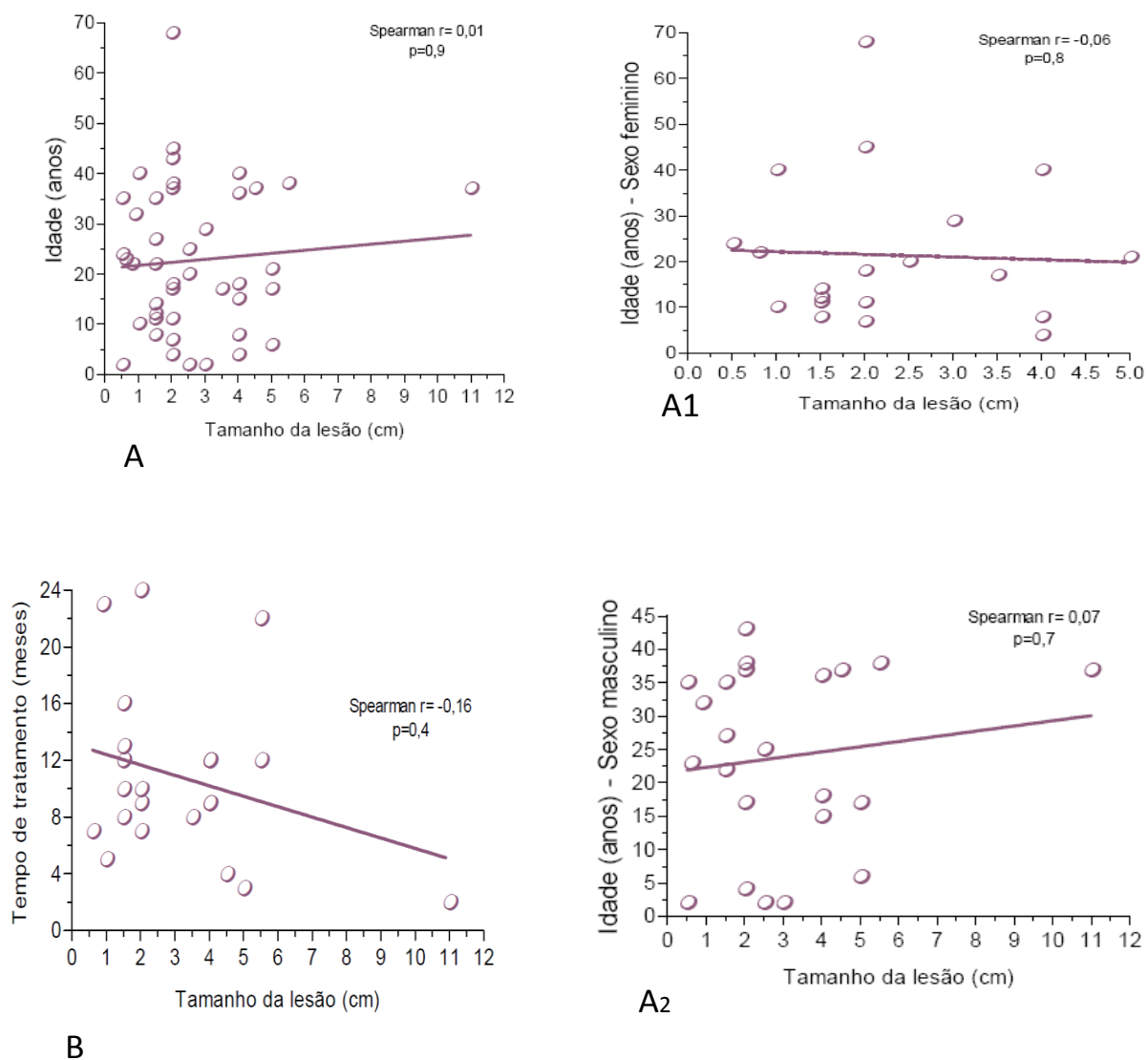


Gráfico 9. Correlação entre tamanho da lesão, idade, e tempo de tratamento (n=25).

A: Correlação entre o tamanho da lesão (cm) e a idade dos pacientes (anos).

B: Correlação entre o tamanho da lesão (cm) e tempo de tratamento (meses).

Para a análise estatística foi utilizada a correlação de Spearman.

6.3. Exames Laboratoriais Realizados

6.3.1. Intradermorreação de Montenegro (IDRM)

Dos 43 pacientes com LRC, apenas 30(69,7%) realizaram a intradermorreação de Montenegro (IDRM), todos apresentaram resultado positivo. Não foi possível quantificar a intensidade da induração, se fortemente positivo ou não, para fins de comparação com dados da literatura.

6.3.2. Exame Histopatológico

Dos 21 casos analisados para este fim (dos 43 pacientes acompanhados, apenas 21 realizaram biópsias das lesões), 7 foram excluídas por seu material (lâminas) ser considerado antigo, com distorções importantes na coloração. Portanto, 14 lâminas, foram devidamente estudadas, a nível dérmico, e epidérmico (vide tabelas 2 e 3). *Leishmanias* foram encontradas apenas em 3 casos.

Analisaremos a seguir a epiderme, e derme com seus achados específicos:

Epiderme:

Acantose: achado inespecífico, foi encontrado em 12 das 14 lâminas, variando do grau mínimo a moderado. A **espongiose**, encontrada comumente em espécimes de pele que representam processo alérgico, não foi muito evidenciada (4 casos, grau mínimo). Nove casos de **hiperceratose** com 3 casos bem acentuados, denotando lesões subagudas ou crônicas.

Exocitose e hemorragia não foram consideradas variáveis importantes. *Leishmanias* não foram encontradas em 11 lâminas, mas foram identificadas em três casos, sendo dois de forma intensa. Não houve um padrão que predominasse, ou fosse comum nas lâminas avaliadas (tabela 1).

Tabela 1. Epiderme e achados histopatológicos observados na epiderme das lesões de LRC dos pacientes estudados.

PC	Acantose	Esgonjose	Hiperkeratose	Exocitose	Hemorragia recente	Padrão	<i>Leishmania</i>
629-03	+++	0	+++	0	0	II	ND
9896-5	++	0	++	0	0	I	ND
1543-05	+	+	+++	0	0	II	ND
122-08				0	0	II	
354-09	++	+	0	0	0	I	ND
214-09	++	0	+	0	0	III	
211-09	++	0	+	0	+	I	+
937-09	0	0	0	0	0	II	+++
959-09	+++	0	++	0	0	II	ND
1938-09	++	0	0	+	0	II	+++
1142-09	++	+	0	0	0	III	ND
2340-09	++	0	+	0	0		
49-09	++	0	+	0	0	I	ND
82-10	+++	+	++	0	0	III	ND

* Legenda: ND: não detectado / 0: ausente/ +: mínimo/ ++: moderado/ +++: acentuado.
 ** Padrão I: Focal e perivascular com granuloma “duro” e célula gigante (C gigante); Padrão II: Difuso e perivascular, sem granuloma; Padrão III: Difuso, perivascular e presença de granuloma (esboço).

Derme:

Apenas em quatro casos encontrou-se **granuloma**, e somente um do tipo compacto. **Células gigantes** foram vistas em grande quantidade e número (8 casos). **Edema, vasculite, e neutrófilos**, não se apresentaram como dados relevantes.

Necrose apenas em 3 casos, sendo 2 de aspecto caseoso. **Fibrose** foi observada em grau variável, cinco casos, podendo revelar lesão antiga ou biópsia da parte cicatricial da LRC (tabela 2).

Tabela 2: Achados histopatológico do exame da derme das lesões de LRC dos pacientes cadastrados no estudo.

PC	Granuloma	C.gigante	I.Pigmentar	Neutrófilos	Vasculite	Edema	Necrose	Inflamação (%)	Fibrose
629-03	0		0	0	0	0	0	Não aval	+ (infra-basal)
9886-5	++ (organizado)	++	0	0	0	0	0	Não aval	0
1543-05	0		0	0	0	++	0	80,00%	0
122-08	0	0	0		0	0	+	Não aval	+
354-09	++	23	+	0	+	+	0	50,00%	+ (infra-basal)
214-09	0	2	0	0	0	0	+ (caseosa)	70,00%	0
211-09	+	5	0	0	0	+	0	30,00%	+ (intrapapilar e perigranuloma)
937-09	0	0	0	0	0	0	0		0
959-09	0	6	0	0	0	0	0	50,00%	+
1938-09	0		0	+	0	0	0	Não aval	0
1142-09	0	+	+	0	0	+	0	40,00%	0
2340-09	0		0	0	0	0	0		0
49-09	0	5	0	0	0	0	0	20,00%	+
82-10	++	4	+	++	++	+	++ (caseosa)	90,00%	0

6.4. Tratamento e evolução dos casos de LRC

6.4.1. Considerações Gerais

Dos 43 pacientes estudados, seis (13,9 %) não puderam ser acompanhados em relação ao tratamento em função da irregularidade do acompanhamento dos mesmos; dois pacientes utilizaram associação incomum de drogas, incluindo antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) + Azitromicina[®] + Imiquimod tópico (Aldara[®]), não havendo melhora clínica. Posteriormente, foram tratados com uma série do medicamento Anfotericina B na dose de 1mg/kg/dia/20 doses, havendo cura clínica dos mesmos. Portanto, oito (18,6 %) pacientes da casuística não foram incluídos no estudo, quando avaliou-se o tratamento da LRC.

Trinta e cinco pacientes (81,4%) foram incluídos na análise do tratamento e os mesmos foram alocados em cinco esquemas terapêuticos distintos detalhados a seguir. Nos esquemas com mais de uma droga, seu uso não foi concomitante e sim alternado, e o número total de ciclos encontra-se assinalado na tabela.

Esquema *A: Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 5 séries)

Foram submetidos a este esquema terapêutico sete (20%) pacientes com LRC, a média de idade foi de 13 anos, com predomínio de lesão primária do tipo ulcerada, e o segmento corpóreo de maior comprometimento foi o superior. A média de tempo de duração da lesão primária, até o diagnóstico leishmaniose tegumentar (LT) foi de 7,4 meses, e a média do tempo entre a cura da lesão primária, e o aparecimento da LRC foi de oito meses. A média do tempo de cicatrização após o diagnóstico de LRC até o término da medicação com a cura dos pacientes foi de nove meses. O detalhe em relação a este esquema terapêutico observa-se na tabela 3.

Esquema *B: Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (3 séries) + Pentoxifilina 800mg/dia durante 20 dias (3 series).

Foram arrolados neste esquema seis (17%) pacientes com LRC, a média de idade foi de 28 anos, com predomínio de lesão primária do tipo ulcerada, não havendo predomínio em relação ao segmento corpóreo comprometido. A média de tempo de duração da lesão primária, até o diagnóstico de LT foi de 13,5 meses, e a média do tempo entre a cura da lesão primária, e o aparecimento da LRC foi de 19 meses, e a média do tempo de cicatrização após o diagnóstico de LRC até o término da medicação com a cura dos pacientes foi de 4,1 meses. O detalhe relacionado a este esquema terapêutico, observa-se na tabela 4.

Esquema *C: Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 4 séries) + Azitromicina 500mg/dia durante 10 dias (até 3 séries).

Foram submetidos a este esquema terapêutico 13(34%) pacientes com LRC, a média de idade foi de 21,7 anos, com predomínio de lesão primária do tipo ulcerada, e o segmento corpóreo de maior comprometimento foi o superior. A média do tempo de duração da lesão primária, até o diagnóstico de LT foi de 2,7 meses, e a média do tempo entre a cura da lesão primária, e o aparecimento da LRC foi de 5,5 meses em sete pacientes, e nos outros seis a lesão primária evoluiu para a LRC sem que houvesse resolução total do processo. A média do tempo de cicatrização após o diagnóstico de LRC até o término da medicação com a cura ou melhora dos pacientes foi de 5,5 meses. Os detalhes em relação a este esquema terapêutico encontram-se detalhados na tabela 5.

