

ATLAS DE

# Leishmaniose Tegumentar Americana

DIAGNÓSTICOS CLÍNICO E DIFERENCIAL



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Vigilância Epidemiológica

ATLAS DE

**Leishmaniose Tegumentar Americana**  
**DIAGNÓSTICOS CLÍNICO E DIFERENCIAL**

Série A. Normas e Manuais Técnicos



Brasília – DF  
2006

© 2005 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada na íntegra na Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde poder ser acessado na página: <http://www.saude.gov.br/editora>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1.ª edição – 2006 – 8.000 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Vigilância Epidemiológica

Setor Hoteleiro Sul, quadra 6, conj. A

Bloco C, 7.º andar, salas 714/727

CEP: 70070-040, Brasília – DF

Tels.: (61) 2107-4435

Fax: (61) 2107-4436

E-mail: [svs@saude.gov.br](mailto:svs@saude.gov.br)

Home page: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)

Impresso no Brasil/*Printed in Brazil*

#### Ficha Catalográfica

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.

Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

136 p.: il. color. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 85-334-0949-4

1. Leishmaniose cutânea. 2. Leishmaniose. 3. Doenças infecciosas. I. Título. II. Série.

NLM WR 350

---

Catálogo na fonte – Editora MS – OS 2006/0013

*Títulos para indexação:*

Em inglês: Atlas of American Integumentary Leishmaniasis. Clinical and Differential Diagnoses

Em espanhol: Atlas de Leishmaniasis Tegumentaria Americana. Diagnósticos Clínico y Diferencial

EDITORA MS

Documentação e Informação

SIA, trecho 4, lotes 540/610

CEP: 71200-040, Brasília – DF

Tels.: (61) 3233-1774/2020; Fax: (61) 3233-9558

E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)

Home page: <http://www.saude.gov.br>

*Equipe Editorial:*

Normalização: Andréa Campos e Gabriela Leitão

Revisão: Claudia Profeta e Viviane Medeiros

Editoração: Leandro Araújo

# Sumário

Apresentação . . . . .	5
1 Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) . . . . .	7
1.1 Histórico . . . . .	9
1.2 Epidemiologia . . . . .	11
1.3 Imunopatogênese . . . . .	16
1.4 Evolução clínica . . . . .	23
1.5 Classificação clínica . . . . .	25
1.6 Diagnóstico laboratorial . . . . .	26
1.7 Tratamento . . . . .	27
1.7.1 Efeitos adversos e toxicidade do antimoniato N-metil-glucamina . . . . .	28
1.7.2 Contra-indicações do antimoniato N-metil-glucamina . . . . .	29
1.7.3 Critérios de cura . . . . .	29
1.7.4 Situações que podem ser observadas . . . . .	29
1.8 Vigilância epidemiológica e controle . . . . .	30
1.8.1 Objetivos . . . . .	30
1.8.2 Definição de caso . . . . .	30
1.8.3 Notificação e investigação . . . . .	31
1.8.4 Classificação de casos . . . . .	31
1.8.5 Evolução do caso . . . . .	31
1.8.6 Controle . . . . .	31
2 Forma Cutânea . . . . .	33
2.1 Classificação clínica . . . . .	35
2.1.1 Forma cutânea localizada . . . . .	35
2.1.2 Forma cutânea disseminada . . . . .	36
2.1.3 Forma recidiva cútis . . . . .	36
2.1.4 Forma cutânea difusa . . . . .	37
2.2 Aspectos clínicos e diagnóstico diferencial . . . . .	38
2.3 Diagnóstico laboratorial . . . . .	50
2.3.1 Reação exsudativa celular (REC) . . . . .	53
2.3.2 Reação exsudativa e necrótica (REN) . . . . .	53
2.3.3 Reação exsudativa e necrótico-granulomatosa (RENG) . . . . .	54
2.3.4 Reação exsudativa e granulomatosa (REG) . . . . .	54
2.3.5 Reação exsudativa e sarcoidiforme (RES) . . . . .	55



2.3.6 Reação exsudativa e tuberculóide (RET)	55
2.4 Tratamento	55
3 Forma Cutânea Difusa	57
3.1 Aspectos epidemiológicos	59
3.2 Aspectos clínicos e diagnóstico diferencial	61
3.3 Diagnóstico laboratorial	69
3.4 Tratamento	70
4 Forma Mucosa	73
4.1 Classificação clínica	75
4.1.1 Forma mucosa tardia	77
4.1.2 Forma mucosa indeterminada	78
4.1.3 Forma mucosa concomitante	79
4.1.4 Forma mucosa contígua	80
4.1.5 Forma mucosa primária	81
4.2 Aspectos clínicos e diagnóstico diferencial	83
4.3 Diagnóstico laboratorial	87
4.4 Diagnóstico endoscópico por fibra óptica de lesões mucosas recentes	88
4.5 Tratamento	90
5 Associação da Leishmaniose Tegumentar Americana a Outras Doenças	93
5.1 Aspectos clínicos da co-infecção Leishmania/HIV	95
5.2 Diagnóstico laboratorial	97
5.3 Tratamento	98
5.4 Recidivas	99
Referências Bibliográficas	101
Centros de Referência para Diagnóstico e Tratamento da LTA	121
Equipe Técnica	133

# Apresentação

Com este lançamento, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde apresenta aos profissionais de saúde o *Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana: diagnósticos clínico e diferencial*, visando a municiá-los de mais um instrumento de apoio nas ações de diagnóstico e de tratamento desse agravo.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa caracterizada pelo comprometimento cutâneo, mucoso e, em raras situações, linfonodal. Como características peculiares, apresenta grande diversidade de aspectos clínico-morfológicos, o que, conforme o quadro das lesões, origina diferentes classificações, fato esse que dificulta sobremaneira a confirmação do diagnóstico nos serviços de saúde, pois inúmeras lesões cutâneas podem simular outras enfermidades que fazem diagnóstico diferencial e vice-versa.

Apesar da implementação do diagnóstico laboratorial da leishmaniose tegumentar na rede de laboratórios de saúde pública e do aumento de casos confirmados laboratorialmente nos últimos três anos, em 22% do total de casos de leishmaniose tegumentar americana notificados (22.051) o critério de confirmação foi apenas clínico. Ante tal realidade, espera-se que o uso deste material possa contribuir significativamente no diagnóstico e no tratamento precoce dessa endemia e na elucidação diagnóstica de outros agravos, bem como auxiliar nos processos de formação e de capacitação de recursos humanos.

*Jarbas Barbosa da Silva Jr.*  
Secretário de Vigilância em Saúde



# 1

## **Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)**



Por leishmaniose tegumentar, entende-se um conjunto de enfermidades causadas por várias espécies de protozoários digenéticos da ordem Kinetoplastida, da família *Trypanosomatidae*, do gênero *Leishmania*, que acometem a pele e/ou mucosas do homem, e de diferentes espécies de animais silvestres e domésticos das regiões tropicais e subtropicais do Velho e Novo Mundo. Nas Américas, são transmitidas entre os animais e o homem pela picada das fêmeas de diversas espécies de flebótomos (Diptera, *Psychodidae*, *Phlebotominae*) dos gêneros *Lutzomyia* e *Psychodopygus*. A infecção caracteriza-se pelo parasitismo das células do sistema fagocítico mononuclear (SFM) da derme e das mucosas do hospedeiro vertebrado (monócitos, histiócitos e macrófagos).

## 1.1 Histórico

A leishmaniose tegumentar (LT) já era conhecida como um grupo de doenças dermatológicas semelhantes entre si, e sua apresentação clínica era associada a lesões cutâneas, geralmente ulcerosas e, por vezes, com comprometimento da mucosa oronasal (PESSÔA; BARRETTO, 1948).

No Brasil, Moreira (1895) identificou pela primeira vez a existência do botão endêmico dos países quentes, chamado “botão da Bahia” ou “botão de Biskra”. Em 1908, houve uma epidemia em Bauru/SP, quando Lindemberg e Carini & Paranhos (1909) correlacionaram a “úlceras de Bauru” com o “botão do Oriente” e o seu agente causal com *Leishmania tropica*. Carini (1911) e Splendore (1912) fizeram observações pioneiras de lesões mucosas confirmadas por demonstração de leishmânias. Vianna (1911) considerou que havia diferenças morfológicas entre a *Leishmania tropica* e o agente etiológico da leishmaniose cutânea (LC) e a chamou de *Leishmania braziliensis*. Posteriormente, Rabello (1923a, 1923b) criou o termo leishmaniose tegumentar americana (LTA), denominação que abrange tanto a forma cutânea como a forma mucosa da doença.

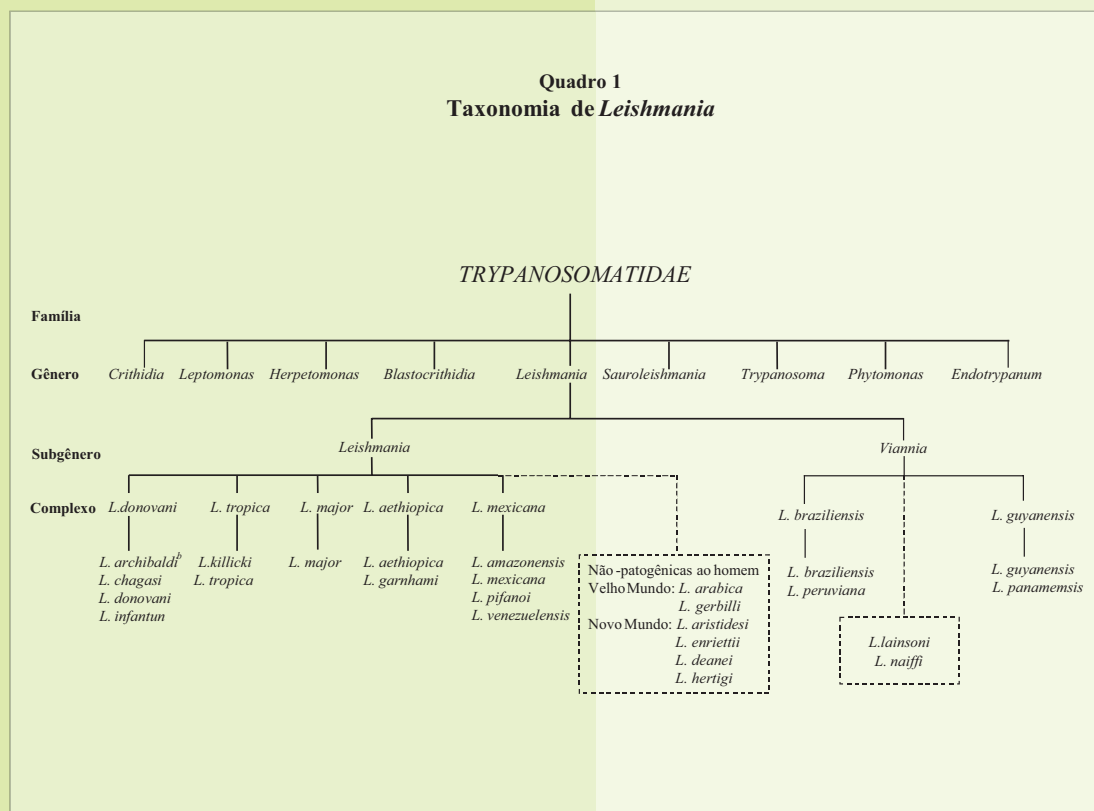
Vianna (1912, 1914) e D’Utra e Silva (1915) introduziram o uso do tártaro emético, antimonial trivalente, na terapêutica da LTA. Os antimoniais pentavalentes só foram sintetizados a partir da década de 20 (BRAMACHARI, 1920), permanecendo como a droga de eleição para o tratamento das leishmanioses.

Aragão (1922, 1927), estudando um surto ocorrido no bairro de Laranjeiras, no Rio de Janeiro, demonstrou o papel da *Lutzomyia intermedia* na transmissão de *Leishmania braziliensis*. Na década de 20, Montenegro (1926) utilizou a intradermoreação no diagnóstico imunológico da LT. Desde então, esse teste cutâneo vem sendo largamente utilizado em todo o mundo no diagnóstico e em inquéritos de prevalên-

cia nas diversas áreas endêmicas. Das décadas de 20 a 40, importantes estudos clínicos e epidemiológicos foram levados a termo, sedimentando e acumulando conhecimentos sobre a doença (PESSÔA; BARRETTO, 1948).

A partir da década de 70, foi dado um novo impulso ao conhecimento da leishmaniose tegumentar americana (LTA) na Região Amazônica, quando Lainson & Shaw (1972), com base em critérios clínicos, epidemiológicos e biológicos, propuseram uma nova classificação das leishmânias do Novo Mundo, dividindo-as em dois grandes grupos: o complexo *Leishmania mexicana* e o *Leishmania braziliensis*.

A partir de 1974, com a ocorrência de um surto periurbano de LTA no Rio de Janeiro, Marzochi (1980) e Sabroza et al. (1981) chamaram a atenção para a importância da transmissão peridomiciliar da LTA fora da Região Amazônica. Em 1987, Lainson & Shaw propuseram uma nova classificação das leishmânias, com adoção dos subgêneros *Leishmania* (SAF'IANOVA, 1982) e *Viannia* (LAINSON; SHAW, 1997), elevando, ao nível de espécie, leishmânias outrora classificadas como subespécies (quadro 1).

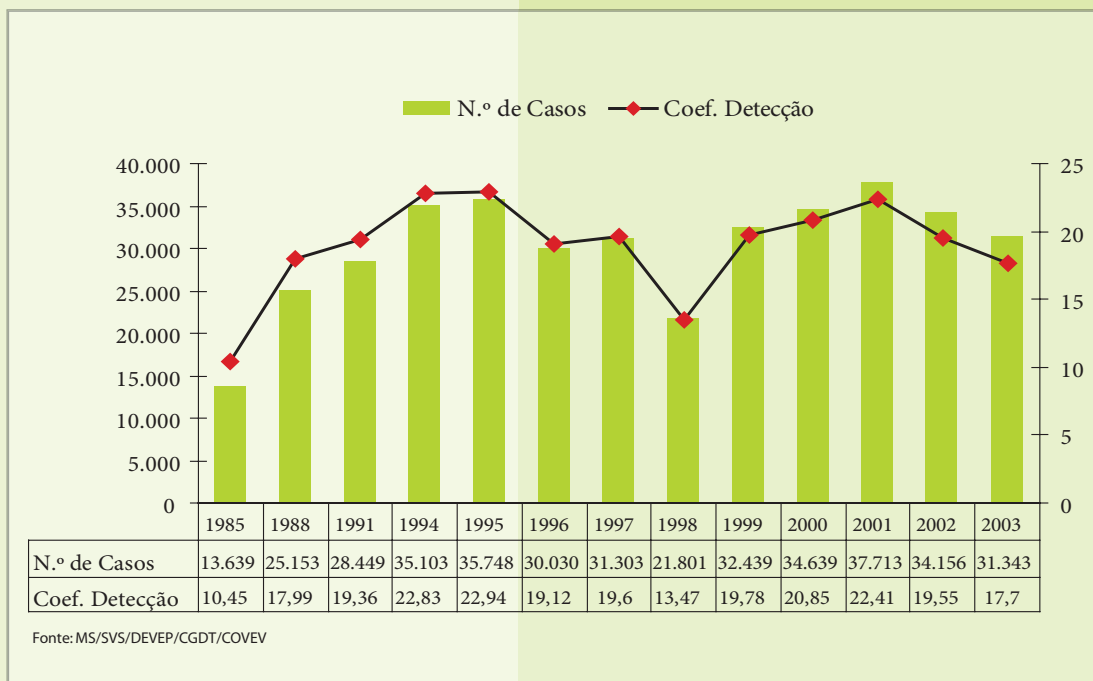


## 1.2 Epidemiologia

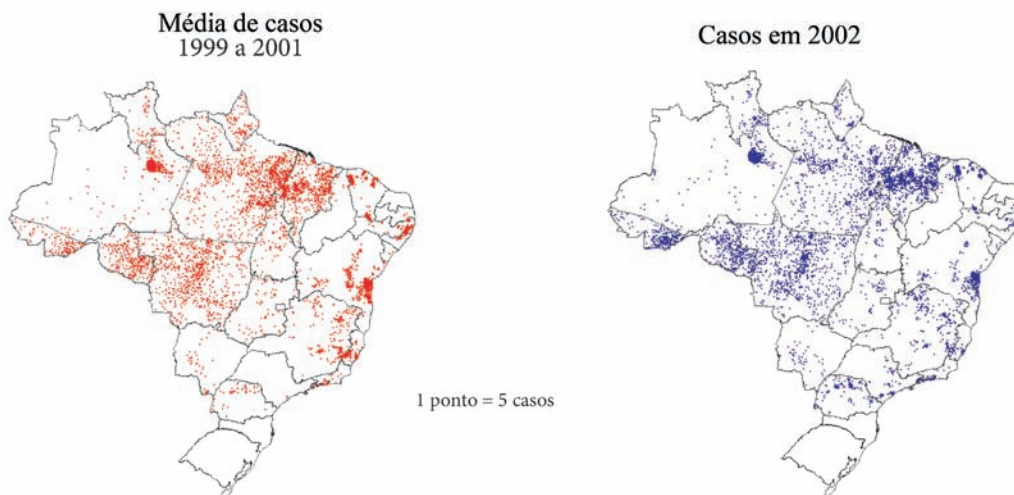
A LTA tem sido descrita em quase todos os países americanos, do sul dos Estados Unidos ao norte da Argentina, com exceção do Uruguai e do Chile (LAINSON, 1983; SHAW et al, 1976). No Brasil, a doença apresenta ampla distribuição por todas as regiões geográficas (FURTADO; VIEIRA, 1982; SAMPAIO et al., 1980). Ao analisar-se a evolução da LTA, observa-se uma expansão geográfica no início da década de 80, quando foram registrados casos em 19 unidades federadas e, em 2003, todos os estados registraram autoctonia.

A partir da década de 90, o Ministério da Saúde notificou uma média anual de 32 mil novos casos de LTA. Analisando-se os dados pertinentes em 2003, verificou-se a seguinte situação: a Região Norte notificou aproximadamente 45% dos casos, predominando os estados do Pará, Amazonas e Rondônia; a Região Nordeste, 26% dos casos, principalmente no Maranhão, Bahia e Ceará; a Região Centro-Oeste, 15% dos casos, com maior frequência em Mato Grosso; a Região Sudeste, 11% dos casos, predominantemente em Minas Gerais; e a Região Sul, 3,0%, destacando-se o Paraná (figuras 1, 2 e 3).