Esquema *D: Glucantime[®] 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (3 séries) + Azitromicina 500mg/dia durante 10 dias (3 séries) + Pentoxifilina 800mg/dia durante 20 dias (até 3 séries)

Foram submetidos a este esquema terapêutico seis (17%) pacientes com LRC, a média de idade foi de 35 anos, com predomínio de lesão primária do tipo ulcerada, e o segmento corpóreo de maior comprometimento foi o superior. A média de tempo de duração da lesão primária, até o diagnóstico de LT foi de 2,0 meses, e a média do tempo entre a cura da lesão primária, e o aparecimento da LRC de quatro meses em três pacientes, nos outros três a lesão primária evoluiu para a forma recidiva cútis (LRC), e a média do tempo de cicatrização após o diagnóstico de LRC até o término da medicação com a cura e melhora dos pacientes foi de 5,1 meses. O detalhe relacionado a este esquema terapêutico observa-se na tabela 6.

Esquema *E = Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (3 séries)

Pentacarinat[®] (Isotionato de pentamidina) 4mg/kg/dia (2/2 dias) por 10 doses (1 série).

Três (8%) pacientes com LRC, utilizaram estes esquemas terapêuticos, a média de idade foi de 19 anos (sendo o mais jovem com dois anos e o mais velho com 45), com predomínio de lesão primária do tipo ulceração, e o segmento corpóreo de maior comprometimento foi o superior. A média de tempo de duração da lesão primária, até o diagnóstico de LT foi de 2,0 meses, o tempo entre a cura da lesão primária, e o

aparecimento da LRC foi de sete meses em um paciente, nos outros dois a lesão primária evoluiu para a forma recidiva cútis (LRC), e a média do tempo de cicatrização após o diagnóstico de LRC até o término da medicação com a cura e dos pacientes foi de 9,1 meses. O detalhe relacionado a este esquema terapêutico observa-se na tabela 7.

6.4.2. Efeitos Adversos com o uso dos esquemas terapêuticos

Quando se avaliou os efeitos adversos relacionados aos diversos esquemas terapêuticos utilizados na LRC, nota-se que os principais sinais e sintomas foram relacionados ao uso do antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]), tais como: mialgia, artralgia, febre, cefaléia. Outro sintoma como prurido no local da aplicação ocorreu quando do uso do isotionato de Pentamidina, e náuseas foi relacionado ao uso de Pentoxifilina[®] associado ao Glucantime[®]. A tabela 8 mostra os detalhes dos efeitos adversos relacionados aos esquemas terapêuticos utilizados na LRC.

6.4.3 Descrição da eficácia dos esquemas de tratamento

Em relação à análise comparativa entre os grupos de pacientes curados e não curados, observou-se que: vinte e nove (82,8%) pacientes estavam clinicamente curados na última avaliação (fevereiro de 2010), enquanto que seis (17,2%) encontravam-se clinicamente melhorados. O tempo médio de duração da doença foi de 8,5 meses para o grupo considerado curado, e 6,5 meses para o grupo considerado melhorado. Quanto aos esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes, observou-se que no grupo considerado curado as medicações usadas foram: antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) + Azitromicina; ou + pentamidina, enquanto que, os com melhora clínica utilizaram o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) + Azitromicina + pentoxifilina. Os detalhes em relação a estas variáveis são descritos na tabela nove. As melhores respostas terapêuticas (cura em pacientes com LRC) foram obtidas com os esquemas de Glucantime[®] + Pentoxifilina, com 4,1 meses e Glucantime[®] + Azitromicina + Pentoxifilina com 5,1 meses. A pior resposta foi obtida no esquema Glucantime[®] + Pentamidina, com 9,1 meses na obtenção da cura.

Tabela 3 – Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram somente a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) durante o tratamento (*A).

Pacientes	Idade/Sexo	Lesão primária/ Localização	Duração L. primaria antes tt ^o (meses)	Tt ^o Lesão Primária (g)	Tempo entre tt ^o / Recidiva (LRC)	Sinais Clínicos da LRC	Total de Sb ⁺⁵ LRC (g)	Número de Séries de Sb ⁺⁵ (LRC)	Tempo de cicatrização LRC (meses)	Evolução Clínica Final (Fev. 2010)
LSJ	07/Fem.	Nódulo infiltrativa/AD	< 01	Sb ⁺⁵ =10	05	Nódulos/ placas infiltradas	15	1	07	Curado
GFC	17/Mas.	Úlcera/Braço Esquerdo	04	Sb ⁺⁵ =35,4	04	Nódulos/ placas infiltradas	39	2	03	Curado
WAJ	02/Mas.	Úlcera/Abdome	08	Sb ⁺⁵ =3,9	06	Nódulos/ placas infiltradas	3,9	1	08	Curado
LCNC	27/Mas	Nódulo/Seios da face	36	Cura espontânea	24	Nódulo infiltrativa	16	1	28	Curado
VOS	18/Mas.	Úlceras/dedo da mão direita	02	Sb ⁺⁵ =97,2 Azitromicina=10	12	Nódulo infiltrativa	97,2	5	15	Curado
BSS	16/Fem.	Úlcera/Perna Direita	01	Sb ⁺⁵ = 04 Azitromicina = 3,7	09	Nódulo infiltrativa	12,6	1	03	Curado
ASC	04/Fem.	Úlcera/Face	<1	Sb ⁺⁵ = 07 Azitromicina = 2,5	02	Nódulo infiltrativa	07	1	03	Curado

Legenda:

AD = Antebraço Direito

Sb⁺⁵ = Antimonial pentavalente

*A: Glucantime® - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias
(até 5 séries)

Tabela 4 – Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) + Pentoxifilina durante tratamento (*B).

Pacientes	Idade/Sexo	Lesão primária/ localização	Duração doença antes tt ^o (meses)	Tt ^o Lesão Primária (g)	Tempo entre tt ^o / Recidiva (LRC) (meses)	Sinais Clínicos da LRC	Total de Sb ⁺⁵ LRC (g)	Número de Séries de Sb ⁺⁵ (LRC)	Tempo de cicatrização LRC (meses)	Evolução Clínica Final (Fev. 2010)
PJ	36/Mas.	Úlcera/MMID	60	Sb ⁺⁵ = 32,4	60	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 48,3 Pentoxifilina = 16	2	04	Curado
SS	43/Mas.	Úlcera/MMIE	07	Sb ⁺⁵ = 16,1	03	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 16,1 Pentoxifilina = 16	1	01	Curado
AJS	21/Fem	Papula endurecida/AD	01	Sb ⁺⁵ = 24,1	08	Placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 18 Pentoxifilina = 16	1	02	Curado
GC	35/Mas.	Nódulo ulcerativa/MMIE	10	Sb ⁺⁵ = 24,3	10	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 16,1 Pentoxifilina = 16	1	03	Curado
CSS	19/Fem.	Papulas infiltradas/AD	02	Sb ⁺⁵ = 32,2	24	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 48,3 Pentoxifilina = 16	2	04	Curado
SOS	14/Fem.	Úlceras/AD e AE	<1	Sb ⁺⁵ = 56,7	09	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 56,7 Pentoxifilina = 32	3	11	Curado

Legenda:

AD = Antebraço Direito

AE = Antebraço
Esquerdo

*B: Glucantime® - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 3 series) +
Pentoxifilina 800mg/dia durante 20 dias (até 3 series).

Tabela 5 – Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) + Azitromicina® durante tratamento. (*C).

Pacientes	Idade/Sexo	Lesão primária/ localização	Duração doença antes tt ⁰ (meses)	Tt ⁰ Lesão Primária (g)	Tempo entre tt ⁰ / Recidiva (LRC) (meses)	Sinais Clínicos da LRC	Total de Sb ⁺⁵ LRC (g)	Número de Séries de Sb ⁺⁵ (LRC)	Tempo de cicatrização LRC (meses)	Evolução Clínica Final (Fev. 2010)
MSB	07/Fem.	Úlcera/Face	02	Sb ⁺⁵ = 4,0	03	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 7,0 Azitromicina = 20	1	08	Curado
MJSS	22/Fem.	Úlcera/Face	02	Sb ⁺⁵ = 38,2	10	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 24,3 Azitromicina = 10	2	05	Curado
FRS	37/Mas.	Úlcera/Face	02	Sb ⁺⁵ = 56,6	10	Placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 16,2 Azitromicina = 10	1	06	Curado
JJC	24/Fem	Úlcera/Face	02	Sb ⁺⁵ = 48,6	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 48,6 Azitromicina = 10	3	(Em tt ⁰) 01	Melhorado
OFS	Mas/02	Úlcera/Face	03	Sb ⁺⁵ = 4,2	03	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 21 Azitromicina = 7,4	4	29	Curado
MGPS	41/Fem.	Úlcera/BE	01	Sb ⁺⁵ = 28,3 Azitromicina = 20	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 16 Azitromicina = 17	1	21	Melhorado
VSA	03/Mas.	Úlcera/ Face e MMII	06	Sb ⁺⁵ = 20,2	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 20,2 Azitromicina = 7,5	4	07	Curado
JCPS	40/Fem.	Úlcera/Face e MMII	01	Sb ⁺⁵ = 16,2	02	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 40,5 Azitromicina = 30	2	(Em tt ⁰) 03	Melhorado

SNNG	35/Mas.	Úlcera/Face	<1	Sb ⁺⁵ = 48,6	05	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 24,3 Azitromicina = 25	1,5	(Em tt ^o)	03	Melhorado
GLS	15/Mas.	Úlceras/MMID	01	Sb ⁺⁵ = 28,2 Azitromicina = 20	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 16,2 Azitromicina = 30	1		08	Curado
ESB	22/Fem.	Úlcera/Tórax posterior	02	Sb ⁺⁵ = 16,2	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 16,2 Azitromicina = 05	1		04	Curado
RSB	24/Mas.	Úlcera/BD	02	Sb ⁺⁵ = 24,3	06	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 20,2 Azitromicina = 10	1		03	Curado
NJS	11/Fem.	Úlcera/Face	02	Sb ⁺⁵ = 24,3	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 18,2 Azitromicina = 12,5	1		03	Melhorado

Legenda:

AD = Antebraço Direito

BE = Braço Esquerdo

MMII= Membros inferiores

Sb⁺⁵= Antimonial pentavalente

C: Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 4 séries) +
azitromicina 500mg/dia durante 10 dias (até 3 séries).