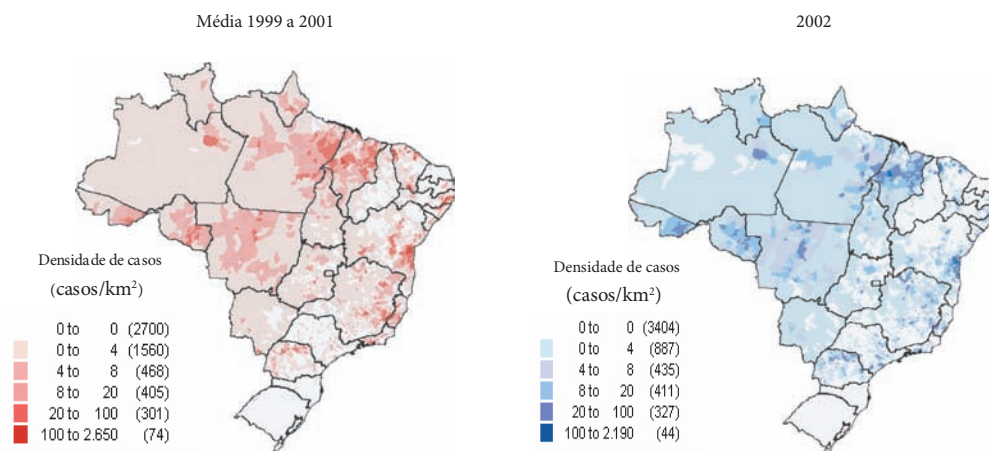
**Figura 1.** Número de casos e coeficientes anuais de detecção de casos autóctones de LTA Brasil – 1985 a 2003





**Figura 2.** Casos de LTA por município. Brasil, 1999 a 2002

Fonte: MS/SVS/Devep/CGDT/Covev  
Fiocruz/Ensp/Desp.

**Figura 3.** Densidade de casos de LTA. Brasil, 1999-2002

Fonte: MS/SVS/Devep/CGDT/Covev  
Fiocruz/Ensp/Desp.

Na realidade, a real prevalência das diferentes leishmanioses no continente americano é difícil de ser estabelecida, em vista das subnotificações, diagnósticos incorretos, afecções inaparentes, variações de resposta do hospedeiro e multiplicidade de agentes etiológicos envolvidos (MARZOCHI, 1992).

No Novo Mundo, são atualmente reconhecidas onze espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies descritas, até o momento, somente em animais (quadros 2 e 3).

**Quadro 2.** Principais espécies de *Leishmania* dermatrópicas do continente americano causadoras de comprometimento humano

<b>Subgênero <i>Viannia</i> (Lainson &amp; Shaw, 1972)</b>	<b>Acometimento clínico no homem</b>	<b>Distribuição geográfica</b>
<i>Leishmania (V.) braziliensis</i> (Vianna, 1911)	Lesões cutâneas e mucosas	Da América Central ao norte da Argentina
<i>Leishmania (V.) peruviana</i> (Velez, 1913)	Predominantemente lesões cutâneas	Vales elevados interandinos e encosta oeste dos Andes
<i>Leishmania (V.) guyanensis</i> (Floch, 1954)	Predominantemente lesões cutâneas	Calha norte da Bacia Amazônica, Guianas e países do noroeste sul-americano
<i>Leishmania (V.) panamensis</i> (Lainson & Shaw, 1972)	Predominantemente lesões cutâneas	América Central e costa pacífica da América do Sul
<i>Leishmania (V.) lainsoni</i> (Silveira <i>et al.</i> , 1987)	Rara ocorrência, provocando lesões cutâneas	Norte do Estado do Pará
<i>Leishmania (V.) naiffi</i> (Lainson <i>et al.</i> , 1990)	Rara ocorrência, provocando lesões cutâneas	Região Amazônica
<i>Leishmania (V.) shawi</i> (Shaw <i>et al.</i> , 1991)	Rara ocorrência, provocando lesões cutâneas	Região Amazônica
<b>Subgênero <i>Leishmania</i> (Saf'ianova, 1982)</b>	<b>Acometimento clínico no homem</b>	<b>Distribuição geográfica</b>
<i>Leishmania (L.) mexicana</i> (Biagi, 1953)	Lesões cutâneas e, eventualmente, cutâneo-difusas	México e América Central
<i>Leishmania (L.) amazonensis</i> (Lainson & Shaw, 1972)	Lesões cutâneas e, eventualmente, cutâneo-difusas	América Central e regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste do Brasil
<i>Leishmania (L.) venezuelensis</i> (Bonfante-Garrido, 1980)	Lesões cutâneas	Venezuela
<i>Leishmania (L.) pifanoi</i> (Medina & Romero, 1959)	Lesões cutâneas e, eventualmente, cutâneo-difusas	Venezuela

Fonte: Marzochi, Schubach & Marzochi (1999)

**Quadro 3.** Principais espécies de *Leishmania* dermatrópicas do Novo Mundo encontradas exclusivamente em animais

Subgênero <i>Viannia</i> (Lainson & Shaw, 1972)	Acometimento clínico nos animais	Distribuição geográfica
<i>Leishmania (V.) colombiensis</i> (Kreutzer <i>et al.</i> , 1991)	***	Colômbia
<i>Leishmania (V.) equatoriensis</i> (Grimaldi <i>et al.</i> , 1992)	***	Equador
Subgênero <i>Leishmania</i> (Saf'Ianova, 1982)	Acometimento clínico nos animais	Distribuição geográfica
<i>Leishmania (L.) enriettii</i> (Muniz & Medina, 1948)	***	Brasil
<i>Leishmania (L.) hertigi</i> (Herrer, 1971)	***	Panamá
<i>Leishmania (L.) deanei</i> (Lainson & Shaw, 1977)	***	Brasil
<i>Leishmania (L.) aristidesi</i> (Lainson & Shaw, 1979)	***	Brasil
<i>Leishmania (L.) garnhami</i> (Scorza <i>et al.</i> , 1979)	***	Venezuela
<i>Leishmania (L.) forattinii</i> (Yoshida <i>et al.</i> , 1993)	***	Brasil

(\*\*\*) Não encontrada em casos humanos.

Fonte: Marzochi, Schubach & Marzochi (1999).

No Brasil, as três principais espécies de *Leishmania* responsáveis pela LTA são: *L.(V.) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis* e *L.(L.) amazonensis*; mais recentemente, *L.(V.) lainsoni*, *L.(V.) naiffi* e *L.(V.) shawi* foram identificadas como novos agentes da doença (quadro 2).

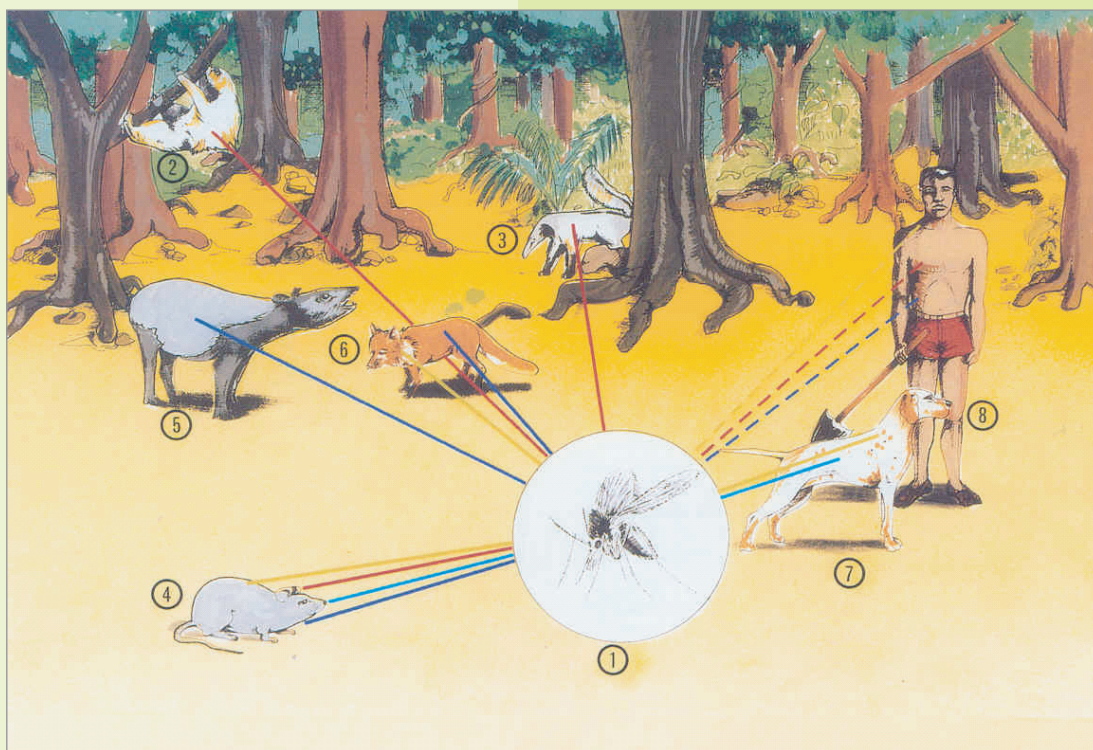
A *Leishmania (V.) guyanensis* causa predominantemente lesões ulceradas cutâneas. Ocorre apenas na calha norte da Amazônia, tendo sido recentemente descrita no Estado do Acre, áreas de colonização recente e relacionada ao *habitat* de animais silvestres, como a preguiça de dois dedos, o tamanduá, os marsupiais e os roedores, em florestas primárias e secundárias. Os flebotomíneos envolvidos na transmissão são *L. umbratilis*, *L. anduzei* e *L. whitmani*.

A *Leishmania (L.) amazonensis* causa úlceras cutâneas localizadas e, ocasionalmente, lesões anérgicas difusas em indivíduos com deficiência imunológica inata. A transmissão está associada, geralmente, à presença de roedores silvestres e marsupiais, sendo a infecção humana menos freqüente porque o vetor *L. flaviscutelata*

é considerado pouco antropofílico. Entretanto, a infecção ocorre em diferentes ambientes das regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste do Brasil, provavelmente associada a ciclos enzoóticos de matas residuais.

Outras leishmânias dermatrópicas descritas – como a *Leishmania (V.) lainsoni*, *Leishmania (V.) naiffi* e *Leishmania (V.) shawi* – podem estar associadas a vetores e reservatórios silvestres e acometer o homem na Região Amazônica (figura 4).

**Figura 4.** Ciclo de transmissão das leishmanioses



A *Leishmania (V.) braziliensis* causa lesões cutâneas e mucosas metastáticas e se distribui amplamente no Brasil, tanto em áreas de colonização recente na Amazônia quanto em antigas do Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Sua transmissão está associada ao *Psychodopygus wellcomei* em florestas da Amazônia, onde os reservatórios silvestres são ainda desconhecidos.

Nas áreas rurais modificadas da caatinga, no cerrado e na Mata Atlântica, de Minas Gerais para a Região Norte, sua transmissão está associada à *L. whitmani*. Nas áreas litorâneas e nos vales de grandes rios dos estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Santa Catarina, a transmissão é peridomiciliar, associada à *L. intermedia*, de hábitos peridomésticos (e provavelmente também à *L. migonei* e à *L. fischeri*).



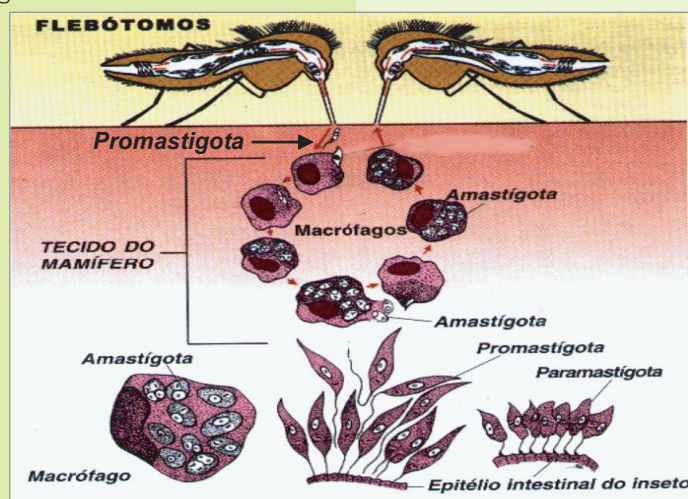
Fora da Região Amazônica, cães, eqüinos, muares e roedores sinantrópicos podem ser considerados fontes de infecção para as espécies de flebotomíneos que se adaptam bem aos ambientes modificados, como a *L. intermedia* e a *L. whitmani*. Assim, a LTA pode apresentar diferentes padrões epidemiológicos, caracterizando-se, conforme a transmissão, como silvestre florestal (eventual), em áreas de colonização recente (zoonose de animais silvestres), e periflorestal (frequente), em áreas de ocupação situadas no raio de vôo dos vetores silvestres que podem trazer a *Leishmania* ou adquiri-la de fontes peridomésticas (zoonose ou antroponose); rural em áreas de colonização antiga (zoonose de matas residuais); periurbana em áreas de colonização antiga, onde houve adaptação do vetor ao peridomicílio (zoonose e/ou antroponose domésticas) (MARZOCHI; MARZOCHI, 1997).

### 1.3 Imunopatogênese

No ciclo epidemiológico da LTA, o inseto (flebotomíneo) representa o elo entre os reservatórios e o homem, que se comporta apenas como hospedeiro acidental de *Leishmania*, não parecendo assumir papel relevante na transmissão da doença.

As leishmânias são parasitos dimórficos. Ao picar os reservatórios infectados, as fêmeas dos flebotomíneos adquirem as formas amastigotas (formas aflageladas) do protozoário, que rapidamente se transformam em formas promastigotas (formas flageladas) no intestino dos vetores. Essas formas dividem-se ativamente e, no novo repasto, são injetadas na pele do hospedeiro. As promastigotas são as formas infectantes do parasito que interagem com as células do sistema fagocítico mononuclear, perdem o flagelo e, sob a forma amastigota, passam a se multiplicar no interior das células (figura 5).

**Figura 5.** Ciclo biológico das leishmânias. Formas promastigotas no interior do tubo digestivo do vetor e formas amastigotas no interior dos macrófagos do organismo infectado



A partir da inoculação das formas promastigotas na pele, inicia-se uma complexa interação entre o parasito e a resposta imunológica do hospedeiro, que determinará a expressão clínica da LTA. Vários setores do sistema imunológico são ativados, mas a resposta imune celular, específica para a *Leishmania*, tem papel crucial no controle final da infecção. Apesar dos diversos estudos de regulação genética realizados em animais experimentais, não foram identificados, até o momento, genes para o controle da resistência ou da susceptibilidade da doença humana.

Inicialmente, a presença das formas promastigotas inoculadas desencadeia, no local da inoculação, uma resposta inflamatória aguda inespecífica da qual participam células e fatores séricos – células *natural killer* (NK), polimorfonucleares (neutrófilos, macrófagos e eosinófilos) e sistema complemento. Assim, a maioria de promastigotas inoculadas, que ainda estão no ambiente extracelular, são rapidamente destruídas. A importância das células NK no controle da infecção deve-se tanto à sua ação citotóxica quanto ao fato de ser fonte primária de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), o que determina um potencial para desenvolver resposta imune celular adequada, induzindo a resistência já na primeira semana de infecção.

Considerando-se que a *Leishmania* é um parasito intracelular obrigatório, a ativação do sistema complemento pode beneficiá-lo, pois ao serem gerados fragmentos da cascata (C3 e C3bi) que se ligam a receptores dos macrófagos (CR1 e CR3) e também se depositam na parede do parasito, tem-se facilitada sua fagocitose. Além disso, sua entrada, utilizando esses receptores, promove baixo metabolismo oxidativo no macrófago, o que favorece a continuidade do seu ciclo biológico.

A adesão de *Leishmania* à membrana do macrófago é pré-requisito para sua fagocitose. Diferentes moléculas integram a membrana de superfície das leishmânias, tais como glicoproteínas (gp) e glicolipídios, fundamentais para sua interação com os macrófagos, sendo a gp63 e o lipofosfoglicano (LPG) as principais moléculas ligantes. A pequena fração do inóculo infectante que consegue internalizar-se em macrófagos, a partir da ligação direta dessas moléculas com receptores de membrana das células, determina uma série de reações bioquímicas que podem levar à ativação ou à inibição das funções da célula hospedeira. Essa ativação caracteriza-se pela deflagração de processos oxidativos (sistema microbicida dependente de oxigênio) e produção de óxido nítrico.

À medida que ocorre o processo de fagocitose, os lisossomas das células fundem-se aos vacúolos parasitóforos formados, resultando em uma modificação do seu microambiente, que induz à transformação da forma promastigota para amastigota, facilitando sua sobrevivência, pois, sob essa nova forma, o parasito apresenta-se mais resistente e desencadeia menor resposta oxidativa da célula hospedeira.

Evidências clínicas e experimentais demonstram que a imunidade específica na leishmaniose é basicamente mediada por células T CD4+. Para dar início à resposta

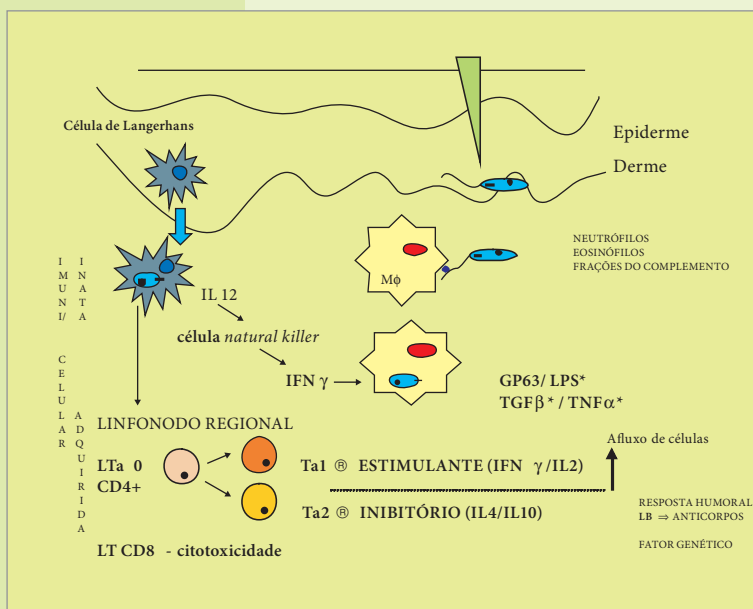
imune específica, células de Langerhans transportam parasitos e seus antígenos aos linfonodos regionais, visando a apresentar o antígeno às células T CD4+ que, ao liberarem citocinas, regulam o potencial microbicida dos macrófagos – ressalte-se que a produção de IFN- $\gamma$  parece ser o principal fator de ativação macrófágica.

A importância da resposta celular no controle da leishmaniose tem sido demonstrada na literatura ao longo dos últimos anos. Em experimentos com camundongos, pode-se observar que os linfócitos T auxiliares (Th) CD4+ estão subdivididos em duas subpopulações funcionalmente diferentes no que se refere à secreção de citocinas, diretamente correlacionadas com a resistência ou a susceptibilidade à infecção por *Leishmania*: o subtipo Th1, que secreta interleucina 2 (IL-2), IFN- $\gamma$  e linfotóxina; e o subtipo Th2, secretor de interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5) e interleucina 10 (IL-10). Vários fatores têm sido implicados na diferenciação da célula T CD4+ em Th1 ou Th2, como o tipo de célula apresentadora de antígeno, os níveis de citocinas endógenas e a natureza do antígeno reconhecido.