Tabela 6 – Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) + Azitromicina® + Pentoxifilina durante tratamento (*D)

Pacientes	Idade/Sexo	Lesão primária/ localização	Duração doença antes ttº (meses)	Ttº Lesão Primária (g)	Tempo entre ttº / Recidiva (LRC) (meses)	Sinais Clínicos da LRC	Total de Sb ⁺⁵ LRC (g)	Número de Séries de Sb ⁺⁵ (LRC)	Tempo de cicatrização LRC (meses)	Evolução Clínica Final (Fev. 2010)
LJS	17/Fem.	Úlcera/BD	03	Sb ⁺⁵ = 48,6 Pentoxifilina=8	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 32,4 Azitromicina = 30 Pentoxifilina=16	2	13	Curado
AJP	38/Mas.	Úlcera/Tórax posterior	01	Sb ⁺⁵ = 38,2 Azitromicina=10	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 16,1 Azitromicina = 15 Pentoxifilina =15	1	08	Curado
LGS	35/Mas.	Úlcera/Face	<01	Sb ⁺⁵ = 20 Pentoxifilina=16	04	Placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 20 Azitromicina = 20 Pentoxifilina =16	1	03	Melhorado
RLF	25/Mas.	Úlcera/Torax anterior	02	Sb ⁺⁵ = 32,4	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 16,2 Azitromicina = 20 Pentoxifilina = 8	1	04	Curado
MSB	68/Fem.	Úlceras/BD	02	Sb ⁺⁵ = 20,8 Azitromicina= 15	03	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 24,3 Azitromicina = 15 Pentoxifilina = 24	2	06	Curado
JSS	27/Fem.	Úlcera/BD	03	Sb ⁺⁵ = 32,4 Azitromicina= 15	05	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 24,3 Azitromicina = 10 Pentoxifilina = 16	2	07	Curado

Legenda:

AD = Antebraço Direito

Sb⁺⁵= Antimonial pentavalente

BE= Braço Esquerdo

***D:** Glucantime® - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 3 séries) +
Azitromicina 500mg/dia durante 10 dias (até 3 séries) +Pentoxifilina
800mg/dia durante 20 dias (até 3 séries)

Tabela 7 – Detalhes dos pacientes com LRC do estudo, que utilizaram a medicação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) e isotionato de pentamidina (Pentacarinat[®]) durante tratamento (*E).

Pacientes	Idade/Sexo	Lesão primária/ localização	Duração doença antes tt ^o (meses)	Tt ^o Lesão Primária (g)	Tempo entre tt ^o / Recidiva (LRC) (meses)	Sinais Clínicos da LRC	Total de Sb ⁺⁵ LRC (g)	Número de Séries de Sb ⁺⁵ (LRC)	Tempo de cicatrização LRC (meses)	Evolução Clínica Final (Fev. 2010)
MJP	45/Fem.	Úlcera/Face	03	Sb ⁺⁵ = 60,7	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Pentamidina = 0,9	0	24	Curado
VCS	02/Mas.	Placa infiltrativa/Face	02	Sb ⁺⁵ = 8,4	(Evoluiu/LRC)	Nódulos/ placas infiltradas	Sb ⁺⁵ = 8,4 Pentamidina = 0,2	1	03	Curado
RMS	10/Fem.	Úlcera/AD	01	Sb ⁺⁵ = 2	07	Placas infiltradas	Pentamidina = 0,6	0	01	Curado

Legenda:

AD = Antebraço Direito

BE = Braço Esquerdo

*E = Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 3 séries)

Pentacarinat[®] (Isotionato de pentamidina) 4mg/kg/dia (2/2 dias) por
10 doses

Tabela 8 – Detalhes dos efeitos adversos usando 5 diferentes esquemas terapêuticos (*A-E) nos pacientes com leishmaniose recidiva cútis (LRC) estudados.

Efeitos Adversos	A	B	C	D	E
	07 casos	06 casos	13 Casos	06 casos	03 casos
Artralgia	-	-	Sim	-	-
Mialgia	-	-	Sim	Sim	-
Anorexia	-	-	-	-	-
Náuseas	-	-	-	Sim	-
Vômitos	-	-	-	-	-
Plenitude	-	-	-	-	-
Dor abdominal	-	-	Sim	-	-
Prurido	-	-	-	-	Sim
Febre	-	Sim	Sim	-	-
Cefaléia	-	Sim	-	-	-
Outros	-	Sim	-	-	-

*A: Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 3 séries)

*B: Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 4 séries) + Pentoxifilina 800mg/dia durante 20 dias (até 3 séries)

*C: Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 3 séries) + Azitromicina 500mg/dia durante 10 dias (até 3 séries)

*D: Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 3 series) + Azitromicina 500mg/dia durante 10 dias (até 3 séries) + Pentoxifilina 800mg/dia durante 20 dias (até 3 séries).

*E: Glucantime[®] - 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias (até 3 series)

Pentacarinat[®] - (Isotionato de pentamidina) 4mg/kg/dia (2/2dias) por 10 doses

Tabela 9 - Análise comparativa entre o grupo de pacientes curados e não curados, durante a realização do estudo.

Variáveis analisadas	Grupos	
	Curados (n=29)	Melhorados (n=06)
Sexo		
Fem	14 (48,2%)	4(66,6%)
Masc	15 (51,7%)	2(33,3%)
Média idade em anos		
Início da doença (média de idade)	21,4	31
Inclusão no estudo (média de idade)	22,0	31
Tempo médio de duração da doença	8,5 meses	6,5 meses
Áreas corpóreas comprometidas	MMSS, MMII, outras	MMSS, MMII, outras
Tipos de lesão antes de evolução para cura		
Nódulos	26	5
Placas	25	6
Cicatrizes atróficas	0	0
	Sb ⁺⁵ (26), azitromicina (17)	Sb ⁺⁵ (06), azitromicina (03)
Tratamentos prévios	Pentoxifilina(01) *	Pentoxifilina(01)*
	Sb ⁺⁵ (26), azitromicina (17)	Sb ⁺⁵ (06), azitromicina (03)
Drogas utilizadas durante o estudo	Pentoxifilina(11), pentamidina(3) *	Pentoxifilina(01)*

*Número de indivíduos que utilizaram a medicação.

DISCUSSÃO

7. Discussão

7.1 Epidemiologia

Até o ano de 1976, a literatura mundial registrava somente casos de LRC no Oriente Médio, cujo maior numero de casos pertencem à Giltezon, com 89 casos (2,8%) de uma casuística de 3.197, procedentes da Turquia. Na Grécia, segundo Nichols *et al.*, (1978) esta forma da doença representa de 3 a 10% de todos os casos de leishmaniose tegumentar daquele país (**GILTEZON *et al.*, 1932; NICHOLS *et al.*, 1966**).

Nas Américas, a forma recidiva cútis ou metaleishmaniose é considerada rara, pois somente Oliveira (1976), Bittencourt *et al.*, (1993), Costa *et al.*, (1996) e Oliveira (2002) no Brasil, além de Rodriguez *et al.*, (1988) na Bolívia e Calvopina *et al.*, (2003) na Colômbia relataram a presença desta forma da doença em seus respectivos países. Portanto, observa-se que esta forma de LT é considerada rara pela literatura mundial (**RODRIGUEZ *et al.*, 1988; BITTENCOURT *et al.*, 1993; COSTA *et al.*, 1996; CALVOPINA *et al.*, 2003**).

Em nove anos de acompanhamento (2001 a fevereiro de 2010), foram estudadas 43 pacientes que evoluíram com diagnóstico de LRC, maior casuística do Brasil e das Américas. Atribuímos estes casos desta variante rara em pouco tempo, comparando-se com os casos de LT do mesmo período, por tratar-se de um acúmulo de casos na região, ainda com dificuldade de tratamento e acompanhamento evolutivo, por ser uma área endêmica. Com a criação do Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale de Jiquiriça/CERDEJJC, estes foram encaminhados por demanda espontânea, e depois referendados por outros municípios.

De 2007 a 2009, houve outro período de incremento no numero de casos; este aumento está diretamente relacionado ao aumento global dos casos de LT em nosso ambulatório do CERDEJJC, no mesmo período. Não consideramos surto o número de casos inicial, em 2001, pois não havia o ambulatório CERDEJJC na microrregião à época, e todos os casos de difícil tratamento foram drenados para o nosso Centro.

Diante das várias hipóteses na literatura das possíveis causas da LRC, dentre elas o retardo no diagnóstico, ou irregularidade no tratamento, como fatores preponderantes para o aparecimento dos casos (**BERLIN, 1940; BITTENCOURT *et al.*, 1993; CALVOPINA *et al.*, 2003**). Observou-se que em nossa casuística não houve retardo no diagnóstico, sendo que a maioria dos casos recebeu diagnóstico com 02 meses de início

de doença. Alguns pacientes foram referendados para o CEDERJCC, já com a variante LRC. Os pacientes que acompanhamos e desenvolveram LRC no CERDEJJC não apresentaram irregularidade no tratamento. Talvez o tipo de cepa de *Leishmania*, e a resposta imune do hospedeiro sejam outras hipóteses a serem avaliadas nessa população, como possíveis eventos causais.

Vale ressaltar que a LRC configura-se como uma forma de cicatrização difícil, e dessa forma, o diagnóstico precoce tende a se constituir, ou pelo acompanhamento que já está acontecendo em Unidade de Saúde, ou pelo fato de ocorrer em lesão previamente cicatrizada, e chamar a atenção do paciente. Portanto, é importante o conhecimento desta variante pelos profissionais médicos, para que a doença seja devidamente diagnosticada e tratada (BERLIN, 1940; COSTA *et al.*, 1996; CALVOPINA *et al.*, 2003).

A profissão de lavrador foi a mais comum entre os pacientes (58%), e em seguida a de estudantes (34%), mas que também freqüentam a lavoura, fato este já esperado por tratar-se de doença infecciosa típica de regiões de mata, zona rural, conforme relato de outros autores (BERLIN, 1940; COSTA, 1986; NETTO *et al.*, 1990).

No Velho Mundo, a LRC acomete principalmente as crianças, fato não observado em nossa casuística, pois os adultos jovens foram os mais prevalentes, apesar de também haver casos em crianças (GILTEZON, 1932; DOSTROWSKY, 1936; BERLIN, 19940). No que diz respeito à distribuição dos pacientes por faixa etária não houve diferença significativa entre os indivíduos, fato observado em outros relatos de LRC (COSTA *et al.*, 1996; CALVOPINA *et al.*, 2003).

No que se diz respeito a sexo, houve uma quantidade significativa de mulheres acometidas, maior até do que os homens, 51,1% dos casos, sendo um diferencial comparando-se as estatísticas de LT, onde a população masculina sempre è mais acometida (COSTA *et al.*,1996); porém, no relato de Berlin em 1940, a população feminina de LRC também foi maior que a masculina (11 mulheres/ 02 homens). Há descrição na literatura de que a regulação neuroendócrina restrinja a resposta Th1 em humanos com LT e que pacientes portadores de LT possuam níveis séricos de testosterona, S-DHEA e prolactina inferiores aos dos indivíduos normais pareados pelo mesmo sexo (BACCAN *et al.*, 2011). Essas informações poderiam sugerir que o gênero feminino esteja envolvido no surgimento da LRC. Não há relatos ainda na literatura de alterações hormonais em pacientes de LRC.

7.2 Evolução Clínica

Em relação à evolução clínica dos pacientes, os mesmos foram classificados como LRC segundo os critérios de Berlin, já referidos. Porém, observou-se que as lesões demonstraram algumas peculiaridades, tais como: não serem descamativas, róseas, e não apresentarem características de pápulas como referido por Berlin.

Há uma tendência dos autores de considerar a LRC como uma forma evolutiva cicatricial da leishmaniose cutânea, não havendo, porém consenso em sua forma de apresentação inicial (**GILTEZON, 1932; BERLIN, 1940, OLIVEIRA NETO, 1998**). Dos 35 casos analisados do ponto de vista de terapêutico-evolutivo, observou-se que 11 deles já se apresentaram com LRC e em 24(68%) casos, a LRC surgiu após lesão de LT previa, meses após o acompanhamento, o que configura claramente a LRC como uma forma evolutiva.

No Velho Mundo, as lesões de LRC foram mais comuns na face, diferenciando de nossa casuística onde o segmento superior (cabeça, tronco e MMSS) foi o mais acometido (**GILTEZON, 1932; BERLIN, 1940**), sendo cabeça (couro cabeludo e face) e MMSS os mais freqüentes. A grande maioria dos indivíduos dos estudos do Oriente evoluiu para cura clínica, assim como, em nosso estudo. Os poucos casos que ainda não haviam evoluído para a cura clínica, encontravam-se clinicamente melhorados no final de nossa avaliação (fevereiro, 2010). Nossa opinião, portanto, é que lesões de LT refratárias ao tratamento e presentes no segmento superior, podem ser um fator preditor de LRC.

7.3 Histopatologia

Quando Berlin (1940) descreveu a LRC no Oriente Médio, um dos aspectos enfatizados na sua casuística foi o encontro no exame histopatológico da reação do tipo tuberculóide em todos os pacientes estudados. Já na nossa casuística, observou-se a presença de dois padrões: reação exsudativa celular, e reação exsudativa e necrótico-granulomatosa. É importante ressaltar que em nossa casuística, o parasita incriminado foi a *Leishmania braziliensis*, agente causador da leishmaniose no Vale do Jiquiriçá, Bahia, responsável por diversas apresentações clínicas no Brasil, desde formas cutâneas

únicas, múltiplas, disseminadas, até a forma mais grave que é a forma mucosa **(BERLIN, 1940; MAGALHÃES *et al.*, 1986; BITTENCOURT *et al.*, 1993).**

Magalhães *et al.*, (1986), no estudo dos padrões histopatológicos da LT produzida por *Leishmania braziliensis*, observaram que o padrão de reação exsudativa-tuberculóide ocorria raramente tanto na forma cutânea, quanto na mucosa. Estes autores referiram que durante o processo evolutivo da lesão produzida por leishmanias, ocorrem graus variáveis de necrose, e formação de granulomas, que podem sofrer mudanças durante a evolução da lesão.

Bittencourt *et al.*, (1993), ao estudar aspectos histopatológicos na LRC produzida por *L. braziliensis*, observaram reação granulomatosa em 50% das biopsias, e o grau de parasitismo variou de ausente a freqüente, mas sem necrose. Esta mesma variação no quadro histológico foi observada na leishmaniose cutânea. O encontro de parasitas, ainda que com dificuldade no exame histopatológico, confirma a sua persistência nas lesões produzidas por Leishmanias sugerindo que a reativação seja o mecanismo mais provável de recidiva.

Mauel (1982) observou “*in vitro*” que a sobrevivência de parasitas nas lesões em formas não curáveis de leishmaniose do Oriente, poderia ser devida alguns fatores, tais como: 1 – disfunção dos mecanismos de ativação de macrófagos quando infectados por *Leishmania*; 2 – variação nas cepas de *Leishmania tropica*, e *Leishmania donovani*, levando a diminuição da expressão antigênica na superfície de macrófagos, atenuando a sua capacidade de serem ativados por linfócitos efetores e, portanto promover a morte do parasita intracelular; 3 – possível existência de células supressoras antígeno-específicas produzidas durante a infecção por *Leishmania tropica*.

Também é aceito o fato de que lesões recidivantes possam resultar de reinfecções naturais, em áreas endêmicas, produzindo uma reação tuberculóide característica da LRC. Quanto à presença de *Leishmania braziliensis* causando a LRC, justifica a capacidade que tem este parasita de induzir as mais variadas respostas imunológicas por parte do hospedeiro infectado **(MANSON-BAHR, 1964; NETTO, 1990; COSTA *et al.*, 1996).**

Clinicamente as lesões de LRC que acompanhamos podem também se assemelhar com as de lúpus vulgar (tuberculose cutânea) como fora descrito por Berlin em 1940, mas histopatologicamente, em nossa casuística não há essa semelhança.

7.4 Tratamento

Quando se analisa a terapia da LRC, observa-se que permanece um desafio em pacientes procedentes das áreas endêmicas de LT, por alguns motivos: 1 – dificuldade em estabelecer um diagnóstico correto desta forma clínica; 2- dificuldades em oferecer esquemas terapêuticos a base de medicações alternativas injetáveis como a Anfotericina B, ou Anfotericina B lipossomal em função da impossibilidade de realização de exames laboratoriais necessários para o acompanhamento do paciente quando do uso destas medicações; 3 – falta de mão de obra qualificada no manejo clínico dos pacientes que evoluem com esta forma evolutiva de cicatrização da LT.

Em nosso estudo o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]), e a Azitromicina[®] foram às drogas mais utilizadas no tratamento dos pacientes. O medicamento Glucantime[®] como única droga (conforme indicação do Ministério da Saúde) ou em combinação com outra droga, como a Azitromicina[®], corresponderam a 20% e 37% respectivamente dos casos tratados em nossa casuística.

Quando se compara a evolução do tratamento dos mesmos com a literatura, observa-se que nos casos observados por Berlin, os pacientes foram tratados com eletrocoagulação, Aurotiomalato de sódio intramuscular e radioterapia. Eletrocoagulação era o método de escolha a época com cura em todos os casos, havendo a necessidade da repetição da sessão em alguns casos. A radioterapia não oferecia boa resposta. O Aurotiomalato de sódio intramuscular foi usado em um dos casos onde além da LRC havia lesões tipo “id”, leishmânides, nas extremidades (**BERLIN, 1940**).

Pettit (1962), em sua experiência fez uso de mepacrina oral por três a seis meses com melhora parcial, e drogas tuberculostáticas (ethyl thiol ésteres) intralesionais em 21 casos com melhora, porém com 03casos de abandono e 09 reações adversas tipo sensibilização que causaram interrupção do tratamento (**PETTIT, 1962**).

Em relação a efeitos colaterais quando do uso deste esquema terapêutico combinado, não houve reações adversas significativas. Berlin referiu cicatrizes após eletrocoagulações feita em seus pacientes. Observou ainda estomatite, e erupção eritematosa nos pacientes que fizeram uso do Aurotiomalato de sódio (**BERLIN, 1940**).

Observa-se que não existe na literatura nenhum tratamento considerado padrão-ouro para LRC, apesar do antimoniato-N-metilglucamina ser padrão-ouro para LT.

Em função das dificuldades no tratamento, tivemos que utilizar diversas composições terapêuticas em nosso estudo, usou-se as seguintes medicações em combinação: a) antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]); b) antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) + azitromicina; c) antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) + pentoxifilina; d) - antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) + azitromicina + pentoxifilina; e) antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]) e isotionato de pentamidina[®]) foram os quais os pacientes analisados se enquadraram, sendo, portanto, esquemas já utilizados em nosso ambulatório, nos casos de dificuldades no tratamento da LT. Não há possibilidade de avaliação de eficácia de esquema ou de determinada droga no estudo em questão, por não se tratar de estudo analítico.

Em nossa casuística tratada 29(82%) pacientes evoluiu para cura, e 6(17,2%) encontravam-se em fase de melhora clínica quando da avaliação final. O tratamento de LRC mais curto foi de 1 mês, e o mais demorado foi de 28 meses. Strick (1983), usou o estibogluconato de sódio na LRC por via IM/10 dias, em 4 séries, fazendo acompanhamento evolutivo de 3 anos dos pacientes, com bom resultado no final (**STRICK RA, 1983**). Nas maiores séries avaliadas (13 e 68 casos), todos os pacientes evoluíram para cura no final, mesmo com refratariedade ao tratamento (**PETTIT, 1962; BERLIN, 1940**).

O tempo de doença não parece interferir no sucesso da terapêutica, pois a média de doença nos pacientes curados foi de 8,5 meses, e nos pacientes melhorados 6,5 meses. Na serie de Pettit, quase todos os 68 casos tiveram relato de pelo menos oito anos de doença (**PETTIT, 1962**).

A razão homem/ mulher tanto no grupo dos curados quanto no grupo dos melhorados foi similar; portanto gênero não parece interferir na duração da terapêutica. Achado diferente da literatura, onde dos 13 casos observados por Berlin, dois eram homens, e 11 mulheres (**BERLIN, 1940**).

Com relação aos efeitos adversos, mialgia, artralgia, febre, cefaléia foram os mais descritos, Estas reações que costumam ser típicas do uso do Glucantime[®] foram descritas, porém nos grupos que fizeram uso do Glucantime[®] em associação com outras drogas e não no grupo que fez uso desta droga isoladamente (grupo A). Parece que a associação do Glucantime[®] com outras drogas potencializaria os efeitos adversos desta. Não há relatos em bula de macrolídeos interagirem com o antimoniato-N-

metilglucamina, nem relatos das reações do Glucantime® serem potencializadas por este antibiótico (<http://www.medicinanet.com.br/bula/157/gluantime.htm>).

Os dados evidenciados neste estudo revelam que a série de casos baiana estudada apresentou perfil diferente dos relatos do Velo Mundo: pacientes adulto jovens, com lesões mais presentes no segmento superior, com apresentação anatomopatológica peculiar, sem granulomas bem formados. A similaridade com a literatura acontece na mesma refratariedade ao tratamento, no fato de serem em sua maioria lesão única, indivíduos lavradores e com intradermorreação de Montenegro positiva.

Limitações do Estudo

8. Limitações do Estudo

Quando da realização do estudo, tivemos grandes dificuldades:

1) Por ser um estudo realizado em uma área endêmica de LT, distante de grandes centros urbanos, havendo limitações infra-estruturais, na realização de alguns exames que propusemos no início do estudo, entre elas, realização do exame Reação de Cadeia de Polimerase (PCR), sorologia (ELISA).

2) Carência em pessoal técnico para realização de coleta de material dos pacientes.

3) Dificuldade em padronizar a IDRM quantitativamente em fraco positivo e forte positivo, já que o padrão pré-existente do ambulatório era apenas qualitativo.

Dos 43 pacientes com LRC selecionados para o estudo, apenas em 14(32,5%) foram avaliados no exame histopatológico; nos demais, as lâminas eram antigas e não puderam ser aproveitadas para a realização deste exame, pela perda de qualidade, e coloração. Em relação ao tratamento, apenas 35(81,3%) foram estudados, os demais 8(18,7%) casos não possuíam dados suficientes nos prontuários que justificassem a inclusão deles na descrição de tratamento no estudo.

9. Perspectivas do estudo

Espera-se que a partir deste estudo, novos conhecimentos em relação à epidemiologia, evolução clínica, diagnóstico laboratorial e tratamento dos casos de LRC tenham surgido, possibilitando um melhor entendimento a respeito da evolução da LRC, trazendo novas perguntas a serem feitas, e elucidando pontos ainda obscuros de seu surgimento, patologia, e sua apresentação clínica.

No estudo tivemos a oportunidade de avaliar com mais precisão a evolução da clínica dermatológica das lesões de LRC. Este aprendizado deverá ser difundido na literatura, oferecendo subsídios para novos estudos no diagnóstico clínico-evolutivo desta variante da LT.

A partir da difusão deste conhecimento para profissionais da área de saúde mais casos de LRC podem ser detectados e o subdiagnóstico evitado.

Novos estudos com uso de técnicas de PCR, dosagem hormonal e uso de imunohistoquímica poderiam ser realizados para dar continuidade ao nosso trabalho.

10. Conclusões

Trata-se de um estudo retrospectivo e prospectivo que apresenta uma série de 43 casos de LRC provenientes do Vale do Jiquiriçá, adultos jovens, sendo 14 (32,5%) deles, com avaliação histológica, e 35 (81,4%), com análise dos esquemas terapêuticos utilizados.

- A maioria dos pacientes apresentou lesão única, de tamanho mediano (1 a 2 cm), que evoluiu com refratariedade ao tratamento com Sb⁺⁵, necessitando de outros esquemas terapêuticos associados para obtenção de cura.

- A população foi composta mais por mulheres jovens (51,1%), lavradoras (58%), adultas jovens (25% na faixa etária de 21-30 anos), com lesões que predominaram no seguimento superior do corpo (cabeça, tronco e MMSS), 74,4%.