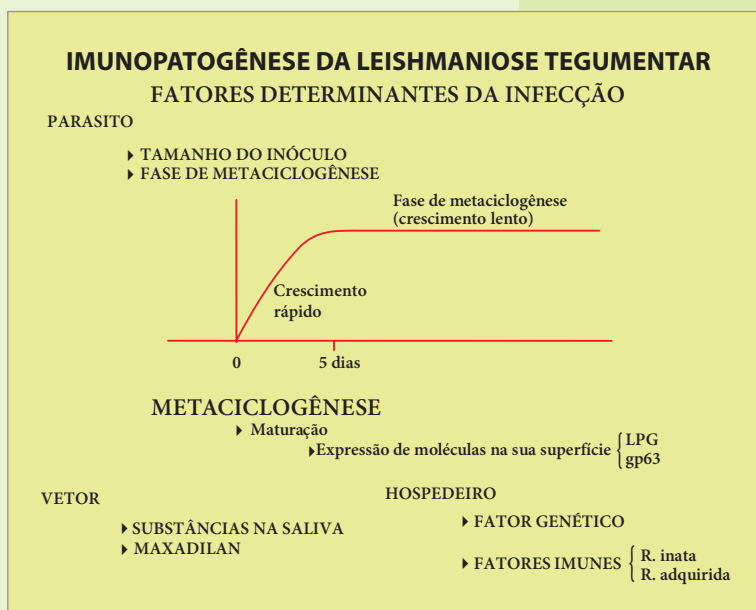
O IFN- $\gamma$  tem papel importante na defesa contra microrganismos intracelulares como a *Leishmania*, ativando macrófagos e estimulando a liberação de outras citocinas como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). O TNF- $\alpha$ , citocina produzida principalmente por macrófagos ativados, também é responsável pela ativação policlonal de células B. Em decorrência dessa ativação, há considerável indução da resposta humoral com produção de anticorpos anti-*Leishmania* que participam, na interação inicial do parasito, com elementos inespecíficos da resposta inflamatória.

A seqüência de eventos que ocorrem a partir da inoculação do parasito no organismo do hospedeiro pode ser observada na figura 6.

**Figura 6.**



Deve-se destacar que o parasito apresenta características próprias que permitem sua evasão dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Ainda no tubo digestivo do inseto vetor, durante seu ciclo de crescimento, as formas promastigotas evoluem de um estágio não-infectivo (fase logarítmica de crescimento) para outro altamente infectivo (fase estacionária, metacíclica). Durante a fase de metaciclogênese, ocorre a expressão de moléculas de superfície com características modificadas, que, quando da interação com a célula do hospedeiro, impedem a deposição de complexos do sistema complemento promotores da lise celular, além de interferirem na ativação de componentes terminais do complemento, protegendo o parasito.



**Figura 7.** Imunopatogênese da leishmaniose

As moléculas que compõem a superfície do parasito também interferem na atividade do macrófago – a gp63 degrada enzimas lisossômicas e o LPG inibe a geração de metabólitos oxidativos e a ação de enzimas lisossomais, eliminando os radicais de oxigênio. A fosfatase ácida, diretamente relacionada com a virulência do parasito, tem a capacidade de bloquear a produção de radicais de oxigênio pelos macrófagos. Os parasitos ainda têm a seu favor a menor ação oxidativa dos macrófagos presentes no local de penetração, provavelmente decorrente da menor temperatura da pele (30° a 35°C).

Além de fatores inerentes ao hospedeiro e ao parasito, tem sido demonstrado que alguns componentes da saliva do inseto também interferem na resposta imunológica do hospedeiro, favorecendo a persistência do parasito no macrófago, atuando como um dos fatores determinantes da evolução da infecção (figura 7).

Dessa forma, as alterações no organismo, seqüenciais à presença do parasito, dependem do binômio infectividade e antigenicidade de *Leishmania* e da imunidade e



resistência já existentes ou desenvolvidas pelo hospedeiro após a infecção (figuras 8A e 8B). Em decorrência dessa interação parasito-hospedeiro, o espectro clínico da LT é variável, podendo-se classificá-la como doença espectral: no pólo anérgico (pólo negativo) estaria a forma cutânea difusa, e no pólo hiperérgico (pólo positivo), a forma mucosa (figura 8C). As outras formas de leishmaniose tegumentar estariam inseridas no intervalo entre os pólos, podendo um mesmo paciente, evoluir dentro desse espectro ao longo do tempo (BRYCESON, 1969; SILVEIRA, 2004).

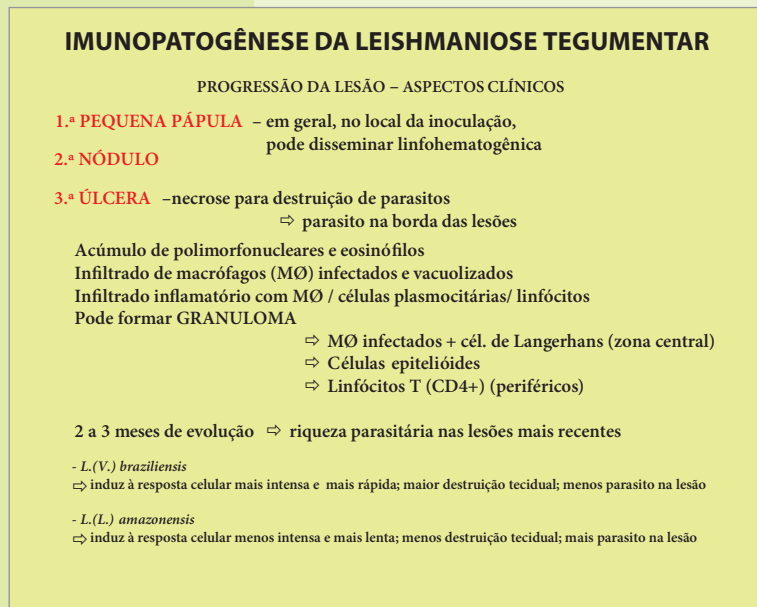
**Figura 8A.**

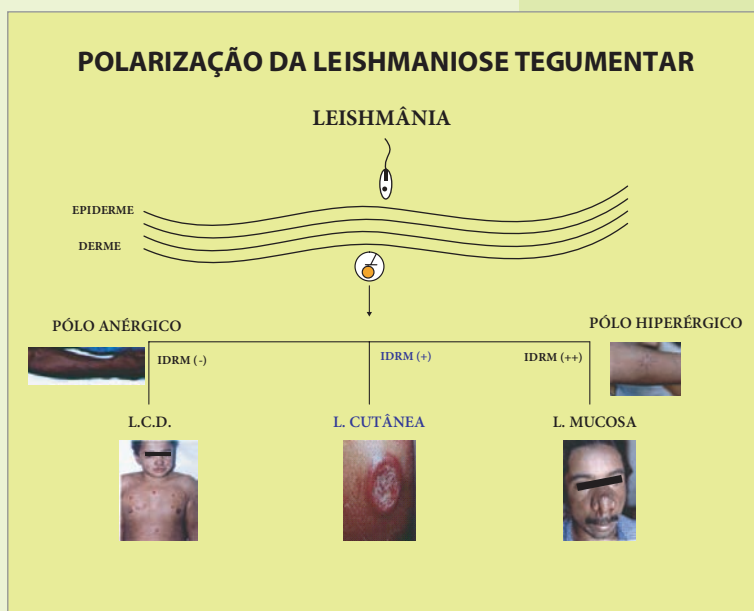
Imunopatogênese da leishmaniose tegumentar



**Figura 8B.**

Imunopatogênese da leishmaniose tegumentar



**Figura 8C.**

Polarização da leishmaniose tegumentar

Sabendo-se que a reação inflamatória (resposta imunológica) desencadeada pela presença da *Leishmania*, apesar de constituir-se em mecanismo defensivo, é a causa do dano tecidual (lesão ulcerada), pode-se entender a polarização das formas clínicas e as diferenças observadas nos exames laboratoriais realizados. No Brasil, as diferentes formas clínicas descritas estão relacionadas com as áreas endêmicas, o padrão de transmissão, a espécie envolvida e o perfil de resposta imune celular do indivíduo avaliado pela intradermoreação de Montenegro (IRM), a produção de citocinas, o teste de transformação linfoblástica e o aspecto histopatológico observado.

As diferenças entre as formas polares na leishmaniose tegumentar estão resumidas no quadro 4. Deve-se destacar que, na leishmaniose cutânea difusa (LCD), a não-resposta imune celular determina lesões nodulares, não ulceradas, com riqueza parasitária, IRM não reator e, na histologia, não há formação de granuloma. Já a forma mucosa é caracterizada por uma resposta imune celular exacerbada à presença de *Leishmania*, determinando o potencial destrutivo observado, inclusive com destruição de septo nasal ou palato, o que explica que na forma mucosa há uma escassez parasitária nas lesões e a IRM é muitas vezes flictenular.

Em todas as formas clínicas da LTA, pode haver produção de anticorpos, não estando a positividade sorológica ou sua intensidade relacionadas com a proteção do hospedeiro.

Faz-se necessário ressaltar que, na maioria das vezes, a forma mucosa ocorre anos após a cicatrização de uma lesão cutânea localizada. Acredita-se que, no período de atividade da lesão cutânea, haja disseminação de parasitos para a mucosa na-

sal, os quais permanecem latentes (provavelmente, pela menor atividade microbicida dos macrófagos na mucosa nasal) até a quebra do equilíbrio parasito-hospedeiro.

**Quadro 4.** Diferenças entre as formas clínicas da leishmaniose tegumentar

Achados	Formas Clínicas		
	LCD	LC	LM
clínicos	placas infiltradas e nódulos não ulcerados disseminados	úlceras(s) limitada(s)	lesão destrutiva septo/palato
Imunológicos			
Resposta celular			reator (exacerbada)
IRM	não reator	reator	↑ IFN- $\gamma$
Citocinas	sem produção de IFN- $\gamma$ ↓ TNF- $\alpha$	↑ IFN- $\gamma$ ↑ TNF- $\alpha$	↑↑ TNF- $\alpha$
Linfoproliferação	negativa	positiva	positiva
Resposta humoral (sorologia)	reator	reator	reator
Esfregaço	riqueza parasitária	escassez parasitária	escassez/ausência de parasitos
Histopatológico	sem formação de granuloma, poucos linfócitos e muitos macrófagos infectados	com formação de granuloma e infiltração de linfócitos	escassa formação de granuloma e infiltração de mononucleares
Espécie de <i>Leishmania</i> envolvida	<i>L. (L.) amazonensis</i>	<i>L. (L.) amazonensis</i> <i>L. (V.) braziliensis</i>	<i>L. (V.) braziliensis</i>
Cura espontânea	não	possível	não
Resposta à terapêutica	inadequada	adequada	adequada (em geral após dois esquemas)

## 1.4 Evolução clínica

A multiplicidade de espécies de *Leishmania*, flebótomos vetores e reservatórios vertebrados em diferentes ambientes geográficos propicia a existência de distintas apresentações clínicas da LTA, que vão desde formas inaparentes até lesões disseminadas, atingindo a pele e as mucosas. Embora exista uma certa correspondência entre as várias apresentações clínicas e as diferentes espécies do parasito (LAINSON; SHAW, 1978), tal correlação não parece ser absoluta (BARRAL et al., 1991; OLIVEIRA NETO et al., 1986; SOUZA et al., 1989). Isso leva a crer que os fatores relacionados ao hospedeiro possam contribuir decisivamente para a definição do processo de doença ou de resolução da infecção (SCOTT, 1996), como ocorre em qualquer doença e, de forma mais nítida, quando envolve a complexa relação parasito-hospedeiro.

De maneira geral, no local da picada do flebótomo, em áreas expostas no corpo, após um período de incubação variável, em média de 18 dias a 4 meses (MARZOCCHI, 1992; PESSÔA; BARRETTO, 1948), o paciente percebe uma pequena lesão de pele, geralmente papulosa, bem delimitada, algumas vezes arredondada, outras vezes acuminada, eritematosa, que, evoluindo, aumenta de tamanho e, posteriormente, se ulcera, podendo ser precedida ou seguida de adenite regional (DEY et al., 1992; GARCIA GONZALEZ et al., 1990; MARSDEN, 1986; MORAES et al., 1993; PESSÔA; BARRETTO, 1948; TALLADA et al., 1993).

A úlcera típica de leishmaniose cutânea é indolor, em geral única, poucas vezes múltipla e raramente acima de 10 lesões. Possui uma forma habitualmente arredondada ou ovóide, tamanho variável de alguns milímetros até alguns centímetros, base infiltrada e firme, bordas bem delimitadas, elevadas e eritematosas, fundo granuloso e avermelhado. Pode ser notado exsudato, que, quando amarelado, é resultado de infecção bacteriana associada, a qual, posteriormente, desseca-se, formando crostas melisséricas ou pardo-enegrecidas (CARINI; PARANHOS, 1909; LINDEMBERG, 1909; PESSÔA; BARRETTO, 1948; MARSDEN, 1986; MATTOS, 1993).

Ao redor da lesão principal, poderão surgir pápulas inflamatórias satélites e nódulos subcutâneos (KUBBA et al., 1987, 1988). O fenômeno de Köbner pode ser observado em áreas traumatizadas (BERTHO et al., 1994; GREVELINK; LERNER, 1996), caracterizando-se por surgimento de lesões de LTA nessas áreas (MARZOCCHI, 1992).

Outras apresentações cutâneas são encontradas, embora com menor frequência, tais como verrucosa, framboesóide, tuberosa, nódulo hipodérmico, pápulo-folicular, etc. (PUPO, 1946; RABELLO, 1923a).

Caso não tratada, com exceção da leishmaniose cutânea difusa, a leishmaniose cutânea tende a cicatrizar espontaneamente (COSTA et al., 1990, 1995; LINDEM-

BERG, 1909; MARSDEN et al., 1984b) em período de alguns meses a poucos anos, podendo também permanecer ativa por vários anos e coexistir com formas mucosas de surgimento posterior (PESSÔA; BARRETTO, 1948; VILLELA et al., 1939).

As lesões cutâneas, ao evoluírem para a cura, costumam deixar cicatrizes. Segundo D’Utra e Silva (1915), “as cicatrizes produzidas por este processo são lisas, brilhantes, glabras, em alguns casos deprimidas, a pele delgada, ligeiramente pálida ou rósea, podendo apresentar pigmento pardacento. Quando pequenas, podem apresentar o aspecto de cicatrizes de varíola. Algumas vezes, passam despercebidas, tomando o colorido natural da pele (...) a dimensão da cicatriz se mantém nos limites da úlcera e só o desaparecimento da zona hiperemiada dá a ilusão de que houve diminuição”. A partir de então, o paciente pode permanecer clinicamente curado por tempo indefinido, apresentar recidivas ou, mais raramente, reinfecções cutâneas ou evoluir para a leishmaniose mucosa (LM) tardia (KANJ et al., 1993; NETTO et al., 1986; SARAVIA et al., 1990; WEIGLE et al., 1985).

Quanto à história natural da leishmaniose mucosa tardia, evidências sugerem que metade dos pacientes de LC, que evoluirão para LM, terão essa evolução nos primeiros dois anos após a cicatrização das lesões cutâneas e, a outra metade, dentro de 10 anos (MARSDEN et al., 1984a). Pensa-se que tal forma clínica seja conseqüente a metástases hematogênicas, vindo a acometer mucosas de vias aéreas superiores (BOWDRE et al., 1981; LLANOS-CUENTAS et al., 1985). Ainda são desconhecidos os mecanismos exatos da instalação da lesão mucosa, como e onde as leishmânias sobrevivem em latência no organismo humano durante anos e quais fatores desencadeiam essa forma clínica da doença (MARSDEN, 1986; MARTINEZ et al., 1992; PESSÔA; BARRETTO, 1948; WALTON et al., 1973).

Pela inexistência de um bom modelo experimental que reproduza a doença humana, os estudos feitos com base em casos clínicos esporádicos e em evidências epidemiológicas são inconsistentes para o esclarecimento dessas questões. Assim, já foram observados pacientes com lesões cutâneas tratadas que evoluíram para LM após um período de cura clínica aparente (MARSDEN, 1986; NETTO et al., 1986; SAMPAIO et al., 1985). Frequentemente, pacientes com LM atribuem lesões cutâneas compatíveis com LC no passado e apresentam uma ou mais “cicatrizes cutâneas sugestivas” (JONES et al., 1987; MARSDEN, 1986; MOREIRA, 1994; PESSÔA; BARRETTO, 1948; SCHUBACH, 1997), caracterizando a LM tardia. No entanto, parte dos pacientes de LM não tem história anterior de tratamento ou teve tratamento inadequado da lesão cutânea inicial, o que leva a admitir, respectivamente, que a existência da leishmaniose mucosa é de origem indeterminada (MARSDEN et al., 1984) e o fato de que as curas espontâneas e os tratamentos curtos e irregulares constituem risco para o surgimento da LM tardia (SILVA, 1915; JONES et al., 1987; MARSDEN, 1986; PESSÔA; BARRETTO, 1948; SCHUBACH, 1990; WALTON et al., 1973). Atualmente, a frequência desta manifestação, ou complicação da LTA, não costuma exce-

der a 3% dos casos nas áreas endêmicas conhecidas (MENDONÇA et al., 1988; NETTO et al., 1986;), mais provavelmente devido ao diagnóstico e tratamento precoces.

As queixas de pacientes de LM dependem da localização e da extensão das lesões. As mais frequentes são: obstrução nasal, formação e eliminação de crostas pela mucosa nasal, epistaxe (geralmente com ausência de dor, mas por vezes com prurido ou sensação de pequenas pontadas no nariz), disfagia, odinofagia, rouquidão, dispnéia, tosse, etc. (MARSDEN, 1986; MOREIRA, 1994; PESSÔA; BARRETTO, 1948).

A mucosa nasal, isolada ou associada à outras localizações, está envolvida na quase totalidade dos casos de LM, sendo acometidos predominantemente o septo cartilaginoso, as paredes laterais, o vestíbulo e a cabeça do corneto inferior e, secundariamente, o palato, os lábios, a língua, a faringe e a laringe (MARSDEN, 1986; MOREIRA, 1994; PESSÔA; BARRETTO, 1948; VILLELA et al., 1939). Progressivamente, pode ocorrer aumento do volume do nariz, destruição da cartilagem do septo nasal com desabamento da ponta do nariz (nariz de tapir), destruição completa do nariz e áreas vizinhas (com perturbações da deglutição e fala) e importante mutilação da face, podendo levar à morte por complicações decorrentes das infecções secundárias, geralmente do trato respiratório superior (SAMPAIO et al., 1985). Acredita-se que as lesões mucosas não tratadas sejam progressivas, havendo poucos relatos de possíveis cicatrizações espontâneas dessas lesões (MARSDEN, 1986; PESSÔA; BARRETTO, 1948). Mesmo quando tratadas, essas lesões podem deixar seqüelas como retração da pirâmide nasal, perfuração do septo ou do palato, destruição da úvula, etc. (MOREIRA, 1994; SCHUBACH, 1990).

Admite-se que uma proporção de pessoas expostas a picadas do vetor não desenvolvam a doença, apresentando apenas IRM positiva e, ocasionalmente, presença de anticorpos específicos (infecção inaparente). É difícil prever o potencial de evolução para a auto-resolubilidade do equilíbrio parasito-hospedeiro ou para o desenvolvimento de manifestação clínica, diante de eventual queda de imunidade local (trauma) ou sistêmica (adquirida) (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994). Uma vez estabelecida, a doença pode apresentar amplo espectro de manifestações clínicas, conforme a classificação a seguir.