- No estudo a LRC apresentou patologia peculiar, com granulomas mal formados, células gigantes, e ausência de necrose, e presença esporádica de *Leishmanias*, não havendo padrão histopatológico específico. A apresentação clínica caracterizou-se por tubérculos ou placas, ao redor de cicatrizes ao invés de pápulas como é relatado na literatura.

- O estudo mostra que a LRC constitui-se como uma forma evolutiva cicatricial da LT, pouco diagnosticada pela raridade e por pouca suspeição clínica.

- Os seguintes dados configuram-se como fatores prognósticos no surgimento da LRC: idade adulto jovem, IDRMs positivas, lesões no seguimento superior (cabeça, tórax, MMSS), sexo feminino, em indivíduos com lesões em cicatrizes de lesão leishmaniótica anterior.

Referências Bibliográficas

11. Referências Bibliográficas

ALMEIDA, R.P.; ROCHA, P.; JESUS, A.R.; COSTA, J.; CARVALHO, E.M. Evaluation of cellular immune responses in patients with different clinical forms of tegumentary leishmaniasis. **Allergy Imm** 14:1-9, 1995.

AMATO, VS *et al.* An Evaluation of clinical, serologic, anatomopathologic and immunohistochemical findings for fifteen patients with mucosal leishmaniasis before and after treatment. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 40, n. 1, Jan. 1998.

ARDEHALI, S.; SODEIPHY, M.; HAGHIGHI, P.; REZAI, H.; VOLLUM, P. Studies on chronic (lupoid) leishmaniasis. **Ann Trop Med Parasit**, 4: 70-74, 1980.

BACCAN, G.C.; OLIVEIRA, F.; SOUSA, A.D.; CERQUEIRA, N.A.; COSTA, J.M.; BARRAL-NETTO, M.; BARRAL, A. Hormone levels are associated with clinical markers and cytokine levels in human localized cutaneous leishmaniasis. **Brain Behav Immun** 25(3):548-54, 2011.

BARRAL, A.; BARRAL-NETTO, M.; ALMEIDA, R. Lymphadenopathy Associated with *Leishmania braziliensis* Cutaneous Infection. **Am J Trop Med Hyg**, 47:587-592, 1992.

BARRAL, A.; BARRAL-NETO, M.; YONG, E.C.; BROWNWLL, C.E.; TWARDZINK, D.R.; REED S.G. Transforming growth factor β as a virulence mechanism for *Leishmania brasiliensis*. **Proc Nat Ac Scien USA**. 90:3442-3346, 1993.

BARRAL-NETO, M.; MACHADO, P.; BARRAL, A. Human cutaneous leishmaniasis advances in physiopatology and treatment. **Eur J Derm** 5:104-113, 1995.

BERLIN, C. *Leishmania recidiva cutis*. **Leishmanid Arch Dermatol Syphilol** 41:874–86, 1940.

BERMAN, J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. **Clin Inf Dis** 24:684-703, 1997.

BITTENCOURT, A.L.; COSTA, J.M.L.; CARVALHO, E.M.; BARRAL, A. *Leishmaniasis recidiva cutis* in American cutaneous leishmaniasis. **Int J Dermatol** 32: 802-805, 1993.

BITTENCOURT, A.; SILVA, N.; STRAATMANN, A.; NUNES, V.L.C.; FOLLADOR, I.; BADARÓ, R. Post-kala-azar dermal leishmaniasis associated with AIDS. **Braz. j. infect. dis**;7(3):229-233, Jun. 2003.

BRYCESON, A.D.M. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia I. The clinical and histological features of the disease. **Trans Roy Soc Trop Med Hyg** 63:708-737, 1969.

CABELLO, I.; CARABALLO, A.; MILLÁN, Y. *Leishmaniasis* in the genital area. **Rev Inst Med Trop São Paulo**. 44:105-107, 2002.

CALVOPIÑA, M.; GUDERIAN, R.H.; PAREDES, W.; COOPER, P.J. Comparison of two single-day regimens of triclabendazole for the treatment of human pulmonary paragonimiasis. **Trans Roy Soc Trop Med Hyg**.97:451-454, 2003.

CARVALHO, E.M.; BARRAL-NETO, M.; BARRAL, A.; BROSKYN, C.I.; BACELLAR, O. Immunoregulation in leishmaniasis. **J. Braz Assoc Adv Scien** 46:441-445, 1994.

CONVIT, J.; KERDEL-VEGAS, F.; GORDON, B. Disseminated anergic cutaneous leishmaniasis. **Brit J Derm** 74:132-135, 1962.

COSTA, J.M.L.; MARSDEN, P.D.; LLANOS-CUENTAS, E.A.; NETTO, E.M.;

CARVALHO, E.M.; BARRAL, A.; ROSA, A.C.; A *et al.* Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil. A report of eight cases. **J Trop Med Hyg** 89:319-323, 1986.

COSTA, J.M.L.; LAGO, E.L.; MAGALHÃES, A.V.; MARSDEN, P.D. Leishmaniose recidiva cútis causada por *Leishmania Viannia braziliensis*. **An Bras Derm** 71: 329-333, 1996.

COSTA, J.M.L, *et al.* Modalidades, Diagnóstico e Terapêutica da LT no Brasil. **Gaz. méd. Bahia**, (79) 70-83, 2009.

COUTINHO, S.G.; PIRMEZ, C.; MENDONÇA, S.C.F.; CONCEIÇÃO-SILVA F.; DORÉA, R.C.C. Pathogenesis and immunopathology of leishmaniasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 82(supp.): 214-228, 1987

CUBA, C.C.; NETTO, E.M.; MARSDEN, O.S.; ROSA, A.C.; CUENTAS, E.A.L.; COSTA, JLM. Cultivation of *Leishmania braziliensis braziliensis* from skin ulcers in man under fields conditions. **Trans Roy Soc Trop Med Hyg** 80:456-457, 1986.

CUNNINGHAM, A.C. Parasitic adaptive mechanisms in Infection by *Leishmania*. **Exp Mol Path** 72:132-141, 2002.

CUPOLILLO, E.; GRIMALDI-JR, G.; MOMEM, H. A general classification of New World *Leishmania* zymotaxonomy. **Am J Trop Med Hyg** 50:296-311, 1994.

DESJEUX, P. Human leishmaniasis: Epidemiology and public health aspects. **World Healthy Statistic Quarterly** 45-312, 1992.

DIAZ, N.L.; ZERPA, O.; PONCE, L.V.; CONVIT, J.; RONDON, A.J.; TAPIA, F.J. Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterisation of the lesion. **Exp. Dermatol**, 11: 34-41, 2002.

DOSTROVSKY, A. Leishmania recidiva of the skin. **Harefuah**. 8:118–124, 1934.
[In Hebrew, English summary pp. 1–2]

ESCOBAR, M.A.; SMITH, D.S.; PALMA, G.I. American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis (tegumentary): A diagnostic challenge. **Trop. Doctor**, 22(suppl.1): 69-78, 1992.

GANGNEUX, J-P.; SAUZET, S.; DONNARD, S.; MEYER, N.; CORNILLET, A.; PRATLONG, F.; *et al.* Recurrent American cutaneous leishmaniasis [letter]. **Emerg Infect Dis** [serial on the Internet]. 2007 Sep [date cited].

GITELZON, II. **Sov.Vest. Verner.Derm.** 1-34, 1932.

GONÇALVES, E.G.R.; REIS FILHO, S.A.; OLIVEIRA, E.G.; PAREIRA, A.L.N.; SILVA, A.R.; COSTA, J.M.L. Infecção bacteriana na leishmaniose cutânea: padrão bacteriano e sensibilidade a antibióticos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 42:219-221, 2009.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L. Leishmaniose Tegumentar Americana. **Rev Soc Bras Med Trop** 36:71-80, 2003.

HASHIGUCHI, Y.; *et al.* Leishmaniasis recidiva cutis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in subtropical Ecuador: isoenzymatic characterization. **Int J Dermatol**, 45, 116-120, 2006.

JONES, T.C.; JOHNSON JR, WD.; BARRETTO, A.C.; LAGO, E.; BADARO, R.; CERF, B.; REED, S.G.; NETTO, E.M.; TADA, M.S.; FRANCA, T.F.; WIESE, K.; GOLIGHTLY, L.; FIKRIG, E.; COSTA, J.M.L.; CUBA, C.C.; MARSDEN, P.D. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. **J Inf Dis** 156:73-83, 1987.

KOPF, M.; BAUMANN, H.; FREER, G.; FREUDENBERG, M.; LAMERS, M.; KISHIMOTO, T.; ZINKERNAGEL, R.; BLUETHMANN, H.; KÖHLER, G. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. **Nature** 24; 368(6469):339-342, 1994.

LAISON, R.; SHAW, J.J.; RIBEIRO, R.S.M.; SILVEIRA, F.T. Presente situação da leishmaniose visceral na Amazônia, com especial referencia a um novo surto da doença, ocorrido em Santarém, estado do Pará, Brasil. **Bol. Epid. FSESP**. 8pp, 1984.

LAINSON, R.; SHAW, J.J.; RYAN, L.; RIBEIRO, R.S.M.; SILVEIRA, F.T. Leishmaniasis in Brazil. XXI: Visceral leishmaniasis in the Amazon Region and further observations on the rôle of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiya, 1912) as the vector. Transactions of the **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene** 79:223–226, 1985.

LESSA, H.A.; MACHADO, P.; LIMA, F.; CRUZ, A.A.; BACELLAR, O.; GUERREIRO, J.; *et al.* Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. **Am J Trop Med Hyg** 65:87-89, 2001.

LIMA, J.B.P.; PEREIRA, T.R.; GROGL, M.; QUINTANA, M.; HOHOSKO, S. Detection of *Leishmania* from phlebotomine in a cutaneous leishmaniasis endemic area of Mato Grosso, Brasil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 92 (Supl. I):320, 1997.

MACHADO, P.R.; AMPUERO, J.; GUIMARÃES, L.H.; VILLAS BOAS, L.; ROCHA, A.T.; *et al.* Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: A Randomized and Controlled Trial. **PLoS Negl Trop Dis** 4(12), e912. doi:10.1371/journal.pntd.0000912, 2010.

MACHADO, P.R.L.; ARAÚJO, M.I.A.S.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E.M. Mecanismos de resposta imune as infecções. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, 79: 647-664, 2004.

MAGALHÃES, A.V.; MORAES, M.A.P.; RAICK, N.A.; LLANOS-CUENTA, E.A.; COSTA, J.M.L.; CUBA, C.C.; *et al.* Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania b. braziliensis*. Padrões histológicos e estudo evolutivo das lesões. **Rev Inst Med Trop São Paulo**. 28:253-262, 1986.

MANSON-BAHR, P.E. Variations in the clinical manifestations of leishmaniasis

caused by *L. tropica*. **J Trop Med Hyg.** 67:85-7, 1964

MARSDEN, P.D.; NONATA, R.R. Mucocutaneous leishmaniasis: a review of clinical aspects. **Rev Soc Bras Med Trop.** 9: 309-326, 1975

MARSDEN, P.D. Mucosal Leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). **Trans Roy Soc Trop Med Hyg** 80:859-876, 1986.

MARSDEN, P.D. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* *L(V)b* in Três Braços, Bahia–Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop** 27:93-101, 1994.

MARSDEN, P.D.; ORGE, M.V.A.; ORGE, M.L.G.; LESSA, H.Á.; *et al.* Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em Três Braços, Bahia. **Rev. Soc. Med. Trop.** 28:325-32, 1995.

MASCHKILEISSON, L.; NERADOV, L.; RAPOPORT, R. Étude Clinique et histologique de la leishmaniose cutanee boutonneuse (leishmaniose lupoides). **Ann. Dermat. Syph.** 6:229, 1935.