### **1.5 Classificação clínica**

Com base em estudos anteriores, considerando as formas de resposta do hospedeiro, a partir do local da picada do vetor, e a localização das lesões e a evolução clínica, Marzochi & Marzochi (1994) propõem, no quadro 5, uma classificação clínica da LTA, envolvendo as diferentes formas e apresentações da doença e seus respectivos agentes etiológicos:

**Quadro 5.** Classificação clínica e respectivos agentes etiológicos da LTA no Brasil



### 1.6 Diagnóstico laboratorial

Complementando a investigação epidemiológica e clínica, o diagnóstico laboratorial baseia-se em exames parasitológicos ou imunológicos, de acordo com a seguinte esquematização:

- a) Exames parasitológicos:
- pesquisa de amastigota em esfregaço de lesão ou *imprint* de fragmento de tecido;
  - cultura em meios artificiais;
  - inoculação em animais experimentais (*hamster*).
- b) Histopatológico:
- hematoxilina e eosina;
  - imuno-histoquímica.



## c) Exames imunológicos:

- IRM;
- sorologia:
  - imunofluorescência indireta (IFI);
  - Elisa (não disponível comercialmente).

## d) Testes moleculares:

- PCR (reação em cadeia de polimerase).

## e) Caracterização das espécies:

- pode ser realizada em isolados de cultura ou *in situ*, por meio de diferentes técnicas, dentre as quais citam-se: PCR, anticorpos monoclonais, eletroforese de isoenzimas, etc.

O procedimento para a realização das técnicas mais utilizadas, na rotina para o diagnóstico da LTA nos serviços de saúde pública, deve seguir a metodologia descrita no Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana (Ministério da Saúde, 2000).

A indicação e a sensibilidade de cada exame estão relacionadas com a forma clínica da LTA, conforme descrito nos capítulos específicos, a seguir.

## 1.7 Tratamento

Desde a década de 40, os antimoniais pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ) permanecem como drogas de primeira escolha no tratamento da LTA, estando disponibilizadas comercialmente duas formulações: o antimoniato-N-metil-glucamina (antimoniato de meglumina) e o estibogluconato de sódio.

No Brasil, o Ministério da Saúde distribui gratuitamente o antimoniato N-metil-glucamina (Glucantime®) na rede pública de saúde, adotando o esquema terapêutico preconizado pela Organização Mundial da Saúde (quadro 6).

**Quadro 6.** Esquema terapêutico preconizado para as diversas formas clínicas de LTA

Forma Clínica	Dose	Tempo de Duração
Leishmaniose cutânea	10-20 mg/ $Sb^{+5}$ /kg/dia (recomenda-se 15 mg/ $Sb^{+5}$ /kg/dia)	20 dias
Leishmaniose cutânea difusa	20 mg/ $Sb^{+5}$ /kg/dia	20 dias
Leishmaniose mucosa	20 mg/ $Sb^{+5}$ /kg/dia	30 dias



Cada ampola de Glucantime® possui 5ml, contendo 81mg de Sb<sup>+5</sup> para cada ml, perfazendo um total de 405mg de Sb<sup>+5</sup> por ampola.

Os antimoniais pentavalentes apresentam potencial de toxicidade cardíaca, hepática, pancreática e renal, devendo ser utilizados com cautela e sob monitorização clínica e laboratorial, em pacientes com cardiopatia e hepatopatia. Nos pacientes nefropatas, bem como em gestantes, a anfotericina B é a droga de primeira escolha para a realização do tratamento.

De acordo com a forma clínica e a resposta terapêutica esperada, o esquema de tratamento pode ser modificado no tocante à dose e à duração. Peculiaridades sobre essas modificações serão descritas nos capítulos pertinentes a cada apresentação clínica.

#### **1.7.1 Efeitos adversos e toxicidade do antimoniato N-metil-glucamina**

O principal efeito adverso do antimoniato N-metil-glucamina é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular. Esse efeito tem dose e tempo dependentes e se traduz por distúrbios de repolarização (inversão e achatamento da onda T e aumento do intervalo QTc no eletrocardiograma – ECG). Em pacientes acima de 50 anos, precedendo ao tratamento, deve-se realizar o ECG e o acompanhamento com ausculta cardíaca sempre antes de cada infusão do medicamento, objetivando detectar arritmias. Caso essas ocorram, o tratamento deve ser imediatamente interrompido, e, após reavaliação do paciente, deve-se reiniciar o tratamento com a mesma droga ou com drogas alternativas.

Outros efeitos indesejados incluem mialgias, artralgias, adinamia, anorexia, cefaléia, dor no local da aplicação (intramuscular-IM) e aumento da diurese por perda transitória da capacidade de concentração urinária. Em geral, observa-se alteração dos níveis de amilase sem repercussão clínica que requeira a suspensão do tratamento. Entretanto, este deve ser interrompido se ocorrer um aumento superior a quatro vezes no limite superior da normalidade para a amilase e 15 vezes para a lipase.

## IMPORTANTE

Todas as reações adversas graves ou potencialmente graves, descritas a seguir, devem ser notificadas às secretarias municipais e estaduais de saúde, bem como à SVS e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa\*):

- arritmias cardíacas e/ou outras manifestações de cardiotoxicidade;
- insuficiência renal aguda ou elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina e/ou outras manifestações de nefrotoxicidade;
- icterícia e/ou elevação de enzimas hepáticas e/ou outras manifestações de hepatotoxicidade;
- pancreatite aguda e/ou hiperamilasemia e/ou outras manifestações de pancreatotoxicidade.

Não há nenhum impedimento de notificação de casos que não se encaixem na classificação acima, apenas não é imperativo que sejam feitas.

**Na dúvida, notifique!**

\*[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

### 1.7.2 Contra-indicações do antimoniatto N-metil-glucamina

Por serem drogas potencialmente arritmogênicas, os antimoniais são contra-indicados para pacientes que fazem uso de betabloqueadores (principalmente sotalol e propranolol) e de drogas antiarrítmicas como a amiodarona e quinidina – aqueles que apresentam no eletrocardiograma os valores normais do QTc corrigidos: 424ms (homens e crianças) e 440ms (mulheres). Em todos os casos, acima de 460ms há contra-indicação relativa, podendo-se manter o tratamento desde que o paciente seja monitorado com ECG diário, preferencialmente internado. Acima de 500ms, a contra-indicação do antimoniatto N-metil-glucamina é total.

### 1.7.3 Critérios de cura

O critério de cura é clínico e recomenda-se acompanhar o paciente por três meses consecutivos. Após a cura clínica, ele deve ser acompanhado até que se completem 12 meses do término do tratamento e, se possível, deve passar por uma nova reavaliação após 24 meses.

### 1.7.4 Situações que podem ser observadas

#### a) Tratamento regular

- Forma cutânea – definida como o caso que utilizou 10 a 20mg/Sb+5/kg/dia entre 20 a 30 dias, não ocorrendo intervalo superior a 72 horas entre as doses.
- Forma mucosa – definida como o caso que utilizou 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia entre 30 a 40 dias, não ocorrendo intervalo superior a 72 horas entre as doses.

#### b) Tratamento irregular

- Forma cutânea e mucosa – definida como o caso que ultrapassou o tempo previsto para um tratamento regular ou aquele em que tenha ocorrido intervalo superior a 72 horas entre as doses.

- c) Falha terapêutica – definida como o caso que, mesmo tendo realizado dois esquemas terapêuticos regulares, não apresentou remissão clínica.
- d) Recidiva – definida como o reaparecimento de lesão leishmaniótica em qualquer parte do corpo, no período de até um ano após a cura clínica, descartada a possibilidade de reinfeção após consideradas a história da doença atual e os antecedentes epidemiológicos.
- e) Abandono de tratamento – indivíduo que, sem ter recebido alta, não compareceu até 30 dias após o terceiro agendamento para avaliação da cura clínica. O terceiro agendamento refere-se ao terceiro mês após o término do esquema terapêutico, período destinado ao acompanhamento do caso e à avaliação de cura.

## 1.8 Vigilância epidemiológica e controle

### 1.8.1 Objetivos:

- diagnosticar e tratar, precocemente, os casos com vistas a reduzir as deformidades provocadas pela doença;
- em áreas de transmissão domiciliar, reduzir a incidência da doença, adotando, após investigação dos casos, medidas de controle pertinentes.

### 1.8.2 Definição de caso:

#### a) Suspeito

- Forma cutânea – presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura.
- Forma mucosa – presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração ou destruição do septo nasal, podendo atingir lábios e boca (palato e nasofaringe).

#### b) Confirmado

- Critério clínico-laboratorial de leishmaniose cutânea e/ou mucosa – A confirmação dos casos clinicamente suspeitos deve corresponder, no mínimo, a um dos seguintes critérios:
  - residência, procedência ou deslocamento em/para área com confirmação de transmissão, associada, a pelo menos, uma das seguintes avaliações:
  - encontro do parasito nos exames parasitológicos diretos e/ou indiretos;
  - IRM positiva;
  - outros métodos de diagnóstico laboratorial positivos.
- Critério clínico-epidemiológico de leishmaniose cutânea e/ou mucosa – todo caso com suspeita clínica e sem acesso a métodos de diagnóstico laboratorial, com residência, procedência ou deslocamento em/para área com confirmação de transmissão. Nas formas mucosas, considerar a presença de cicatrizes cutâneas sugestivas de LTA, como critério complementar para a confirmação do diagnóstico.

c) Descartado

- Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo ou caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.

d) Casos autóctones

- São os casos confirmados de LTA com provável infecção no local de residência.

### 1.8.3 Notificação e investigação

A LTA é uma doença de notificação compulsória. Assim, todo caso efetivamente confirmado deve ser notificado por intermédio da ficha de investigação, padronizada pelo Ministério da Saúde, ao Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan), pelos serviços de saúde públicos, privados ou filantrópicos.

O roteiro detalhado da investigação epidemiológica, a análise dos dados e as atividades de controle estão descritos no *Manual de Controle* e no *Guia de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar*, editados pelo Ministério da Saúde.

### 1.8.4 Classificação de casos

As fichas epidemiológicas de cada caso devem ser analisadas visando a definir qual o critério utilizado para o diagnóstico, considerando as seguintes alternativas:

- confirmado por critério clínico-laboratorial – encontro do parasito nos exames parasitológicos diretos e/ou indiretos ou IRM positiva ou outros métodos diagnósticos positivos;
- confirmado por critério clínico – epidemiológico – verificar se a suspeita clínica está associada à residência, à procedência ou ao deslocamento em área com confirmação de transmissão.

### 1.8.5 Evolução do caso

O tratamento e o acompanhamento dos casos confirmados, bem como o efetivo conhecimento de sua evolução clínica, de acordo com as normas técnicas, são de extrema importância para a vigilância da LTA, no sentido de reduzir sua forma grave (mucosa) e prevenir deformidades.

### 1.8.6 Controle

A diversidade de agentes, de reservatórios, de vetores e a situação epidemiológica, aliadas ao conhecimento ainda insuficiente sobre vários desses aspectos, tornam complexo o controle da LTA. As medidas de prevenção e de controle estão diretamente relacionadas com o diagnóstico precoce e com o tratamento adequado dos pacientes, bem como a redução do contato homem-vetor, com medidas de proteção individual, controle de reservatórios e aplicação de inseticida, quando indicados (MARZOCHI, 1997).

Em virtude das peculiares características epidemiológicas da LTA, as estratégias de controle devem ser flexíveis, distintas e adequadas a cada localidade (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994).



# 2

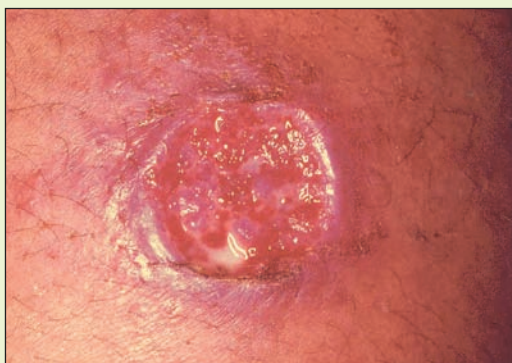
## Forma Cutânea



## 2.1 Classificação clínica

De acordo com a classificação constante no capítulo 1, a leishmaniose cutânea pode se apresentar sob as seguintes formas clínicas:

**2.1.1 Forma cutânea localizada** – pode ocorrer como lesão única ou múltipla, na mesma região da picada do vetor ou nos pontos das picadas infectantes. Geralmente ulcerosa, demonstra uma tendência à cura espontânea. Apresenta boa resposta ao tratamento, podendo acompanhar-se de linfadenopatia regional, linfangite ascendente e ulceração de alguns nódulos, reproduzindo as lesões iniciais (figuras 9, 10,11).



**Figura 9.** LTA. Forma cutânea localizada. Lesão única, ulcerada, fundo granuloso, com base eritematosa e infiltrada.



**Figura 10.** LTA. Forma cutânea localizada. Lesões exulceradas, múltiplas, base eritematosa infiltrada, recobertas por crostas. Aspecto clínico semelhante a impetigo como observado na figura 36, ressaltando a importância do diagnóstico diferencial.



**Figura 11.** LTA. Forma cutânea localizada. Lesão única, ulcerada em região maleolar externa.



**2.1.2 Forma cutânea disseminada** – ocorre provavelmente por disseminação hematogênica ou linfática do parasito. As lesões cutâneas são numerosas e distantes do local das picadas, distribuindo-se por diversas áreas do corpo; em geral, são pequenas e ulceradas, podem ter diversos tamanhos e costumam responder bem ao tratamento (figuras 12 e 13).



**Figura 12.** LTA. Forma cutânea disseminada, com múltiplas lesões pequenas, pápulo-tuberosas, exulceradas.



**Figura 13.** LTA. Forma cutânea disseminada, lesões pequenas, pápulo-tuberosas, exulceradas, indolores, distribuídas em vários segmentos do corpo.

**2.1.3 Forma recidiva cútis** – caracteriza-se por evoluir com cicatrização espontânea ou medicamentosa do centro da lesão, com manutenção de atividade nas bordas. É difícil o encontro de parasitos nas lesões (figuras 14 e 15).



**Figura 14.** LTA. Forma recidiva cútis, com centro cicatrizado e bordas infiltradas, exulceradas.



**Figura 15.** LTA. Forma recidiva cútis. Lesão ulcerada, recoberta por crosta na borda da cicatriz atrófica, inicialmente de uma antiga lesão de LT, tratada com antimonial pentavalente seguida de boa resposta.

**2.1.4 Forma cutânea difusa** – constitui manifestação rara e grave da LC, ocorrendo em pacientes considerados anérgicos com deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de *Leishmania*. De início insidioso, como lesão única não-responsiva ao tratamento, evolui de forma arrastada, com formação de placas infiltradas e múltiplas nodulações não-ulceradas, que recobrem grandes extensões cutâneas (CONVIT et al., 1972; CASTES et al., 1983, 1988; OKELO et al., 1991; BARRAL et al., 1995; COSTA et al., 1995). O tratamento é muito difícil ou ineficaz. Por ser considerada rara e de apresentação clínica peculiar, essa forma clínica receberá melhor detalhamento no capítulo específico (figuras 16 e 17).



**Figura 16.** LTA. Forma cutânea difusa, iniciada no primeiro ano de vida, apresentando lesão infiltrada em base de pirâmide nasal (paciente com 6 anos de idade).



**Figura 17.** LTA. Forma cutânea difusa após 17 anos de evolução, caracterizando a evolução crônica e a refratariedade a diversos esquemas terapêuticos.

## 2.2 Aspectos clínicos e diagnóstico diferencial

Independente da forma clínica, as lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar são caracterizadas por úlceras com bordas elevadas, infiltradas e de coloração eritematoviolácea. O fundo da úlcera é constituído por granulações vermelhas e, quase sempre, recoberto por secreção serosa ou seropurulenta. Essa ulceração, típica da leishmaniose, recebe a denominação de “úlceras com bordas em moldura” (figura 18).

**Figura 18.** LTA. Úlcera apresentando bordas elevadas com fundo granuloso vermelho.



São frequentes os casos de LTA que simulam piodermites ou micoses superficiais, daí as denominações leishmaniose impetigóide, furunculóide, ectimatóide, esporotricóide e outras manifestações que, na prática, podem dificultar o diagnóstico clínico (figuras 19 a 42).

**Figura 19.** LTA. Lesão ulcerosa, com poucos dias de evolução, semelhante à piodermite (lesão ocasionada por bactérias), após a passagem do paciente por um treinamento militar na selva amazônica. Exame direto: positivo para *Leishmania*.



**Figura 20.** LTA. Lesões com pouco tempo de evolução, de aspecto furunculóide (tipo piodermite). Pesquisa de *Leishmania* positiva.







**Figura 21.** Esporotricose. Lesão inicial semelhante à forma cutânea de LTA observada na figura 20.



**Figura 22.** LTA. As duas lesões também assemelham-se a piodermites, apresentando, porém, bordas elevadas, de consistência firme, aspecto não observado nas doenças causadas por estafilococos ou estreptococos (piodermites).



**Figura 23.** LTA. Lesão ulcerosa, com aspecto similar à ectima (tipo piodermite). A pesquisa de *Leishmania* é fundamental para o diagnóstico.

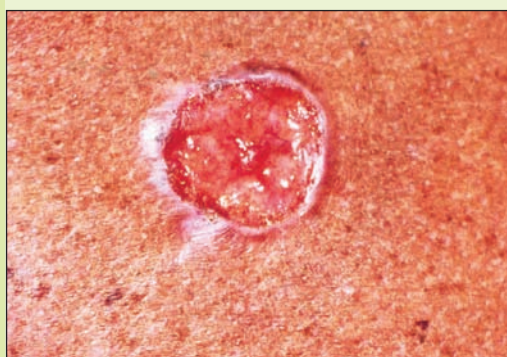


**Figura 24.** Esporotricose. Forma cutânea localizada no antebraço, assemelhando-se à lesão ulcerosa da forma localizada da LTA.

**Figura 25.** Tuberculose cutânea. Cancro tuberculoso. Evolução de quatro anos. Úlcera não dolorosa de bordas infiltradas e irregulares. Lesão no antebraço. A realização do exame anátomo-patológico é fundamental para a comprovação diagnóstica.



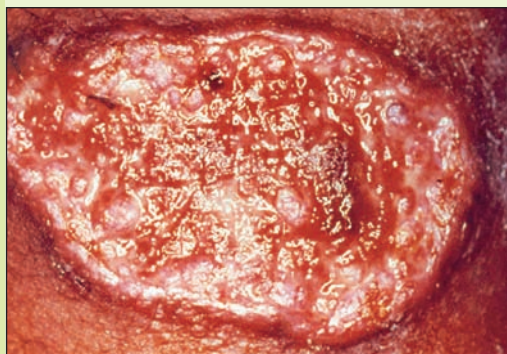
**Figura 26.** Carcinoma basocelular. Área de exposição solar. Um ano de evolução. Este tipo de câncer apresenta evolução lenta, sendo tratado mediante métodos cirúrgicos. O exame histopatológico é importante para o diagnóstico.



**Figura 27.** Carcinoma basocelular. Lesão ulcerosa localizada no ombro, assemelhando-se à lesão da forma cutânea localizada de leishmaniose. Cabe observar o aspecto perolado das bordas e a presença de telangiectasias na pele ao redor.