MARZOCHI, M.C.A.; COUTINHO, S.G.; SABROZA, P.C.; SOUZA, W.J.S. Reação de imunofluorescência indireta a intradermoreação para leishmaniose tegumentar Americana em moradores na área de Jacarepaguá (Rio de Janeiro). Estudo comparativo dos dados observados em 1974 e 1978. **Rev. Inst. Med.trop.** São Paulo. 22: 97-155, 1980.

MAUEL, J. Recent advances in the immunology of leishmanial infections (with particular references to the problem of vaccination). **Pon .Acad. Scient. Scr. Var.** 47:91-111, 1982.

MEDEIROS, A.C.R.; RODRIGUES, S.S.; ROSELINO, A.M.F. Comparison of the specificity of PCR and the histopathological detection of *Leishmania* for the diagnosis of American Cutaneous Leishmaniasis. **Braz J Med Biol Res** 35: 421-424,

2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE (SVS). Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília, 182p. 2007.

MORIEARTY, P.; BITTENCOURT, A.L.; PEREIRA, C.; TEIXEIRA, R.; BARRETO, C.; GUIMARÃES, N.A. Borderline cutaneous leishmaniasis. Clinical, immunological and histological differences from mucocutaneous leishmaniasis. **Rev Inst Med Trop**, São Paulo. 20:15-21, 1978.

MIYAJIMA, A. Molecular structure of the IL-3,GM-CSF and IL-5 receptors. **Int J Cell Cloning** 10: 126-134, 1992.

NETTO, E.M.; MARSDEN, P.D.; LLANOS-CUENTAS, E.A.; COSTA, J.M.L.; CUBA, C.C.; BARRETO, A.C.; BADARÓ, R.; JONSON, W.D.; JONES, T.C. Long-term follow-up of patients with *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection and treated with glucantime. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84: 367-370, 1990.

NICHOL, T.W.; BRYCESON, A.D.M. Cutaneous leishmaniasis in Wollega Province. **Ethiopian Medical Journal**, 5:35-42, 1966.

OKELO, G.B.A.; SANG, D.; BMATT, K.M. The treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis: report of two cases. **East Afr Med J** 68:67-68, 1991.

OLIVEIRA, S.S.; SILVA, S.S.B.; CORREIA, J.; SANTOS, J.F. Leishmaniose visceral em Feira de Santana: inquérito sorológico em cães e a relação entre a distribuição da positividade canina por localidade e os casos humanos. **Rev Bras An Clín**, 30:61-63, 1998.

OLIVEIRA, R.L.; BARBOSA, W.; MOREIRA, M.C.; SOUZA, M.; SOUZA, J.M.; RASSI, D.M.; GERAIS, B.B. Note on the classification of the *Leishmania* sp. responsible for cutaneous leishmaniasis in the East Central Region of Brazil. **Ann**

Trop Med Parasitol, 70(4): 389-99,1976.

OLIVEIRA, M.P. Leishmaniasis recidiva cutis. **An Bras Derm.** 52: 299-300,1977.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; MATTOS, M.S.; PEREZ, M.A.; DA-CRUZ, A.M.; FERNANDES, O.; MOREIRA, J.; *et al.* American tegumentary leishmaniasis (ATL) in Rio de Janeiro State, Brazil: main clinical and epidemiological characteristics. **Int J Derm** 39:506-514, 2000.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. The Leishmaniasis and Leishmania/HIV co-infections. Disponível em: <http://www.who.int/inf-em/fact116.html>. Acesso em 26 de Agosto de 2003.

PASSOS, V.M.A.; BARRETO, S.M.,; ROMANHA, A.J.; KRETTLI, A.U.; VOLPINI, A.C.; GONTIJO, C.M.F.; *et al.* Leishmaniose tegumentar na região metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1985-1995). **Rev Soc Bras Méd Trop** 34:5-12, 2001.

PESSÔA, S.B.- Classificação das leishmanioses e das espécies do gênero *Leishmania*. **Arq Hig São Paulo.** 26:41-50, 1961.

PETIT, J.H.S. Leishmaniasis Recidiva. **Br J Derm.** 74:127-132, 1962.

PREMOLI-DE-PERCOCO, G.; GONZALEZ, N.; ANEZ, N.; GUEVARA, P.; RAMIREZ, J.L. PCR detection of specific *Leishmania*-DNA in patients with periodontal disease. **Path** 94:28-31, 2002.

RIBEIRO, F.A.Q.; LOPES FILHO, O. Doenças ulcerogranulomatosas em Otorrinolaringologia. In: Lopes Filho O, Campos CAH. Tratado de otorrinolaringologia .1.ed., Rocca: São Paulo.71-75, 1994.

RIDDLEY, D.S.; MARSDEN, P.D.;CUBA, C.C.; *et al.* A histological classification of mucocutaneous leishmaniasis in Brazil and its clinical evolution. **Trans R Soc**

Trop Med Hyg, 74:508-514, 1980.

RODRIGUEZ, L.V.; UZQUIANO, F.C.; DESJEUX, P.; VALLE, S.W.C. Leishmaniose cutânea recidivante com alterações ósseas- relato de um caso. **An bras Dermatol** 63(1) 31-41, 1988.

SAGHER, F. **Brit. J.Dermat.**59,205,1945.

SAGHER, F. Leishmania vaccine test in leishmaniasis of the skin; **Arch Derm Syph.** 55:658-661, 1947.

SAGHER, F.; LIBAN, E.; ZUCKERMAN, A.; KOCSARD, E. **Internat. J. Leprosy**, 21:459-461, 1953.

SCHUBACH, A.; CUZZI-MAYA, T.; OLIVEIRA, A.V.; SARTORI, A, OLIVEIRA-NETO, M.P.; MATTOS, M.S.; *et al.* Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American Tegumentary Leishmaniasis patients. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 96:987-996, 2001.

SARAVIA, N.G.; MURRAY, H.W.;BERMAN, J.D.; DAVIES, C.R. Advances in leishmaniasis . **The Lancet**, 366: 1561-1577, 2005.

SILVEIRA, T. G. V.; TEODORO, U.; LONARDONI, M. V. C.; GUILHERME, A. L. F.; TOLEDO, M. J. O.; RAMOS, M.; ARRAES, S. M. A. A.; BERTOLIINI, D. A.; SPINOSA, R. P. & BARBOSA, O. C. Investigação epidemiológica da leishmaniose tegumentar em área endêmica no Estado do Paraná, sul do Brasil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 89:181-184, 1994.

SILVEIRA, F.T.; LAINSON, R.; CORBETT, C.E.P. Clinical and immunological spectrum of american cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazon Brazil – A Review. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 99:239-251, 2004.

Sokal, J.E. Measurement of Delayed Skin-Test Responses. **N Engl J Med** ; 293:501-502, 1975.

SPITHILL, T.W e GRUMONT, R.J. Identification of species, strains and clones of *Leishmania* by characterization of Kinetoplast DNA minicircles. **Mol Bioch Par** 12: 217-236, 1984.

STRICK, R.A. *et al.* Recurrent cutaneous leishmaniasis, **J Am Acad Dermatol**, 9, 437-443, 1983.

TALHARAI, S.; ARIAS, J.R.; CUNHA, M.G.S.; NAIFF, R.D.; NAIFF, M.F.; FREITAS, R.A.; *et al.* Leishmaniose no Estado do Amazonas. Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **An Bras Derm** 63: 433-438, 1998.

TURETZ, M.; MACHADO, P.R.L.; KO, A.; ALVES, F.; BITTENCOURT, A.; *et al.* Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. **J Infect Dis** 186: 1829–1834, 2002.

WEIGLE, K.A.; VALDERRAMA, L.; SANTRICH, C.; SARAVIA, N.G. Recurrence of Tegumentary Leishmaniasis, **The Lancet**, 7:9-11, 1985.

WEIGLE, K.A.; LABRADA, L.A.; LOZANO, C.; SANTRICH, C.; BARKER, D.C. PCR – based diagnosis of acute and chronic cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia)*. **J Clin Microb** 40:601-606, 2002.

WHO. World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Epidemiological analyses of retrospective cases of *Leishmania*/HIV co-infection. World Health Organization/LEISH/96.39.1996.

WHO. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. World Health Organization, 2000.

ZAJTCHUK, J.T.; CASLER, J.D.; NETTO, E.M.; MARSDEN, P.D.; *et al.* Mucosal leishmaniasis in Brazil. **The Laryngoscope** 99: 875-991, 1989.

Quadro 1: Características gerais da série de 43 pacientes com LRC estudados:

Nome	Sexo	Idade	Local Lesão	Tamanho Lesão	Procedência	Ano
Claudir Santos dos Santos	M	17	MMSS	5.8 x 3.5	Fazenda Torre – Município Laje	2008
Adeildes de Jesus Santos	F	21	MMSS	5.0 x 1.0 3.0 x 2.5	Serra do Rato - Município Mutuípe	2008
Maria das Graças P. dos Santos	F	40	MMSS	4.0x 2.0	Fazenda 7 Brejos – Município Jiquiriçá	2008
Antonio Argolo de Castro	M	37	Torax	4.5 x 3.5		2008
Marieta Santana Barreto	F	70	MMSS	2.0 x 2.0 1.0 x 0.5 0.5 x 0.5		2008
Janete Jesus da Conceição	F	25	Cabeça	0.5 x 0.5		2008
Edvaldo Pereira de Souza	M	23	MMII	0.5 x 0.6	Fazenda Canto Escuro - Município Mutuípe	2002
Manoel Regino Rodrigues Ribeiro	M	39	MMII	0.9 x 0.9	Fazenda Corte Peixoto – Município Jiquiriçá	2001
Valdomiro Jesus Cruz	M	44	Cabeça MMSS MMII	0.5 x 0,5 2.0 x 2.0	Fazenda Macuca – Município Jiquiriçá	2002
Jaildes Jesus dos Santos	F	24	MMII	1.5 x 2.0	Fazenda Macuca – Município Jiquiriçá	2002
Betânia Santos Silva	F	14	MMII	4.0 x 3.0	Fazenda Volta do Rio – Município Jiquiriçá	2002
Rosana Moreira Santos	F	15	MMSS	1.0 x 1.0	Fazenda Bom Jesus – Município de Jiquiriçá	2002-2003
Wilian Andrade de Jesus	M	7	MMSS	2.5 x 1.5	Faz. Bom Jesus – Município de Jiquiriçá	2002-2003
Luana Santos de Jesus	F	12	MMSS	1.0 x 1.0	Fazenda Bom Jesus – Município de Jiquiriçá	2003
Paulo de Jesus	M	42	MMII	11.0 x 3.0	Fazenda Andaraí – Município de Jiquiriçá	2003
Antonio de Jesus Paixão	M	38	Tórax	5.5 x 4.0	Fazenda Araçá – Município de Jiquiriçá	2009
Joselita Conceição Pereira	F	41	Cabeça	1.0 x1.0 0.5 x 0.5	Município de Laje	

Genivaldo Sena dos Santos	M	15	MMSS	3.0 x 2.5	Fazenda Cedro – Município Ubaíra	2008
			MMII	3.7 x 1.7		
				3.5 x 1.8		
				4.0 x 2.0		
				0.6 x 0.6		
Marinalva de Jesus Pereira	F	48	Cabeça	1.5x 2.0	Fazenda Boqueirão do Perema – Município Ubaíra	2005
Vangélio Oliveira Santos	M	20	MMSS	2.0 x 1.0	Fazenda Boqueirão – Município Jiquiriçá	2005
			Cabeça	4.0 x 2.0		
Silvério dos Santos	M	44	MMII	2.0 x 1.0	Fazenda Fojo – Município Mutuípe	
Vitor Santos Amaral	M	04	Face MMII	1.0 x 1.0 2.0 x 2.0	Fazenda Riacho Alegre – Município Laje	
Siene Oliveira Santos	F	17	Tronco	1.5 x 1.0	Fazenda Boqueirão – Município Jiquiriçá	2005
			MMSS	1.5 x 1.5		
				1.5 x 1.5		
Luzimara Jesus dos Santos	F	21	MMSS	3.0 x 3.5	Fazenda Araçá – Município Mutuípe	2004
Vitor Cintra Santana	M	04	Cabeça	0.5 x 0.5	Fazenda Araçá – Município Jiquiriçá	
Luiz Cláudio Nunes Castro	M	31	Cabeça	1.5 x 1.5	Fazenda Boqueirão – Município Jiquiriçá	
Marisa de Jesus Santos Silva	F	27	Cabeça	1.5 x 1.0	Fazenda Baixão do Ouro – Município Mutuípe	2004
Gilmar Ferreira Afé	M	22	MMSS	5.0 x 5.0	Fazenda Monte Alto – Município Jiquiriçá	
Justina S. Santiago	F	29	MMSS	3.0 x 2.0	Fazenda Boqueirão – Município Jiquiriçá	
Osmar França Santos	M	09	Cabeça	3.0 X 3.0	Fazenda Bom Jesus – Município Jiquiriçá	
Nayara de Jesus Santos	F	11	Cabeça	1.5 X 1.5	Fazenda Barras Pindoba – Município Mutuípe	
Renato Lisboa Ferreira	M	25	Tórax	2.5 X 2.0	Fazenda Patioba/Cedro – Município Ubaíra	
Adreile Santos Costas	F	08	Cabeça	2.0 X 1.5 4.0 X 3.5	Fazenda Sobradinho – Município Ubaíra	
Fernado dos Reis Santos	M	37	Cabeça	2.0 X 1.0	Fazenda Cariri – Laje	
Edina da Silva Bispo	F	22	Tórax	0.5 X 0.8	Fazenda Cedro – Município Ubaíra	
Ronival Santos Barreto	M	22	MMSS	1.5 X 1.5	Fazenda - Município Laje	2007
Luiz Galvão Santos	M	30	Cabeça	1.5 X 1.5	Fazenda Macuca – Município Jiquiriçá	

Micaele Santos Barros	F	08	Cabeça	1.5 X 1.5	Fazenda Bom Jesus – Município Jiquiriçá	
Vinícios dos Santos Mota	M	6	Cabeça	5.0 X 3.0	Fazenda Serra do Rato – Município de Jiquiriçá	2008
Sergio Reis Nunes Galiza	M	36	Cabeça	4.0 X 3.0	Fazenda Capim de Bino – Município de Jiquiriçá	2007
Deodoro Marinho Vieira	M	54			Salvador	
Grimaldo da Conceição	M	?				2009
Aila dos Santos	F	11	MMSS		Laje	2009
Jaqueline da Silva Guimarães	F	20				2009

Quadro 2: Resumo geral dos dados demográficos, aspectos epidemiológicos, tratamento dos pacientes com LRC estudados.

Nome	Sexo	Idade	Localização (Lesões)	Número (Lesões)	Medicações Utilizadas	Tempo Tratamento
GSS	Fem	26	MMSS	02	Azitromicina; Glucantime Pentoxifilina	05 meses
MJSS	Fem	12	Cabeça	01	Glucantime; Azitromicina	16 meses
EPSS	Mas	17	MMII	01	Glucantime	07 meses
RSB	Mas	21	MMSS	01	Glucantime; Azitromicina	08 meses
VJC	Mas	38	Cabeça, MMSS, MMII	11	Glucantime;	10 meses
SOS	Mas	14	MMSS Tronco	03	Glucantime; Pentoxifilina Azitromicina	09 meses
GC	Mas	35	MMII	01	Glucantime; Pentoxifilina	03 meses
VOS	Mas	23	Tronco MMSS	02	Glucantime; Pentamidina Azitromicina	08 meses
LJS	Fem	23	MMSS	01	Glucantime; Pentoxifilina Azitromicina	23 meses
MRR	Mas	32	MMII	01	Glucantime; Pentamidina Azitromicina	22 meses
CSS	Mas	17	MMSS	01	Glucantime; Pentoxifilina	03 meses
AJS	Fem	19	MMSS	02	Glucantime; Pentoxifilina	02 meses
PJ	Mas	37	MMII	01	Glucantime; Pentoxifilina	12 meses
BSS	Fem	09	MMII	02	Glucantime; Azitromicina	10 meses

ASB	Fem	11	MMSS	01	Glucantime; Pentoxifilina	07 meses
JSG	Fem	20	MMSS	01	Glucantime; Pentoxifilina Azitromicina	04 meses
AAC	Mas	37	Tórax	01	Glucantime; Pentoxifilina Pentamidina Azitromicina; Anfotericina B	13 meses (em tratamento)
COS	Fem	23	MMSS	01	Azitromicina; Glucantime	12 meses (em tratamento)
VSM	Mas	06	Cabeça (Face)	01	Glucantime; Azitromicina Imiquimode	12 meses
MGP	Fem	38	MMSS	01	Glucantime; Azitromicina	24 meses
JJS	Fem	18	MMII	01	Glucantime	12 meses
AJP	Mas	38	Tórax	01	Azitromicina; Glucantime	12 meses (em tratamento)
SNN	Mas	35	Cabeça	01	Azitromicina; Glucantime	09 meses
GSS	Mas	15	MMSS MMII	05	Glucantime; Azitromicina	12 meses
MJF	Fem	45	Cabeça	01	Glucantime; Pentamidina Azitromicina	09 meses

Quadro 3: Resumo de algumas variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com LRC do estudo.

Nome	Tamanho Lesão	Resultado IDR	Antecedentes LT em Familiares	Lesão Mucosa	Sorologia
GSS	1 x 0,5 cm	+	Não	Não	Não
MJSS	1,5 x 1 cm	+	Não	Não	Não
EPSS	0,5 x 0,6 cm	+	Não	Não	Não
RSB	1,5 x 1,5 cm	+	Sim	Não	Não
VJC	2 x 2 cm*	+	Não	Não	Não
SOS	1,5 x 1,5 cm	Não fez leitura	Sim	Não	Não
GC	(Não mensurado)	+	Não	Não	Não
VOS	4 x 2 cm	Não fez leitura	Sim	Não	Não
LJS	2 x 1cm 3 x 3,5 cm	Não	Não	Não	Não
MRR	0,9 x 0,9 cm	+	Sim	Sim	Positiva
CSS	5,5 x 3,5 cm	Não	Sim	Não	Não
AJS	5 x 1 cm	+	Sim	Não	Não
PJ	3 x 2,5 11x 3 cm	+	Sim	Não	Não
BSS	4 x 3 cm	Não	Sim	Não	Não
ASB	2 x 2 cm	+	Não	Não	Não
JSG	2,1 x 1,7 cm	+	Não	Não	Não
AAC	4,5 x 3,5 cm	+	Não	Não	Não
COS	1 x 1,5 cm	+	Sim	Não	Não
VSM	4 x 2 cm	Não	Não	Não	Positiva
MGPS	1 x 1,5 cm	+	Sim	Não	Não
JJS	1,5 x 2,0 cm	+	Sim	Não	Não
AJP	5,5 x 4,0 cm	+	Sim	Não	Não
SNNG	4 x 3 cm	+	Não	Não	Não
GSS	4 x 2 cm**	+	Sim	Não	Não
MJF	2 x 1,5 cm	+	Sim	Não	Não

*Total de 11 lesões: apenas a maior está referida.** Total de 05 lesões: apenas a maior está referida.

**PROGRAMA DE CONTROLE DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR****LT Jiquiriçá****FICHA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA**

DATA DE PREENCHIMENTO: ___/___/___

Nº DE REGISTRO: _____

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Apelido: _____

Nome da Mãe _____ Apelido: _____

Data Nascimento: ___/___/___ Sexo: ____ Cor: _____ Ocupação: _____ Peso: _____

Local de Nascimento: _____

Residência atual: _____ Ponto Referencia: _____

2. ANTECEDENTES MÉDICOS

Já teve LT (1) Sim (2) Não (9) NSI

Foi tratado (1) Sim (2) Não (9) NSI

Natureza do ttº (1) Tópico (2) Sistêmico (9) NSI

Droga Usada: _____ Dose: _____

Ano de ttº: _____ Onde foi tratado: _____ Curou (1) Sim (2) Não

3. ANTECEDENTES FAMILIARES

Número de familiares em casa (Excluir paciente): _____

Número de familiares que tiveram LT: _____

Nome: _____ Idade: _____

Ano da doença: _____ Localidade: _____

Grau de parentesco com o caso index: _____

Nome: _____ Idade: _____

Ano da doença: _____ Local: _____

4. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Localização do domicílio: (1) área urbana (2) área rural (3) Peri-urbana (9) NSI

Quantas pessoas residem no domicílio: _____ N^o de cômodos: _____

Instalações sanitárias: (1) Sim (2) Não (9) NSI

Caso sim:

(1) Dentro domicílio	(2) Fora do domicílio	(3) Fora domicílio/ comum vários domicílios	(9) NSI
----------------------	-----------------------	---	---------

Cria animais no quintal	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
-------------------------	---------	---------	---------

Caso sim, qual (is):

Galinha	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
---------	---------	---------	---------

Cavalo	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
--------	---------	---------	---------

Porcos	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
--------	---------	---------	---------

Cabras	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
--------	---------	---------	---------

5. HISTÓRIA CLÍNICA

6. EXAME FÍSICO

a) Presença de Linfonomegalia: (1) Sim (2) Não

Caso sim, localização: (1) EpitrocLEAR (2) Tibial posterior (3) Axilar (4) Crural (5) Cervical
(6) Suboccipital (7) Submandibular (8) Inguinal (9) Outros

Tamanho do gânglio (cm) _____

b) Lesão de Pele: (1) Sim (2) Não

Nº total de lesão(ões): _____ Localização(ões): *marcar na figura abaixo*

Nº lesão(ões) ulceradas: _____ Tamanho (cm): *marcar na figura abaixo*

Duração: _____ (meses)

Característica(s): (1) úmida (2) vegetante (3) mínima (4) seca (5) disseminada (6) verrucoíde (7) outras

Nº de lesão(ões) não ulcerada(s): _____ Duração: _____ (meses)

Localização(ões): _____ Tamanho (cm): _____

Cicatriz antiga: (1) Sim (2) Não (9) NSI Nº total: _____ Duração _____ (meses)

Localização(ões): _____ Tamanho (cm): _____

c) Lesão Mucosa: (1) Sim (2) Não

Formas:

(1) tardia (2) primária (3) indeterminada (4) contígua (5) concomitante (6) Outras

c1) Mucosa Nasal Ativa: (1) Sim (2) Não

Queixas nasais: (1) Dor (2) Secreção (3) Sangramento (4) Crostas (5) Ferimento (6) Deformidade (7) Outras

Tipo de lesão: (1) Infiltração (2) Ulceração (3) Erosão (4) Hiperemia (5) Edema

Localização (*marcar na figura abaixo*): (1) Septo anterior (2) Cabeça de concha inferior (3) Outras