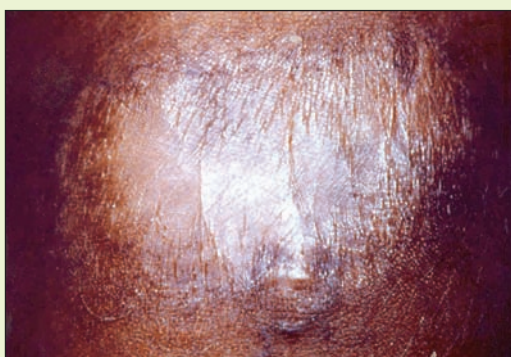


**Figura 28.** LTA. Forma cutânea localizada. Lesão ulcerosa localizada na face posterior da perna, com formato irregular, alongado horizontalmente, fundo avermelhado com presença de granulações grosseiras, parcialmente recoberto por sangue e por secreção serosa. Bordas hipocrômicas bem delimitadas e elevadas, base eritematosa e infiltrada.





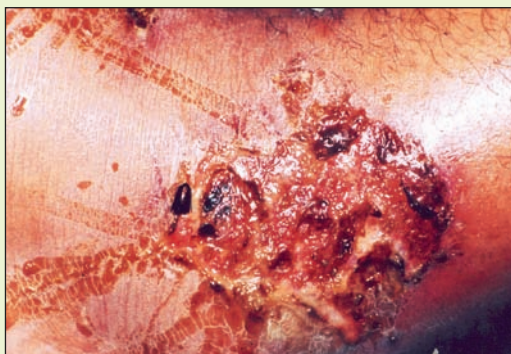
**Figura 29.** LTA. Forma cutânea localizada (correspondente à evolução da lesão da figura 28). Formato irregular, bem diferente da “cicatriz típica arredondada”. Cicatriz recente, imediatamente após tratamento com antimonial: eritematosa, bordas levemente infiltradas, com presença de crostas e algumas escamas.



**Figura 30.** LTA. Forma cutânea localizada (correspondente à evolução da lesão das figuras 28 e 29). Cicatriz com dois anos de evolução, aspecto apergaminhado, revelando acentuado grau de atrofia. Bordas hipercrômicas e formato irregular, bem diferente da “típica cicatriz em aro de bicicleta”.



**Figura 31.** LTA. Lesão ulcerada, atípica, com bordas elevadas observadas na porção superior esquerda, parcialmente recoberta por crostas, com presença de exsudato purulento, decorrente de infecção secundária (a infecção secundária e o uso inadequado de pomadas contribuem para dificultar o diagnóstico). Inicialmente, essas lesões devem ser lavadas com água e sabão, e o tratamento com antibiótico sistêmico pode ser necessário). Em geral, após 5 a 7 dias, pode-se colher material para o exame direto ou anátomo-patológico.



**Figura 32.** Ectima. Observar que as bordas não são elevadas; ao contrário, são irregulares e mal definidas. Intensa secreção seropurulenta. Houve boa resposta ao tratamento com limpeza local (água e sabão), associado à antibioticoterapia sistêmica.



**Figura 33.** Eritema endurecido de Bazin. Lesão ulcerosa circundada por halo violáceo, localizada na perna, assemelhando-se à lesão ulcerosa da forma cutânea localizada da LTA.



**Figura 34.** Impetigo. Evolução de uma semana. Teve início com lesão bolhosa que se rompeu, originando ulceração rasa e secreção serosa. Cabe observar a intensa reação inflamatória envolvendo a bolha, aspecto raramente visto na LTA.



**Figura 35.** Anemia falciforme. Paciente com úlceras recidivantes em ambas as pernas, com formação de cicatrizes arredondadas e hipotróficas, assemelhando-se às da leishmaniose. Este paciente havia recebido um diagnóstico equivocado de forma cutânea localizada recidivante da leishmaniose, bem como diversos tratamentos com antimônio pentavalente, haja vista que era proveniente de área endêmica, apresentava intradermorreação de Montenegro positiva, histopatologia com aspecto inflamatório crônico granulomatoso, mas ausência de parasitos.

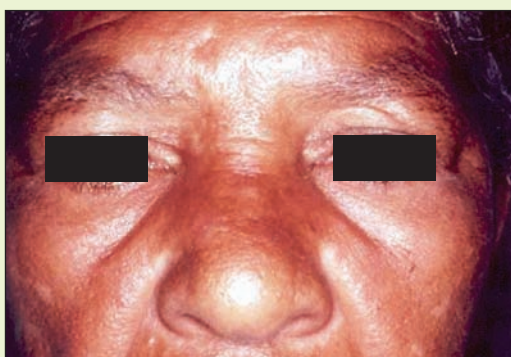


**Figura 36.** Impetigo. Múltiplas crostas e erosões, com poucos dias de evolução. O tratamento teve êxito com antibioticoterapia por via oral, durante sete dias.





**Figura 37 A.** LTA. Lesão ulcerosa com bordas bem delimitadas e levemente elevadas. Base eritematosa e infiltrada, fundo com presença de granulações grosseiras, parcialmente recoberto por crostas e por secreção seropurulenta. Localizada na região paraorbital, acompanhada de infiltração e eritema das pálpebras superior e inferior. Diagnóstico diferencial com carcinoma.



**Figura 37 B.** LTA localizada. Cicatriz correspondente à evolução da figura 37A. Quase imperceptível, desproporcional ao aspecto da lesão ativa devido ao pregueamento natural da pele daquela região, favorecido pela idade da paciente. Aproximadamente um ano e meio após o tratamento.



**Figura 38.** LTA causada por *Leishmania (L.) mexicana*. Lesão infiltrativa, exulcerada e crostosa, acometendo região bipalpebral.



**Figura 39.** Carcinoma basocelular. O paciente foi erroneamente tratado com 700 ampolas de antimoniato de N-metil-glucamina. A biópsia (exame histopatológico) é essencial para o correto diagnóstico e tratamento adequado.



**Figura 40.** Paracoccidioomicose. Lesão ulcerosa destrutiva do pavilhão auricular, assemelhando-se à lesão ulcerosa da forma cutânea localizada da LTA. Obseva-se a presença de lesão gomosa abaixo do pavilhão auricular.



**Figura 41.** Dermatite artefacta ou patomímia (lesão provocada pelo próprio paciente). Lesão ulcerosa com 5 anos de evolução, localizada no dorso da mão, assemelhando-se à lesão ulcerosa da forma cutânea localizada da LTA. Esta paciente chegou a realizar teste terapêutico com antimonial pentavalente, haja vista que era proveniente de área endêmica, apresentava intradermorreação de Montenegro positiva e histopatologia com aspecto inflamatório crônico granulomatoso com ausência de parasitas. A cura foi obtida aplicando-se aparelho gessado, para impedir o acesso à lesão.



**Figura 42.** Esporotricose. Lesão ulcerosa localizada no dorso da mão, acompanhada de linfangite ascendente, assemelhando-se à forma cutânea localizada da LTA com envolvimento linfático.



Com freqüência, em algumas regiões do país, os pacientes apresentam pequenas pápulas na periferia das lesões de LTA (também chamadas de leishmânides – figura 43).

**Figura 43.** LTA. Lesão ulcerosa central, recoberta por crosta, apresentando lesões papulosas periféricas (leishmânides).



Em algumas localizações, tais como nos pés, nos pavilhões auriculares, no pênis e em outras, as úlceras leishmanióticas podem assumir aspectos clínicos atípicos e de difícil diagnóstico (figuras 44 a 48). Nesses casos, os exames laboratoriais são essenciais para o diagnóstico.



**Figura 44.** LTA. Lesão ulcerosa atípica, envolvida por eritema e infiltração que se estende ao dorso do pé. A confirmação da LTA foi feita por exame anátomo-patológico.



**Figura 45.** LTA. Lesão ulcerosa em pavilhão auricular, com poucos dias de evolução. O paciente havia sido tratado com antibiótico, sem apresentar melhora. O exame direto possibilitou o diagnóstico.



**Figura 46.** LTA. Aspecto simulando piodermite. A coleta do material para o exame direto ou histopatologia só deverá ser realizada após tratamento da infecção bacteriana com antibioticoterapia sistêmica.



**Figura 47.** LTA. O aspecto clínico é atípico, mas a história epidemiológica do paciente era importante, pois ele procedia de área de desmatamento de selva primária.



**Figura 48.** Carcinoma. Este paciente foi tratado com 80 ampolas de antimoniato de N-metil-glucamina, sem exame que comprovasse a LTA.

Excluídas as manifestações ulcerosas, a LTA pode apresentar-se com os seguintes aspectos clínicos:

- a) Lesões pápulo-tuberosas ou em placas – estes aspectos clínicos são relativamente freqüentes na LTA. As lesões são elevadas, às vezes com depressão ou erosão/ulceração e crosta central (figuras 49 e 50).

**Figura 49.** LTA. Lesões papulosas, isoladas e confluentes, formando placa. Diagnóstico confirmado por exame anátomo-patológico.







**Figura 50.** LTA. Lesões papulosas, isoladas e confluentes, formando placa. Algumas pápulas apresentam pequenas ulcerações centrais, recobertas por crostas.



**Figura 51.** LTA. Placa apresentando pápulas e áreas com aspecto verrucoso. Este tipo de lesão pode confundir-se com cromomicose, tuberculose, esporotricose verrucosa e, às vezes, tumores. O exame direto foi negativo para LTA; a biópsia e o exame anátomo-patológico são fundamentais para o diagnóstico.

- b) Lesões verrucosas – caracterizam-se por placas, parcial ou totalmente hipercheratóticas, simulando tuberculose, cromomicose, esporotricose, paracoccidiodomicose, psoríase, sífilis terciária e outras doenças menos frequentes (figuras 51 a 55).



**Figura 52.** LTA. Infiltração de aspecto verrucoso. Exame direto: negativo. Confirmação diagnóstica: exame anátomo-patológico. Às vezes, nesses casos, mesmo patologistas experientes têm dificuldade em estabelecer o diagnóstico definitivo. Para tanto, podem ser necessárias colorações especiais, técnicas de imuno-histoquímica, cultura em meios especiais (para fungos e Leishmania) ou inoculação em animais de laboratório.



**Figura 53.** Cromomicose. Placa hiperqueratótica. Em pacientes com esse tipo de lesão, deve-se, sempre, realizar duas biópsias: uma para o exame micológico e outra para o anátomo-patológico.



**Figura 54.** Cromomicose. Hiperqueratose e lesões cicatriciais. No exame micológico foi isolado o fungo responsável pela micose. Histopatologia compatível com cromomicose.



**Figura 55.** Esporotricose. Lesão verrucosa de longa evolução, localizada na pirâmide nasal, assemelhando-se à lesão verrucosa da forma cutânea localizada da LTA.



**Figura 56.** LTA. Aspecto atípico, simulando piodermite e quaisquer outras doenças que apresentem aspecto verrucoso. O exame micológico revelou-se negativo e o anátomo-patológico, compatível com a LTA. Fez prova terapêutica com antimoniato de N-metilglucamina, verificando-se acentuada melhora após 10 dias de tratamento. Caso não haja resposta ao tratamento recomendado, é aconselhável encaminhar o paciente para o serviço de referência ou então repetir os exames.

- c) Lesões vegetantes – são papilomatosas, úmidas e de consistência mole (simulam boubá) ou papilomatosas atípicas, ceratósicas ou verrucosas, lembrando a cromomicose.
- d) Lesões atípicas – nas áreas endêmicas, é sempre importante pensar em LTA, particularmente em quadros dermatológicos de difícil diagnóstico (figura 56).

Faz-se importante ressaltar que, nas formas clínicas anteriormente descritas, a pesquisa direta de *Leishmania* apresenta-se negativa em percentual expressivo dos casos. Por isso, é de vital importância a realização dos exames complementares para o correto diagnóstico e tratamento adequado.

**Não trate o paciente sem o diagnóstico de certeza.  
Na dúvida, encaminhe-o para um serviço de referência.**

A presença de linfangite, em disposição centrípeta, pode ser observada a partir das lesões iniciais da LTA. Às vezes, surgem lesões francamente gomosas (nódulos que amolecem e fistulizam, drenando o material para o exterior), simulando a esporotricose (figuras 57 e 58).

**Figura 57.** LTA. A linfangite, caracterizada pelas lesões nodulares, surgiu a partir da lesão primária, ulcerosa, sobre o quirodáctilo. Na maioria das vezes, não é tão evidente, podendo apenas ser evidenciada pela palpação.



**Figura 58.** Esporotricose. Forma cutâneo-linfática. Lesão ulcerosa, localizada no dorso da mão, acompanhada de linfangite ascendente e de nódulos subcutâneos em "fila indiana", assemelhando-se à forma cutânea da leishmaniose com comprometimento linfático.





Nos pacientes com múltiplas lesões (figura 59), o quadro dermatológico pode ser polimorfo, coexistindo as várias manifestações cutâneas já referidas.

**Figura 59.** LTA. Múltiplas lesões. Lesões papulosas, pápulo-ulcerosas e ulcerosas.



### 2.3 Diagnóstico laboratorial

Após a suspeita clínica, o diagnóstico deve ser confirmado por exames laboratoriais. A rotina mínima de investigação deve constar da realização do teste de IRM, associado a, no mínimo, um exame parasitológico, geralmente a pesquisa direta de *Leishmania* em esfregaço de lesão cutânea.

A IRM é geralmente positiva em todas as formas clínicas com mais de dois meses de evolução, com exceção da LCD. Pode ser positiva em indivíduos apenas com infecção, mas sem a presença clínica da LTA. Vale ressaltar que o resultado positivo desse exame não deve ser considerado conclusivo para o diagnóstico de certeza de LTA (figuras 60 e 61).



**Figura 60.** IRM. Deve-se inocular intradermicamente 0,1ml do antígeno. A leitura deve ser realizada após 48/72h da realização do teste – considerado positivo quando a enduração for maior ou igual a 5mm.

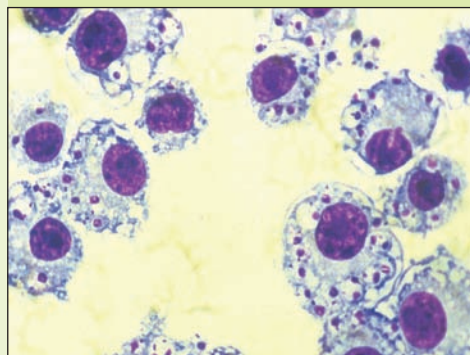


**Figura 61.** IRM. Resultado positivo em paciente procedente de área endêmica, sem lesão em atividade (o uso de caneta de ponta grossa na figura é meramente ilustrativo, sendo recomendado o uso de caneta esferográfica para a realização da leitura do teste).

O exame direto, realizado no material coletado da borda da úlcera e corado pelo Giemsa, possibilita o diagnóstico da maioria dos casos com tempo de evolução inferior a 2/3 meses. Quanto mais recente for a lesão, maior será a chance de se encontrar a *Leishmania* (figuras 62 e 63).



**Figura 62.** LTA. Coleta do material de lesão cutânea, feita com lâmina de bisturi. A coleta deve ser sempre realizada na borda da lesão, a qual deve estar limpa, sem infecção bacteriana associada.



**Figura 63.** LTA. Presença de formas amastigotas, observadas após coloração com Giemsa. Este exame define o diagnóstico de LTA.

Em lesões causadas por *L. (V.) braziliensis*, a escassez parasitária característica dessa espécie diminui a sensibilidade desse exame, aumentando a probabilidade de resultados falso-negativos. O sucesso do exame direto reside na coleta adequada. A úlcera deve estar limpa, sem infecção secundária.

Além da pesquisa direta em raspado da lesão cutânea, a demonstração do agente etiológico pode ser obtida por diferentes métodos laboratoriais, tais como cultura, inoculação em *hamster* e exame histopatológico. Além de contribuir para a eventual demonstração do parasito, o exame histopatológico pode oferecer, ainda, importantes subsídios para o diagnóstico diferencial, com outras entidades de etiologia infecciosa ou não, que guardam aspectos clínicos e epidemiológicos comuns à leishmaniose tegumentar.

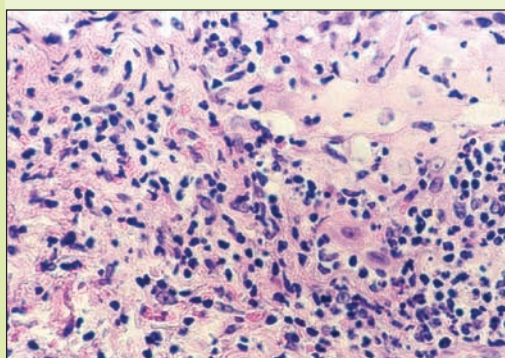
Nas lesões causadas pela *Leishmania (L.) amazonensis*, os parasitos são facilmente encontrados, pois acumulam-se em grande número de macrófagos, freqüentemente vacuolizados. Nas lesões causadas pela *Leishmania (V.) braziliensis*, o encontro das formas amastigotas do parasito nos tecidos costuma ser mais fácil nas lesões recentes, tornando-se cada vez mais difícil com a cronicidade das lesões.

Esperanza Azougue (1983) ressaltou a importância da presença dos plasmócitos nas lesões, pois atuam como células sentinelas. Com a utilização do anticorpo policlonal antileishmania, pode-se obter uma visualização mais precisa do parasito em secções histopatológicas; entretanto, este anticorpo ainda não está comercialmente disponível.



Formas amastigotas de *Leishmania* são evidenciadas pela técnica de Hematoxilina & Eosina em secções de tecidos, como pequenos elementos redondos ou piriformes, medindo, aproximadamente, a oitava parte do tamanho do núcleo de um macrófago (figura 64). Têm citoplasma claro, núcleo discretamente basofílico e cinetoplasto também basofílico, puntiforme ou em forma de barra. São vistas em meio às células inflamatórias que ocupam amplamente o derma ou o córion da mucosa, e sua localização intracitoplasmática nem sempre é morfológicamente bem definida. A demonstração do parasito em secções histopatológicas requer pesquisa adicional em amostras de *imprint* do material de biópsia. Nesse tipo de amostra, os elementos parasitários apresentam-se freqüentemente alongados e parecem ser maiores em relação às imagens observadas em secções histopatológicas.

**Figura 64.** Borda de lesão apresentando, no derma papilar, macrófagos com numerosas formas amastigotas em vacúolos intracitoplasmáticos.

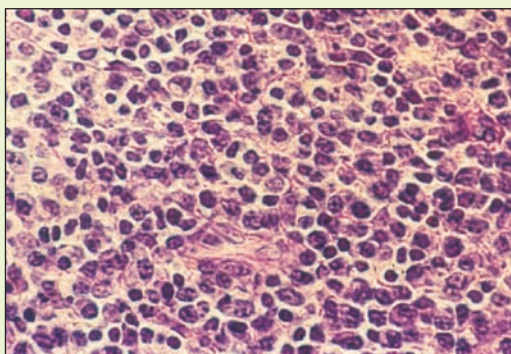


O principal diagnóstico diferencial da leishmaniose tegumentar em algumas regiões do Brasil é a esporotricose, lesão de etiologia fúngica que, como a LTA, associa-se à formação de granulomas e à freqüente dificuldade de visualização do seu agente etiológico. Outras doenças infecciosas, como a paracoccidiodomicose e a cromomicose, geralmente, permitem a visualização dos respectivos elementos fúngicos, possibilitando maior facilidade para o diagnóstico final. Do ponto de vista estritamente morfológico, o *Histoplasma capsulatum* assemelha-se às amastigotas de *Leishmania*. Entretanto, esse elemento fúngico impregna-se pelos corantes de prata e são positivos com a coloração do PAS (Periodic Acid Schiff), ao contrário das formas amastigotas de *Leishmania*.