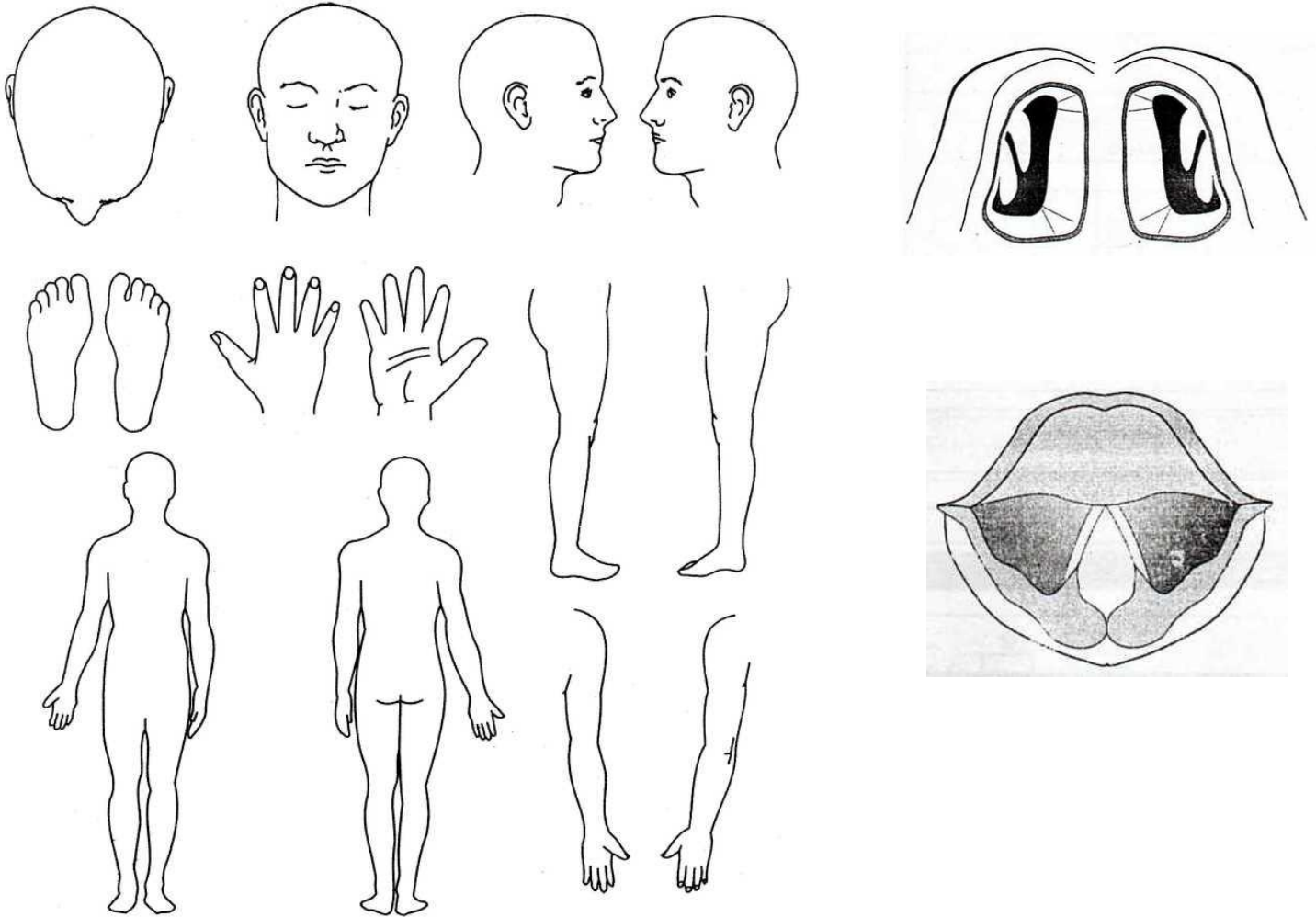
c2) Lesão Mucosa Cicatricial: (1) Sim (2) Não

Tipo: (1) Cicatriz atrófica (2) Retração cicatricial (3) Perfuração (4) Destruição parcial (5) Destruição total

Localização (*marcar na figura abaixo*): (1) Septo anterior (2) Cabeça da concha inferior (3) Outras

c3) Lesão em Mucosa Bucal: (1) Sim (2) Não

LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES



7. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

a) EXAMES IMUNOLÓGICOS

IDRM		SOROLOGIA: ANO(S)			
Data	Leitura	I.F.I/Data	Título	ELISA/Data	N. Absorbância

b) BIÓPSIA: (1) Sim (2) Não

Lauda Anexo: (1) Sim (2) Não

c) FOTO: (1) Sim (2) Não

10. EVOLUÇÃO CLÍNICA

a) 1ª Revisão em: _____ (Dia 10 do tratamento)

Avaliação:

(1) Cicatrização Total/ Cura Clínica (2) Cicatrização Parcial/Melhora (3) Úlcera Ativa: _____ cm

(4) Edema (5) Eritema (6) Infiltração (7) Descamação

(8) Novas lesões de pele (9) Novas Lesões Mucosas

Conduta:

(1) Expectante (2) Alta ambulatorial (3) Novo tratamento com _____ doses de Sb⁺⁵

Observações:

8. TRATAMENTO

Terapêutica atual: _____

Droga Empregada: _____ Dosagem Diária: _____

Data Início: _____ Data Término: _____

9. EFEITOS COLATERAIS

EFEITOS ADVERSOS	DIAS DE TRATAMENTO				
	Dia 10	Dia 20	Dia 30	Dia 40	1 mês pós-tto
ARTRALGIA					
MIALGIA					
DOR ABDOMINAL					
ANOREXIA					
NAUSEAS					
VÔMITOS					
PALPITAÇÕES					
FEBRE					
OUTROS					

Observações:

c) 3ª Revisão em: _____ **(1 mês pós-tratamento)**

Avaliação:

- (1) Cicatrização Total/ Cura Clínica (2) Cicatrização Parcial/Melhora (3) Úlcera Ativa: __cm
 (4) Edema (5) Eritema (6) Infiltração (7) Descamação
 (8) Novas lesões de pele (9) Novas Lesões Mucosas

Conduta:

- (1) Expectante (2) Alta ambulatorial (3) Novo tratamento com _____ doses de Sb⁺⁵

Observações:

d) 4ª Revisão em: _____ **(2º mês pós- tratamento)**

Avaliação:

- (1) Cicatrização Total/ Cura Clínica (2) Cicatrização Parcial/Melhora (3) Úlcera Ativa: _____cm
 (4) Edema (5) Eritema (6) Infiltração (7) Descamação
 (8) Novas lesões de pele (9) Novas Lesões Mucosas

Conduta:

- (1) Expectante (2) Alta ambulatorial (3) Novo tratamento com _____ doses de Sb⁺⁵

Observações: _____

e) 5ª Revisão em: _____ **(3º mês pós- tratamento)**

Avaliação:

- (1) Cicatrização Total/ Cura Clínica (2) Cicatrização Parcial/Melhora (3) Úlcera Ativa: _____cm
 (4) Edema (5) Eritema (6) Infiltração (7) Descamação
 (8) Novas lesões de pele (9) Novas Lesões Mucosas

Conduta:

- (1) Expectante (2) Alta ambulatorial (3) Novo tratamento com _____ doses de Sb⁺⁵

Observações:**11. COMENTÁRIOS**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Aspecto Clínico-evolutivo e Anatomopatológico da Leishmaniose Recidiva Cútis (LRC) em pacientes procedentes da região do Vale do Jiquiriçá, Bahia

Instituição: Laboratório de Imunoparasitologia (LIP), Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ; Rua Valdemar Falcão, 121 Brotas CEP 40295-001

Pesquisador responsável: Dr. Jackson Costa

Contato: 71-3176-2351

Como voluntário o Sr (a) está sendo solicitado a participar de um estudo patrocinado pelo Laboratório de Imunologia Pública (LIP) com o objetivo de avaliar a apresentação clínica, histológica e terapêutica da Leishmaniose Recidiva Cútis (LRC). A LRC é considerada uma apresentação rara da leishmaniose tegumentar, existindo uma grande quantidade de casos no Vale do Jiquiriçá. O estudo do comportamento desta patologia pode contribuir para o entendimento do seu surgimento e da melhor terapêutica a ser utilizada.

Se concordar em participar deste estudo, serão solicitadas algumas informações a respeito de sua saúde, sobre as medicações que está utilizando, será fotografado e terá sua lesão de pele biopsiada.

Nós utilizaremos a pele para estudar os aspectos histológicos dessa doença.

A participação do Sr (a) neste estudo não trará benefícios diretos ao seu problema. Entretanto, o conhecimento obtido a partir destes testes poderá contribuir para um melhor conhecimento sobre a LRC, e poderá ajudar a encontrar tratamentos mais adequados para esta enfermidade.

O (a) Sr (a) poderá recusar-se a participar do estudo agora, ou em qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer constrangimento ou penalidade da Instituição que está realizando este estudo.

A sua identidade será preservada e nenhum resultado obtido com esta pesquisa conterá o seu nome.

O pesquisador responsável por este projeto está a disposição para esclarecer qualquer dúvida ou questão que o Sr (a) tenha em relação a este estudo.

Se concordar em participar, por favor, assine abaixo.

Declaro que li este consentimento e que de livre e espontânea vontade, concordei em participar desta pesquisa.

Nome: _____

Assinatura: _____



Polegar Direito

Salvador, _____, de _____, de _____.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

1-Trabalho de Pôster

Título: Cromoblastomicose na Região Sudoeste do Estado da Bahia: Aspectos Epidemiológicos

Autora: Lorena Marçal da Silva

Co-autores: Franklin Oliveira Leão Carneiro, Eduardo Lisboa Fernandes, Eliana G. Nascimento, Márcia Bento, Luis A. R. Freitas e Jackson Mauricio Lopes Costa

Evento: XXVII Jornada Norte-Nordeste de Dermatologia / XVI Jornada Baiana de Dermatologia (05 a 07 de dezembro de 2008 - Sauípe - Bahia)

2-Trabalho de Pôster

Título: Leishmaniose Cutânea Tipo Recidiva Cutis: Análise da Prevalência dos Casos em Jiquiriçá, Bahia

Autora: Lorena Marçal da Silva

Co-autores: Jackson Mauricio Lopes Costa, Franklin Oliveira Leão Carneiro, Eduardo Lisboa Fernandes.

Evento: XXVII Jornada Norte-Nordeste de Dermatologia / XVI Jornada Baiana de Dermatologia (05 a 07 de dezembro de 2008 - Sauípe - Bahia)

3-Trabalho de Pôster

Título: Granloma Anular Disseminado- relato de caso

Autora: Lorena Marçal da Silva

Co-autores: Érica Curvelo Dantas Senna, Carla Freitas, Jussamara Brito

Evento: XXVII Jornada Norte-Nordeste de Dermatologia / XVI Jornada Baiana de Dermatologia (05 a 07 de dezembro de 2008 - Sauípe - Bahia)

4- Trabalho de Pôster

Título: Avaliação da eficácia da combinação tópica de peróxido de benzoíla 5% e clindamicina 1% para o tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado

Autores: Lorena Marçal da Silva, Olga Laura Sena Almeida, Jussamara Brito Santos

Evento: 64º Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009.

5-Artigo Publicado

Título: Avaliação da eficácia da combinação tópica de peróxido de benzoíla 5% e clindamicina 1% para o tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado.

Autores: Jussamara BS, Olga LSA, Lorena MS, Enio RMB.

Revista: An Bras Dermatol, 86(1), 50-4, 2011.

6-Artigo Publicado

Título: Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da Leishmaniose Tegumentar no Brasil.

Autores: Jackson M.L. Costa, Cristina R. Saldanha, Diego Nascimento, Gilmar Sampaio, Franklin Carneiro, Eduardo Lisboa, Lorena M. Silva, Eliane G. Nascimeto, Aldina Barral.

Revista: Gaz .Méd. Bahia 2009;79(Supl.3):70-83.