A histopatologia da leishmaniose tegumentar tem sido alvo de numerosos estudos no Brasil, nos quais foram analisados aspectos encontrados nas diversas áreas onde é endêmica. No Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste do País, locais onde a predominância da transmissão de *L. (V.) braziliensis* é quase absoluta, há um tipo de padrão de reação tissular bem característico. Na região Amazônica, há transmissão de *L. (V.) guyanensis* – com resposta tissular similar à observada nas lesões causadas pelas *L. (V.) braziliensis* – e de *L. (L.) amazonensis*, que apresentam, como aspecto histopatológico mais característico, abundâncias de formas amastigotas identificadas nas lesões.

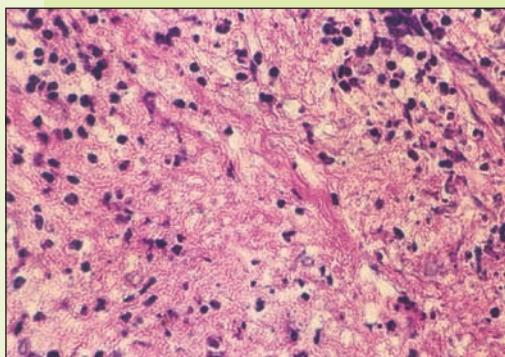
Nas regiões com predomínio da transmissão de *L. (V.) braziliensis*, e também nas áreas onde há *L. (V.) guyanensis*, o tipo de resposta tissular é constituído por uma série de reações que constituem eventos sucessivos frente à presença do parasito nos tecidos. Magalhães (1997), estudando 632 casos de LTA, observou seis tipos de reação tissular nas lesões da forma cutânea, identificados a seguir.

**2.3.1 Reação exsudativa celular (REC)** – reação inespecífica, tendo ocorrido em 34,2% dos casos (216/632) e constituída por um difuso infiltrado celular histioliinfoplas-mocitário, com proporções de células que tendiam para sua equivalência (figura 65).



**Figura 65.** REC, caracterizada por infiltrado celular dérmico (aumentada 400 vezes).

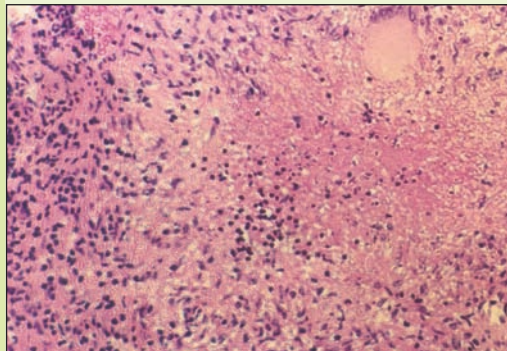
**2.3.2 Reação exsudativa e necrótica (REN)** – ocorreu em 8,1% dos casos (52/632), caracterizando-se, principalmente, pela presença de áreas de necrose no seio do infiltrado celular inespecífico (figura 66).



**Figura 66.** REN, caracterizada por extensa área de necrose no seio do infiltrado celular inflamatório (aumentada 400 vezes).

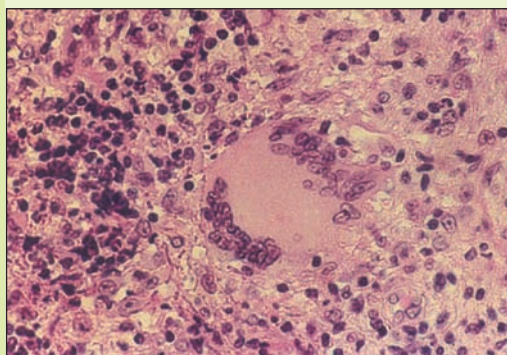
**2.3.3 Reação exsudativa e necrótico-granulomatosa (RENG)** – ocorreu em 34,9% dos casos (220/632), constituindo-se por reação granulomatosa associada às áreas de necrose (figura 67).

**Figura 67.** RENG, caracterizada por necrose tissular e reação granulomatosa (aumentada 250 vezes).

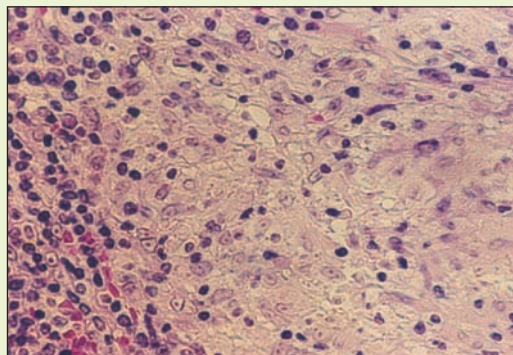


**2.3.4 Reação exsudativa e granulomatosa (REG)** – ocorreu em 18,2% dos casos (115/632), caracterizando-se por reação granulomatosa, do tipo desorganizada, na ausência de necrose tissular (figura 68).

**Figura 68.** REG, caracterizada pela presença nos tecidos de reação granulomatosa do tipo desorganizada, sem necrose (aumentada 400 vezes).

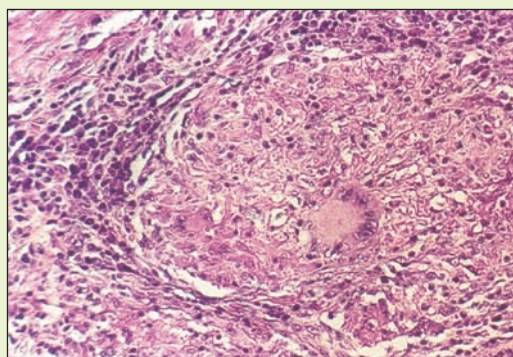


**2.3.5 Reação exsudativa e sarcoidiforme (RES)** – ocorreu em 3,7% dos casos (24/632), caracterizando-se pela presença de granulomas organizados semelhantes aos observados na sarcoidose (figura 69).



**Figura 69.** RES, caracterizada pela presença de granulomas organizados, constituídos exclusivamente por células epitelióides (aumentada 400 vezes).

**2.3.6 Reação exsudativa e tuberculóide (RET)** – ocorreu em 0,9% dos casos (6/632), verificando-se granulomas organizados semelhantes aos encontrados na tuberculose (figura 70).



**Figura 70.** RET, caracterizada pela presença de granuloma organizado constituído por células epitelióides, células gigantes tipo Langhans e coroa linfocitária externa (aumentada 250 vezes).

Nos pacientes com evolução mais longa, pode se fazer necessária a realização de outros exames, tais como micológico direto (para afastar micoses), cultura em meio NNN, sorologia e, eventualmente, inoculação em *hamster*. Nesses casos, o paciente deverá ser encaminhado ao centro de referência mais próximo.

## 2.4 Tratamento

As formas cutâneas da LTA apresentam resposta terapêutica aos antimoniais pentavalentes. No caso da LCD, a resposta terapêutica é insatisfatória, podendo haver regressão temporária, com recidivas constantes. A dose preconizada para a forma cutânea é de 10 a 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, durante 20 dias, recomendando-se 15 mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/



dia. Vale destacar que os capítulos 3 e 4 apresentam, respectivamente, os esquemas padronizados para LCD e LM.

Após o término da primeira série de tratamento (20 dias), o paciente que apresentar melhora clínica deverá realizar seguimento mensal, de acordo com as recomendações constantes no Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, do Ministério da Saúde (figuras 71 e 72).

Em geral, o percentual de refratariedade ao antimonial pentavalente descrito no Brasil é de 3% a 5%. A resposta terapêutica da LTA aos antimoniais pentavalentes pode variar conforme a região do País, a espécie e a cepa de *Leishmania* responsável pelo quadro, a localização da lesão, a dose e o tempo de duração do tratamento utilizado.

**Figura 71.** LTA. Cicatriz típica, com pele fina e apergaminhada, localizada em face pósterolateral do antebraço.



**Figura 72.** LTA. Cicatriz em indivíduo afrodescendente, com aspecto hipercrômico, mantendo as demais características.



# 3

**Forma Cutânea  
Difusa**



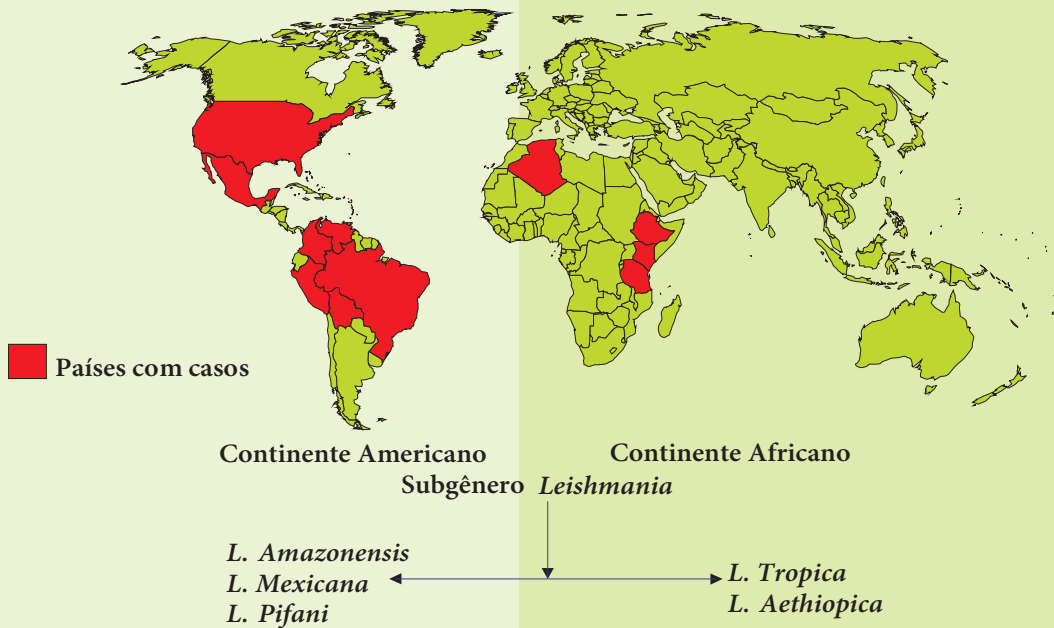


### 3.1 Aspectos epidemiológicos

A leishmaniose cutânea difusa (LCD) é considerada uma forma rara de apresentação clínica da LTA, com cerca de 350 casos descritos na literatura mundial. Existem relatos de seu encontro no continente Africano e nas Américas, destacando-se o primeiro com maior número de casos (figura 73).

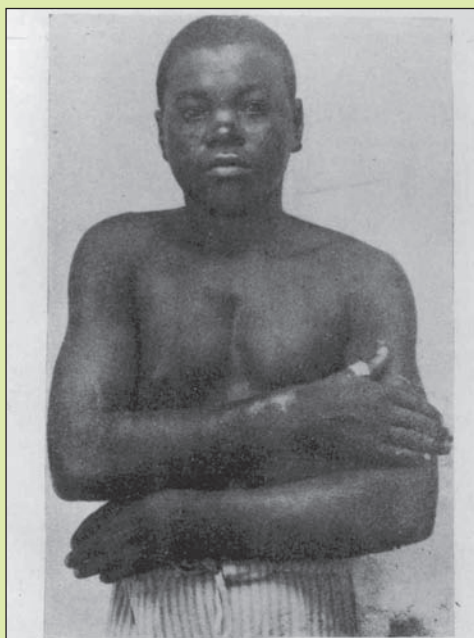
No Brasil, o agente etiológico responsável pela LCD é a *L. (L.) amazonensis*.

#### DISTRIBUIÇÃO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA NOS CONTINENTES



**Figura 73.** Distribuição da LCD nos continentes.

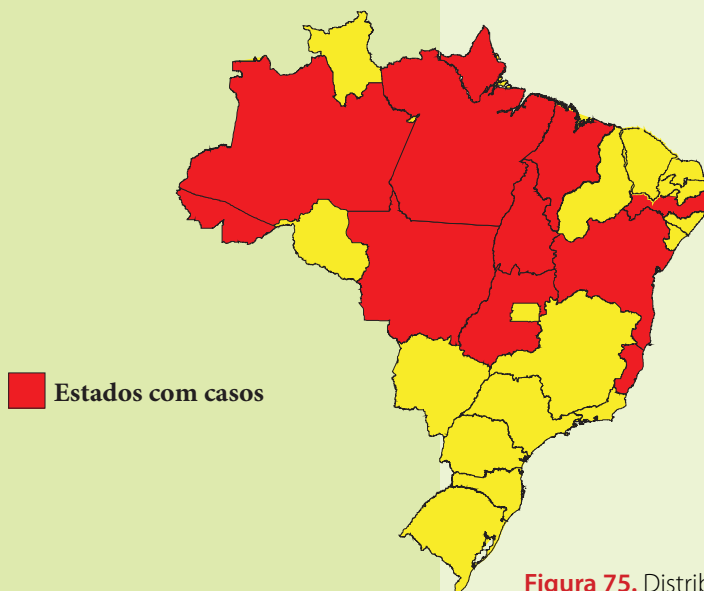
A descrição do primeiro caso da doença ocorreu no Brasil, em 1945, o qual já chama a atenção para o polimorfismo lesional e pelo comprometimento de extensa área de superfície cutânea, com predomínio de lesões não-ulceradas (SILVA, 1945) (figura 74).



**Figura 74.** Primeiro caso descrito de LCD.

Atualmente, há cerca de 40 casos de LCD em nosso País, dos quais a Bahia, o Pará e o Maranhão são responsáveis por aproximadamente 80% dos casos. As áreas onde a *L. (L.) amazonensis* foi identificada como agente etiológico da LT são consideradas áreas de risco para o aparecimento de casos da LCD (figura 75).

### DISTRIBUIÇÃO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA NO BRASIL



**Figura 75.** Distribuição da LCD no Brasil.

### 3.2 Aspectos clínicos e diagnóstico diferencial

Clinicamente, a LCD caracteriza-se por apresentar evolução crônica progressiva, geralmente acometendo as pessoas na primeira infância, com resposta terapêutica inicial satisfatória, recidivas freqüentes e caráter refratário a diversos esquemas terapêuticos propostos (figuras 76 e 77).



**Figura 76.** LCD. Paciente com 4 anos de idade e 3 anos de evolução da doença. Apresenta lesão em placa exulcerada gigante no membro inferior esquerdo, bem como placas infiltradas na face e nos membros superiores.



**Figura 77.** LCD. O mesmo paciente da figura 76, agora com 17 anos de idade e 16 anos de evolução da doença. Apresenta placas infiltradas na face e lesões papulo-nodulares recobertas por crostas na base do nariz.

Os pacientes apresentam um polimorfismo lesional característico, ocorrendo associação de lesões papulo-nodulares, tuberosas, tumorais, vegetantes, verrucosas, formando placas (figuras 78 a 89).



**Figura 78.** LCD. Lesões papulo-nódulo-verrucóides com descamação e algumas crostas.

**Figura 79.** LCD. Lesões pápulo-nódulo- verrucóides com crostas e exulcerações localizadas na face dorsal das mãos. Observa-se deformidade do 5.º quirodáctilo esquerdo.



**Figura 80.** LCD. Lesões pápulo-nódulo-tumorais formando placas infiltradas na região dorsal das mãos. Lesões exulceradas sobre a lesão pápulo-nódulo-tumoral.



**Figura 81.** LCD. Lesões vegetantes, com superfície verrucosa, com descamação e recobertas por crostas na base da pirâmide nasal.



**Figura 82.** LCD. Lesões pápulo-nodulares formando placa, com depressão central localizada no braço direito. Observe a pele apegaminhada entre os nódulos.







**Figura 83.** LCD. Extensas placas infiltradas, com presença de exulceração e crostas, localizadas na face posterior da perna direita.



**Figura 84.** LCD. Placas infiltradas, com áreas de hiperpigmentação, localizadas na face posterior das coxas e pernas.



**Figura 85.** LCD. Placa infiltrada com hiperpigmentação na pirâmide nasal e na face posterior do antebraço direito.



**Figura 86.** LCD. Placa cicatricial com discromia e aspecto apergaminhado de pele. Apesar de não ocorrer cura clínica, em algumas lesões, pode-se observar áreas de cicatrização após a realização de esquemas terapêuticos específicos.





**Figura 87.** LCD. Tubérculos e nódulos exulcerados recobertos por crostas. Presença de infecção bacteriana associada. Observa-se reabsorção óssea em pododáctilos.



**Figura 88.** LCD. Lesão vegetante recoberta por crosta na pirâmide nasal e na face. Lábios infiltrados.



**Figura 89.** LCD. Lesões infiltradas recobertas por crostas, com presença de edema gigante em falanges. Lesões verrucosas exulceradas, recobertas por crostas nos membros inferiores e pododáctilos. Pela imagem radiológica, havia também destruição dos espaços interfalangeanos nos quirodáctilos.

Os pacientes apresentam predomínio do perfil Th2 de resposta imune, com conseqüente déficit da ação macrofágica, cujas células apresentam-se repletas de parasitos, ausência de formação de granuloma e de necrose tissular, elementos estes característicos das outras formas clínicas de LT. Por essas razões, o paciente com LCD não apresenta lesões ulcerosas, sendo que estas, quando ocorrem, resultam de microlacerções na pele infiltrada, evoluindo com infecção bacteriana e exulcerações de extensões variáveis (figuras 90 a 92).



**Figura 90.** LCD. Lesões exulceradas recobertas por crostas.

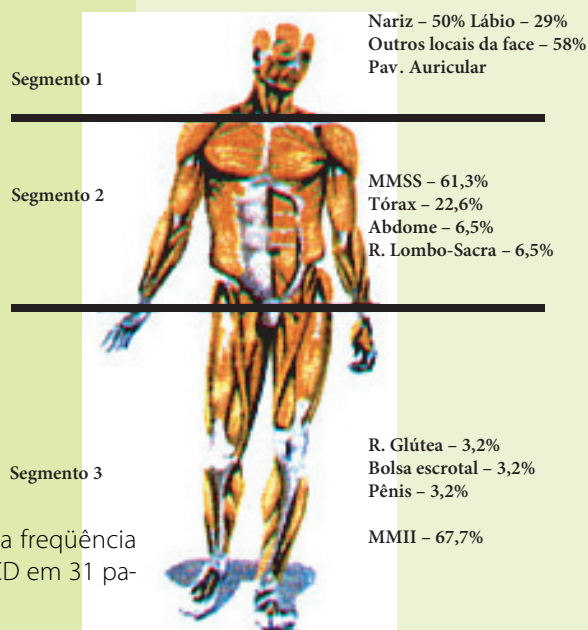


**Figura 91.** LCD. Lesões exulceradas.



**Figura 92.** LCD. Lesões exulceradas.

## DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA NA LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES DE LCD EM 31 PACIENTES NO BRASIL



**Figura 93.** LCD. Distribuição da frequência da localização das lesões de LCD em 31 pacientes descritos no Brasil.

Ocorre acometimento de grandes áreas corpóreas, envolvendo a face (regiões maxilares, pirâmide nasal e lábios), orelhas, tronco e membros (figura 93), de forma semelhante à hanseníase virchowiana, o que dificulta sobremaneira o diagnóstico diferencial, essencialmente clínico, entre as duas condições (figuras 94 a 97).

**Figura 94.** LCD. Lesões nódulo-tumorais na orelha e na face. Lesão vegetante recoberta por crostas na pirâmide nasal e nos lábios, assemelhando-se à hanseníase virchowiana.







**Figura 95.** LCD. Placas infiltradas recobertas por descamação e crostas, localizadas em regiões malares, pirâmide nasal e lábios.



**Figura 96.** LCD. Lesões pápulo-nodulares infiltrativas, localizadas na orelha, com cicatriz hipercrômica no lobo.



**Figura 97.** Hanseníase virchowiana. Lesões pápulo-túbero-nodulares infiltrativas em toda a face e orelhas, associadas à madarose.

A ausência de madarose e de alteração de sensibilidade tátil, térmica ou dolorosa, reforça a hipótese clínica de LCD. Contudo, faz-se fundamental a correta investigação laboratorial para realização do diagnóstico definitivo e a introdução de terapêutica adequada. Classicamente, não há acometimento do couro cabeludo, das regiões axilares, palmares, plantares e mucosas. Entretanto, nestas duas últimas, foi observado acometimento por contigüidade (figura 98).



**Figura 98.** LCD. Lesões vegetantes, verrucosas, exulceradas, recobertas por exsudatos e crostas, localizadas na extremidade distal do membro inferior da perna, incluindo a região plantar.

Pode ocorrer comprometimento ósseo, com reabsorção de tecido ósseo e deformidade de extremidades, havendo controvérsias quanto à etiopatogenia dessas lesões (figuras 99 e 100).



**Figura 99.** LCD. Lesões infiltradas com edema gigante de falange, exulceração recoberta por crostas. Observa-se reabsorção de falanges distais com deformação de extremidades.

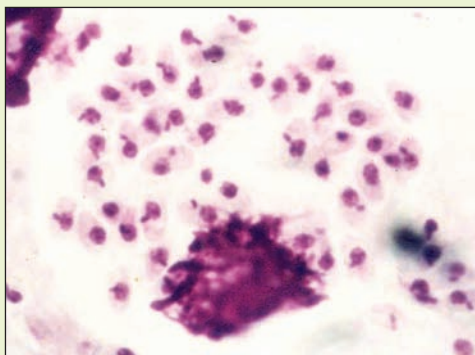
**Figura 100.** LCD. A mesma paciente da figura 99, após tratamento específico ( $Sb^{+5}$  + sulfato de paramomicina), tendo como resposta temporária a presença de cicatrizes atróficas com hipocromia e fibrose. Observa-se também reabsorção de falanges e deformação de extremidades.



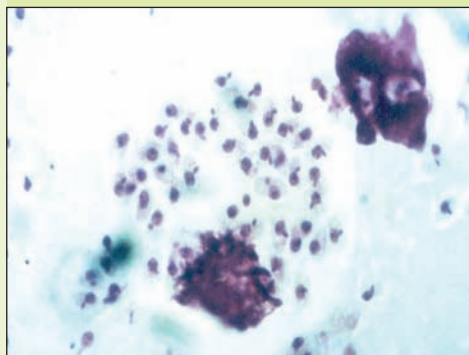


### 3.3 Diagnóstico laboratorial

A LCD caracteriza-se por uma deficiência específica da resposta imune celular, o que favorece a multiplicação e a persistência do parasito no organismo infectado, justificando a riqueza parasitária observada nas lesões de LT. A IRM costuma ser negativa nas diversas fases evolutivas da doença, e a pesquisa do parasito, em esfregaço de lesão cutânea, apresenta formas amastigotas em abundância (figuras 101 e 102).



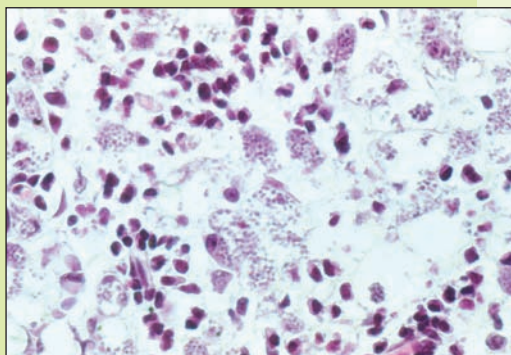
**Figura 101.** LCD. Presença de formas amastigotas de *Leishmania* em esfregaço de lesão cutânea, coloração pelo Giemsa (aumentada 1.000 vezes).



**Figura 102.** LCD. Formas amastigotas observadas em esfregaços de lesão cutânea, coloração pelo Giemsa (aumentada 1.000 vezes).

Sempre que houver suspeita da ocorrência dessa forma de LT, faz-se necessário realizar exame anátomo-patológico para caracterização do padrão histopatológico e cultura em meios específicos para o isolamento e caracterização da espécie envolvida. Dessa forma, os pacientes devem ser sempre encaminhados a um serviço de referência, para realização de investigação diagnóstica e caracterização clínico-imunológica da LCD.

As lesões causadas pela *L.(L.) amazonensis* podem apresentar-se sob duas formas clínicas – a localizada e a difusa. A distinção entre essas duas formas de lesões, ambas com grande número de parasitos, é que, na forma localizada, ocorre necrose tissular, seguida pelo desenvolvimento de reação granulomatosa; e na forma difusa, não há necrose tissular, mas sim perpetuação das lesões em que destaca-se, como alteração fundamental, o acúmulo de macrófagos vacuolizados repletos de parasitos. (figura 103).



**Figura 103.** LCD. Exame histopatológico da pele caracterizado pela presença maciça de macrófagos vacuolizados repletos de formas amastigotas, associada a focos esparsos de plasmócitos HE (aumentada 400 vezes).

### 3.4 Tratamento

A resposta terapêutica aos esquemas propostos pela Organização Mundial da Saúde e o Ministério da Saúde, utilizando antimoniais pentavalentes, pode ser inicialmente satisfatória. Entretanto, as recidivas costumam ser freqüentes, evoluindo com caráter refratário a novas séries de tratamento com antimoniais: esquemas terapêuticos alternativos, utilizando anfotericina B convencional ou lipossomal; associação de interferon  $\gamma$  + antimoniais pentavalentes; sulfato de aminosidina; associação de alopurinol + antimoniais pentavalentes; pentamidinas, dentre outros, têm sido utilizados com resultados variáveis (figuras 104 a 109).

A obtenção de cura clínica, associada à reversão permanente da imunossupressão específica apresentada pelo paciente, não foi relatada até o momento, caracterizando a LCD como uma forma de LT refratária ao tratamento, fazendo com que o paciente necessite de acompanhamento clínico constante.



**Figura 104.** LCD. Paciente da figura 92, apresentando cicatrizes atróficas, hipocrômicas, apergaminhadas, brilhosa e fibrose, após a utilização de IFN  $\gamma$  + Sb<sup>+5</sup>.



**Figura 105.** LCD. O mesmo paciente das figuras 92 e 104, apresentando cicatrizes atróficas, hipocrômicas e fibrose.



**Figura 106.** LCD. Lesões pápulo-túbero-nodulares, formando placas em algumas áreas.



**Figura 107.** LCD. Cicatrizes atróficas, apergaminhadas e brilhosas, após o uso de isotionato de pentamidina.



**Figura 108.** LCD. A mesma paciente das figuras 89 e 98, após o tratamento com antimonial pentavalente + sulfato de paramomicina.



**Figura 109.** LCD. A mesma paciente das figuras 89, 98 e 108, após o tratamento com antimonial pentavalente + sulfato de paramomicina. Observa-se lesão cicatricial na região plantar.



# 4

## Forma Mucosa





#### 4.1 Classificação clínica

A forma mucosa da leishmaniose tegumentar (LT) é geralmente causada por disseminação hematogênica dos parasitos para as mucosas nasais, orofaringe, palato, lábios, língua, laringe e, excepcionalmente, traquéia e árvore respiratória superior (figuras 110 a 115).



**Figura 110.** LTA. Forma mucosa tardia, com infecção secundária e destruição parcial da região nasolabial.



**Figura 111.** LTA. Forma mucosa tardia, com infecção secundária e destruição parcial da região nasolabial.



**Figura 112.** LTA. Forma mucosa tardia, com ulceração nas fossas nasais e destruição do septo cartilaginoso.



**Figura 113.** LTA. Forma mucosa tardia, com infiltração, ulceração e destruição do septo cartilaginoso e do lábio superior.



**Figura 114.** LTA. Lesões vegetantes, ulceradas, em base da pirâmide nasal, comprometendo algumas áreas da face e do lábio superior.



**Figura 115.** LTA. Lesão ulcerada, recoberta por exsudato e crosta, comprometendo grande parte do lábio superior, com destruição parcial e deformidade da pirâmide nasal.

As mucosas conjuntival, genital e anal também podem ser eventualmente atingidas (figuras 116, 117A e 117B).



**Figura 116.** LTA. Lesão ulcerada rasa, localizada em região bipalpebral, causando destruição parcial das pálpebras. Observe o paciente com lesões em atividade na figura 136.



**Figura 117 A.** LTA. Lesão ulcerada na glândula, recoberta por exsudato seropurulento. Diagnóstico diferencial com algumas DST e carcinoma espinocelular.



**Figura 117 B.** LTA. Lesões ulceradas, comprometendo pele do prepúcio e bolsa escrotal. Diagnóstico diferencial com algumas DST.



De acordo com a classificação clínica proposta por Marzochi & Marzochi (capítulo 1, 1997), e considerando-se como parâmetros o tempo decorrido entre as lesões cutâneas e mucosas, o possível local de inoculação e a localização das lesões, a forma mucosa pode receber as seguintes classificações:

**4.1.1 Forma mucosa tardia** – caracteriza-se pelo aparecimento da lesão mucosa anos após o surgimento da lesão cutânea, fato que costuma ocorrer dentro dos dois primeiros anos, mas há relatos de sua ocorrência décadas após a erupção da lesão de pele (figuras 118 a 123).



**Figura 118.** LTA. Forma mucosa tardia, com infiltração e erosão do lábio superior, palato duro e mole.



**Figura 119.** LTA. Forma mucosa tardia, com infiltração e deformidade do nariz. Infiltração e ulceração com destruição parcial do lábio superior e inferior.



**Figura 120.** LTA. Forma mucosa tardia, com infiltração e ulceração do maciço central da face, com destruição parcial do nariz e do lábio superior.



**Figura 121.** LTA. Forma mucosa tardia, com infiltração e ulceração do maciço central da face, com destruição parcial da pirâmide nasal e dos lábios.



**Figura 122.** LTA. Cicatriz atrófica em região temporal esquerda, resultante de úlcera não tratada. Sessenta anos após o surgimento da úlcera, a paciente evoluiu para forma mucosa tardia.

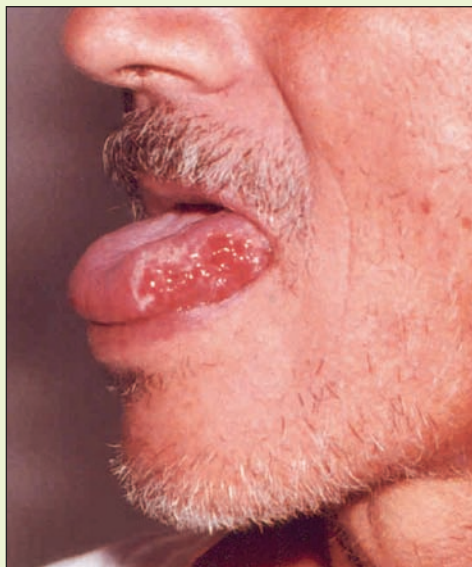


**Figura 123.** LTA. Forma mucosa tardia, com deformidade nasal e ulceração na língua.

**4.1.2 Forma mucosa indeterminada** – acometimento mucoso, sem identificação da porta de entrada, supondo-se que as lesões mucosas sejam originadas de infecção sem manifestação cutânea clínica prévia (figuras 124 e 125).



**Figura 124.** LTA. Forma mucosa indeterminada, com infiltração das regiões malares, palato mole, lábios e nariz, com deformidade deste último.



**Figura 125.** LTA. Forma mucosa indeterminada, apresentando úlcera com fundo granuloso na borda da língua. Sem comprometimento de outras mucosas.



4.1.3 Forma mucosa concomitante – aparecimento de lesão mucosa simultânea a uma lesão ativa da pele (figuras 126A, 126B e 127).

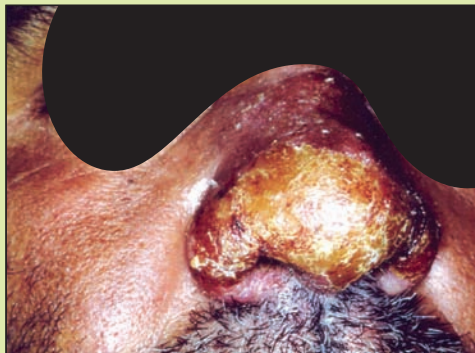


**Figuras. 126 A e 126 B.** LTA. Forma mucosa concomitante, com infiltração na pirâmide nasal e placas verrucosas nos cotovelos.



**Figura 127.** LTA. Forma mucosa concomitante. Lesão do palato e lábio superior simultânea à lesão cutânea na pirâmide nasal.

**4.1.4 Forma mucosa contígua** – o envolvimento da mucosa ocorre em decorrência da expansão de uma lesão cutânea pré-existente (figuras 128, 129, 130A, 130B e 130C).



**Figura 128.** LTA. Forma mucosa contígua, com lesão infiltrativa e recoberta por crosta na pirâmide nasal.



**Figura 129.** LTA. Forma mucosa contígua, com lesão infiltrativa e recoberta por crosta na pirâmide nasal.



**Figura 130 A e 130 B.** LTA. Forma mucosa contígua. Infiltração da face por LTA associada à rinofima.



**Figura 130C.** LTA. Forma mucosa contígua. O mesmo paciente das figuras 130A e 130B. Lesão da mucosa oral por contigüidade.

**4.1.5 Forma mucosa primária** – situação em que a lesão de mucosa é causada pela picada do vetor diretamente na mucosa, restrita às mucosas labial e genital (figuras 131 a 133).



**Figura 131.** LTA. Forma mucosa primária. Lesão ulcerada recoberta por crosta em lábio inferior.



**Figura 132.** LTA. Forma mucosa primária. Lesões úlcero-infiltrativas, recobertas por exsudato e crostas nos lábios.



**Figura 133.** LTA. Forma mucosa primária. Lesão úlcero-infiltrativa, recoberta por exsudato e crosta em lábio inferior.



No Brasil, a forma mucosa ocorre em 3% a 5% dos pacientes infectados por *L. (V.) braziliensis*; destes, cerca de 1% pode evoluir para óbito. Excepcionalmente, a forma mucosa pode ser causada pela *L. (L.) amazonensis* ou pela *L. (V.) guyanensis* (figuras 134 e 135).

**Figura 134.** LTA. Forma mucosa tardia grave causada por *L. (L.) amazonensis*. Lesões ulcero-infiltrativas no maciço central da face, com destruição parcial do nariz e septo cartilaginoso. O paciente apresentava IRM negativa e não respondeu a nenhum tratamento, evoluindo para óbito por septicemia, causada por broncopneumonia aspirativa.



**Figura 135.** LTA. Forma mucosa concomitante grave, com deformidade da pirâmide nasal, ulceração extensa com exsudato purulento atingindo lábios, boca e língua. O paciente apresentava IRM negativa e não respondeu a nenhum tratamento, evoluindo para óbito por septicemia, causada por broncopneumonia aspirativa.



#### 4.2 Aspectos clínicos e diagnóstico diferencial

A forma mucosa tem como sinais e sintomas mais importantes a obstrução nasal, rinorréia, sangramento, odinofagia, rouquidão e tosse, podendo, em sua fase inicial, ser assintomática. As lesões mais antigas podem levar a graves deformidades e mutilações da face (figuras 136 a 140).



**Figura 136.** LTA. Forma mucosa tardia. Lesões infiltrativas, recobertas por crostas e disseminadas por toda a face. Ulceração extensa, atingindo nariz, lábios e boca. Perda de parte da pirâmide nasal. O paciente era diabético.



**Figuras 137.** LTA. Forma mucosa tardia. Extensa ulceração, destruindo parcialmente o nariz e o lábio superior.



**Figuras 138.** LTA. Forma mucosa tardia. Extensa ulceração, destruindo parcialmente o nariz e o lábio superior.



**Figura 139.** LTA. Forma mucosa tardia. Infiltração e ulceração do nariz e do lábio superior, com perda parcial da pirâmide nasal.





**Figura 140.** LTA. Forma cutânea disseminada, com múltiplas lesões pequenas, pápulo-tuberosas, exulceradas.

No exame das mucosas, podem ser observados eritema, infiltração, ulceração com fundo granuloso, perfuração ou até perda do septo cartilaginoso nasal. Lesões dessa mesma natureza podem ser evidenciadas em outras mucosas atingidas. Sugere-se, sempre, examinar as mucosas de paciente com lesão cutânea de LTA, principalmente, nas regiões onde a *L. (V.) braziliensis* predomina, pois geralmente as lesões mucosas são assintomáticas.

O diagnóstico diferencial é feito com paracoccidiodomicose, neoplasias (carcinoma epidermóide, carcinoma basocelular, granuloma médio facial e outros linfomas), rinoscleroma, rinosporidiose, entomoftoromicose, hanseníase virchowiana, sífilis terciária, perfuração do septo nasal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, sinusite, granulomatose de Wegner (figuras 141A a 147).

**Figura 141 A.** Paracoccidiodomicose. Lesão ulcerada de bordas elevadas, bem demarcadas, com fundo pontilhado hemorrágico, de aspecto moriforme. O diagnóstico diferencial da infecção fúngica baseia-se, em geral, na presença de múltiplas úlceras bucais.





**Figura 141 B.** Paracoccidioidomicose. O mesmo paciente da figura 141A. Lesão ulcerada com as mesmas características da figura anterior, localizada no palato duro e na gengiva em torno dos dentes, com destruição dos tecidos de suporte. O diagnóstico foi clínico, laboratorial e por imagens dos campos pulmonares.



**Figura 141 C.** Paracoccidioidomicose. O mesmo paciente das figuras 141A e B, com infiltração nos lábios e no palato duro e úlcera na comissura labial e no palato mole.



**Figura 142.** Carcinoma basocelular. Extensa ulceração atingindo os tecidos moles da pirâmide nasal, a região o periorbitária e olho direito.



**Figura 143.** Carcinoma espinocelular. Úlcera irregular com bordas elevadas e fundo crateriforme, recoberta, em parte, por pseudomembrana branca envolvendo os palatos. O diagnóstico foi confirmado pelo exame histopatológico.



**Figura 144.** Rinosporidiose. Lesão infiltrada polipóide no septo nasal esquerdo.



**Figura 145.** Sarcoidose. Lesões pápulo-infiltrativas, localizadas no nariz e nos lábios.



**Figura 146.** Paracoccidioidomicose. Lesões úlcero-vegetantes, localizadas na base da pirâmide nasal e nos lábios.



**Figura 147.** Entomoftoromicose. Lesão infiltrativa, com edema acentuado nos dois terços inferiores da face, com deformidade do nariz e dos lábios.

### 4.3 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da leishmaniose mucosa pode ser feito por métodos parasitológicos, histopatológicos e imunológicos e por testes de biologia molecular.

O diagnóstico de certeza depende da visualização do parasito, podendo ser realizado pela pesquisa de amastigota por meio de biópsia para exame anátomo-patológico, cultura e inoculação em *hamster*. O parasito raramente é encontrado nas lesões mucosas. *Leishmania (V.) braziliensis* apresenta escassez de amastigotas nas lesões, causadas por ela, e desenvolve-se com dificuldade em cultura e em animais, merecendo o comentário feito por Lainson et al. (1977), “parasito de difícil isolamento e manutenção em laboratório”. Procura-se aumentar o rendimento no achado do parasito com associação de duas ou três técnicas parasitológicas dentre as citadas.

As técnicas mais utilizadas para a identificação da espécie de *Leishmania* são os anticorpos monoclonais (mais simples) e as isoenzimas, mas também pode ser realizada por hibridização do K-DNA e pela reação em cadeia de polimerase.

A identificação das espécies é importante para a epidemiologia, para a manifestação clínica, para o prognóstico da doença e para o estudo da susceptibilidade e da resistência do parasito às drogas.

Quanto ao diagnóstico imunológico, a IRM é de grande ajuda, com mais de 95% de positividade na forma mucosa, na qual, geralmente, atinge grandes diâmetros, podendo formar flictenula (bolha), ulcerar e causar adenite satélite. Pode ser negativa nas formas mucosas com imunodepressão (figura 148).



**Figura 148.** Leitura de intradermorreação de Montenegro após 48 horas. Reação flictenular em paciente com lesão mucosa.

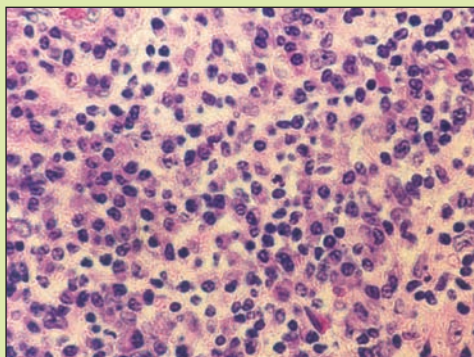
Os testes sorológicos de imunofluorescência indireta e Elisa são de alta sensibilidade e podem causar reações cruzadas em pacientes com doenças, tais como doença de Chagas, paracoccidiodomicose, pênfigo e leishmaniose visceral.

Na maioria das vezes, o exame histopatológico mostra um infiltrado linfohistoplasmocitário, compatível com grande número de doenças granulomatosas (citadas

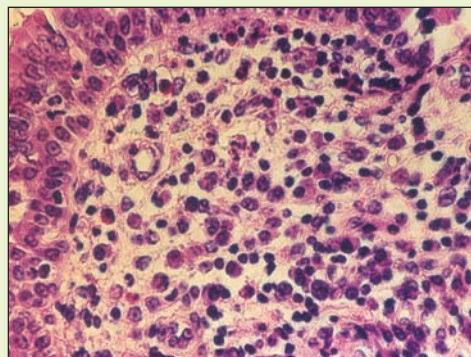


no diagnóstico diferencial). Esse exame só confirma a doença pelo encontro do parasito (RIDLEY, 1987). Nas formas mucosas, pode apresentar padrões distintos.

Em estudo realizado por Magalhães (1997), observou-se reação exsudativa celular em 63,3% dos casos (49/74) (figuras 149A e 149B); reação exsudativa e necrótica em 9,4% dos casos (7/74); reação exsudativa e necrótico-granulomatosa em 10,8% dos casos (8/74); reação exsudativa e granulomatosa em 13,5% dos casos (10/74), não tendo sido observadas reação exsudativa e sarcoidiforme, nem reação exsudativa e tuberculóide.



**Figura 149 A.** LTA. Forma mucosa. Lesão exibindo infiltrado celular linfo-histioplasmocitário, ocupando todo o córion da mucosa e comprometendo seu epitélio de revestimento, canto inferior direito (aumentada 400 vezes).



**Figura 149 B.** LTA. Forma mucosa. Lesão exibindo infiltrado celular linfo-histioplasmocitário, ocupando todo o córion da mucosa (aumentada 400 vezes).

As técnicas de PCR de alta sensibilidade e especificidade (LASKAY et al., 1995) e os anticorpos monoclonais específicos confirmam o diagnóstico de leishmaniose, além de também poder identificar a espécie de *Leishmania* causadora da doença. Espera-se que a maior acessibilidade, o menor custo e o domínio dessas técnicas ofereçam um futuro promissor à rápida confirmação diagnóstica e à identificação de espécies.

#### 4.4 Diagnóstico endoscópico por fibra óptica de lesões mucosas recentes

A realização do exame endoscópico em pacientes com LTA e sintomas sugestivos de comprometimento mucoso, objetiva o estudo semiótico detalhado de lesões detectadas durante o exame clínico otorrinolaringológico convencional ou, ainda, a detecção precoce de lesões não visualizadas durante o mesmo. Pode também ser utilizado para orientar e determinar o local de realização de biópsia para exame histopatológico. A biópsia das lesões mucosas, por ocasião do exame endoscópico, deverá ser feita após anestesia local com neotutocaína a 1%, aplicada com borrifador.

Para o estudo endoscópico, pode-se utilizar óptica rígida Hopkins de 0° para oroscopia, faringoscopia e rinoscopia anterior, e a de 90° para rinoscopia posterior e laringoscopia direta.



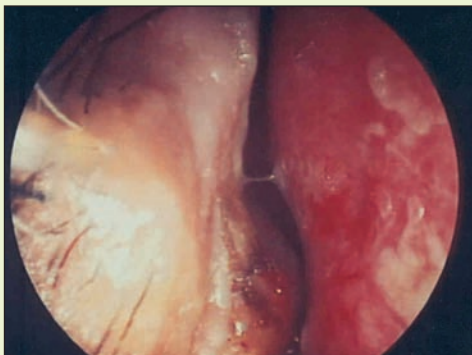
Durante o exame endoscópico, deve-se avaliar a localização, extensão e caracterização do comprometimento mucoso. Esses aspectos, associados aos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, deverão ser analisados, em conjunto, para o estabelecimento do diagnóstico diferencial (figuras 150 a 155).



**Figura 150.** LTA. Forma mucosa. Lesão infiltrativa ulcerada, recoberta por crostas na cavidade nasal.



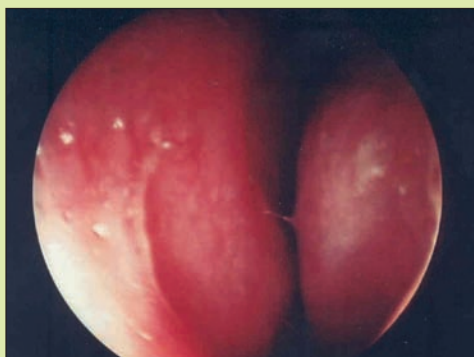
**Figura 151.** LTA. Forma mucosa. Lesão infiltrativa ulcerada, com fundo granuloso, recoberta por exsudato na cavidade nasal.



**Figura 152.** Paracoccidioidomicose. Imagens obtidas por endoscopia de fibra óptica de 30° do tipo Hopkins. Mucosa seca, hiperêmica e infiltrada. Observa-se secreção aderida à cabeça do corneto inferior e região septal. O diagnóstico diferencial da paracoccidioidomicose com a LTA, baseia-se nos achados micológicos, histopatológicos e sorológicos.



**Figura 153.** Paracoccidioidomicose. Imagens obtidas por endoscopia de fibra óptica de 30° do tipo Hopkins. Mucosa seca, hiperêmica e infiltrada, apresentando lesão úlcero-vegetante na cabeça do corneto inferior. O diagnóstico diferencial da paracoccidioidomicose com a LTA, baseia-se nos achados micológicos, histopatológicos e sorológicos.



**Figura 154.** Sífilis secundária. Imagens obtidas por endoscopia de fibra óptica de 30° do tipo Hopkins. Mucosa seca de cor vinho-sa, não ulcerada, friável e que apresenta infiltrado intenso. A identificação do *Treponema pallidum*, as características histopatológicas, os testes sorológicos e a cultura, estabelecem o diagnóstico diferencial da sífilis com a LTA.



**Figura 155.** Imagens obtidas por endoscopia de fibra óptica de 90° do tipo Hopkins. Mucosa infiltrada com lesão úlcero-vegetante da parede posterior da faringe, comprometimento da epiglote e região supraglótica, incluindo os ligamentos faringolaringícos e ariepiglóticos, causados pela LTA.

#### 4.5 Tratamento

A resposta ao tratamento depende da espécie do parasito e da imunidade celular do hospedeiro, sendo *L. (V.) braziliensis* a espécie de mais difícil resposta terapêutica. A droga de primeira escolha é o antimonial pentavalente, na dose de 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, durante 30 dias, por via endovenosa para facilitar a aplicação necessária. De preferência, essa dose é usada com rígido controle laboratorial das provas de função renal, hepática e pancreática e de monitoração por eletrocardiograma, controlando o espaço QTc.

A droga de segunda escolha é a anfotericina B clássica, também aplicada de forma endovenosa, iniciando-se o tratamento com doses de 0,5 mg/kg/dia até atingir um frasco (50mg) ou 1mg/kg/dia, aplicado três vezes por semana, com dose total de 2,5 a 3 gramas, em regime de internação hospitalar.

Outra opção é a pentamidina (isotionato e mesilato), aplicada por via intramuscular na dose de 4mg/kg/dia até completar, no máximo, dois gramas. Ambas são tóxicas para os rins, fígado e coração. Recomendação importante: a pentamidina, aplicada em dose superior a um grama, pode causar diabetes. Portanto, deve-se realizar e acompanhar o exame de glicose semanalmente.

A recidiva após tratamento é mais freqüente na forma mucosa, principalmente quando de longa duração e com várias mucosas atingidas. Por isso, é ideal que o paciente com lesão mucosa seja acompanhado por, no mínimo, dois anos após o tratamento (figura 156). No caso de co-infecção *Leishmania*-HIV, o acompanhamento deve ocorrer por tempo indeterminado, com avaliações otorrinolaringológicas semestrais no primeiro ano após a detecção da cicatrização das lesões, e, a seguir, anualmente (Brasil, 2004).

Seqüelas, principalmente as de ordem estética, podem ocorrer após a conclusão do tratamento e da cicatrização das lesões mucosas (figuras 157 a 161B). Vale ressaltar que sua correção cirúrgica pode reativar o quadro de LTA, com resultados insatisfatórios.



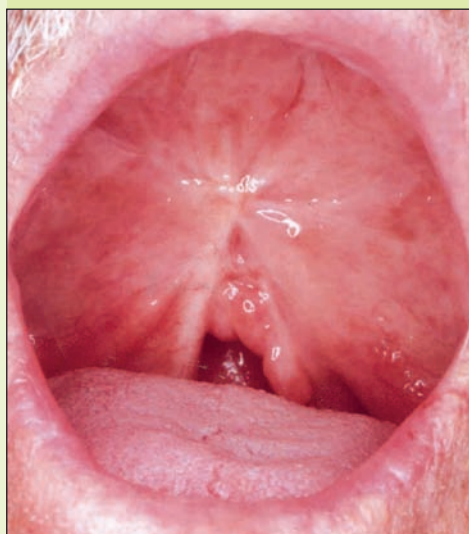
**Figura 156.** LTA. O mesmo paciente da figura 124, acompanhado por mais de 20 anos. Já utilizou todas as drogas específicas para LTA e, no momento, está sob controle parcial da doença. Contudo, apresenta atividade de lesões na orofaringe, laringe e boca.



**Figura 157.** LTA. Paciente das figuras 137 e 138, após tratamento com antimônio pentavalente (20 mg/Sb<sup>+5</sup>/Kg/dia, durante 30 dias).



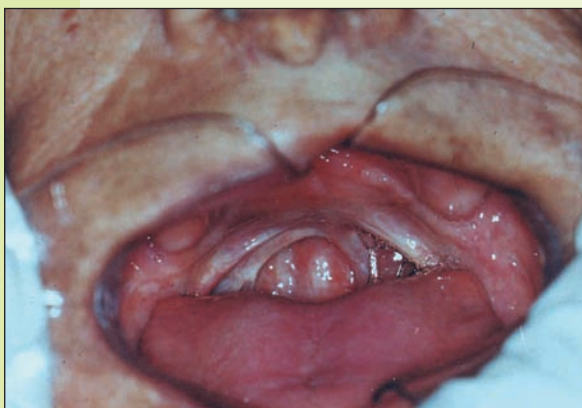
**Figura 158.** LTA. O mesmo paciente das figuras 137 e 138, mostrando deformidade da pirâmide nasal e mutilação do lábio superior.



**Figura 159.** LTA. O mesmo paciente da figura 118, após tratamento com anfotericina B lipossomal. Presença de cicatrizes retráteis no palato.



**Figura 160.** LTA. Imagem intra-oral após tratamento. Observa-se destruição total da úvula e parcial do palato mole, o que permite visualizar, ao fundo, a parede posterior da faringe.



**Figura 161 A.** LTA. Seqüelas envolvendo o nariz, destruição do septo nasal e desabamento da pirâmide nasal, conseqüentes do tratamento tardio.

**Figura 161 B.** LTA. Seqüelas envolvendo o nariz, destruição do septo nasal e desabamento da pirâmide nasal, conseqüentes do tratamento tardio.



# 5

**Associação da  
Leishmaniose  
Tegumentar  
Americana a  
Outras Doenças**





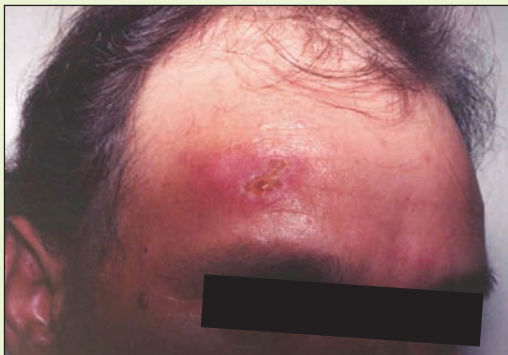
A associação da LTA a outras infecções ou afecções deve ser sempre considerada no momento do diagnóstico, haja vista que a concomitância de outras entidades clínicas pode influenciar na forma de apresentação, de evolução e de resposta terapêutica do paciente com LTA. A frequência dessas associações está relacionada às diferentes regiões geográficas do País, variando de acordo com a prevalência das diversas doenças na região de procedência ou provável local de infecção do paciente.

A associação da LTA a outras enfermidades tem sido pouco relatada na literatura, havendo descrições da concomitância de HIV, hanseníase e tuberculose ganglionar em pacientes com LTA. Dessa forma, nos limitaremos neste capítulo a descrever os aspectos relevantes referentes à associação *Leishmania/HIV*. Para mais esclarecimentos, consultar o Manual de Recomendações para o Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção *Leishmania/HIV*, do Ministério da Saúde.

### 5.1 Aspectos clínicos da co-infecção *Leishmania/HIV*

A ocorrência simultânea de infecção por HIV e por *Leishmania* spp. vem aumentando nos últimos anos, em vista da superposição dessas infecções na mesma área geográfica. Todas as apresentações clínicas da leishmaniose tegumentar, anteriormente apresentadas, podem estar presentes na co-infecção *Leishmania/HIV*.

Os aspectos clínicos que mais chamam a atenção em pacientes imunocomprometidos são a maior frequência do acometimento mucoso e da forma disseminada, a possibilidade de visceralização de espécies dermatrópicas e a maior frequência de recidivas. Lesões cutâneas típicas ou atípicas podem ocorrer em portadores de HIV e LTA e, mais raramente, na leishmaniose visceral (figuras 162 a 166).



**Figura 162.** LTA. Co-infecção *Leishmania/HIV*. Lesão ulcerada, com formato irregular, recoberta por crosta melissérica fina, com eritema e infiltração em torno dela.



**Figura 163 A.** LTA. Co-infecção *Leishmania*/HIV. Lesões cutâneas disseminadas, pápulo-tuberosas, formando placas em algumas áreas, localizadas na face.



**Figura 163 B.** LTA. Co-infecção *Leishmania*/HIV. Lesões cutâneas disseminadas, pápulo-tuberosas, formando placas em algumas áreas, localizadas na face.



**Figura 164 A.** LTA. Co-infecção *Leishmania*/HIV. Lesões cutâneas disseminadas na mesma paciente das figuras 163A e 163 B. Detalhes das lesões em placas, mostrando depressão e necrose central.



**Figura 164 B.** LTA. Co-infecção *Leishmania*/HIV. Lesões cutâneas disseminadas na mesma paciente das figuras 163A e 163 B. Detalhes das lesões em placas, mostrando depressão e necrose central.



**Figura 165 A.** LTA. Co-infecção *Leishmania*/HIV. Forma mucosa, com infiltração e ulcerações no maciço central da face, com destruição parcial da pirâmide nasal e comprometimento do lábio superior.



**Figura 165 B.** LTA. Co-infecção *Leishmania*/HIV. Forma mucosa, com infiltração e ulcerações no maciço central da face, com destruição parcial da pirâmide nasal e comprometimento do lábio superior.



**Figura 166.** LTA. Co-infecção *Leishmania*/HIV. Forma mucosa, lesão infiltrativa, ulcerada, recoberta por exsudato seropurulento e crostas melisséricas no maciço central da face.

A maior gravidade das lesões cutâneas e mucosas e a maior frequência de recidivas em pacientes com HIV ocorrem principalmente por estarem associadas à redução do número de linfócitos TCD4+, em geral, inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. A presença de outras infecções cutâneas, como sífilis, tuberculose cutânea, micoses, herpes simples de repetição, herpes zoster ou afecções como sarcoma de Kaposi, é comum e sugere investigação da infecção por HIV.

## 5.2 Diagnóstico laboratorial

A IRM apresenta-se geralmente negativa em pacientes com aids. Essa negatividade é explicada por tratar-se de um teste dependente de adequada resposta imune celular. O diagnóstico parasitológico, por exame direto (escarificação da borda da lesão ou *imprint* de fragmento de pele) ou por cultivo do material, em meio NNN-LIT, é facilitado pela grande quantidade de parasitos presentes nas lesões. Em alguns casos, os parasitos circulantes podem ser identificados pelo cultivo de sangue periférico, muito raro de acontecer em pacientes imunocompetentes. Em vista da possibilidade de visceralização de espécies dermotrópicas ou de manifestação cutânea na leishmaniose visceral, recomenda-se o isolamento e a caracterização da espécie.

No quadro 7, podem ser observadas as situações clínicas mais freqüentes, que sugerem a associação da co-infecção *Leishmania*/HIV.

**Quadro 7. Situações clínicas sugestivas da co-infecção *Leishmania*/HIV**

**Em portadores de HIV**

Qualquer tipo de lesão de pele e/ou mucosas em pacientes procedentes de área de transmissão.

**Em pacientes com leishmaniose tegumentar**

- a) forma mucosa com intradermorreação de Montenegro negativa;
- b) forma cutânea disseminada;
- c) concomitância de outras doenças de pele consideradas marcadores clínicos para o HIV;
- d) história ou concomitância de infecções oportunistas relacionadas com a aids;
- e) encontro do parasito em cultivo de sangue periférico;
- f) sinais e sintomas clínicos que sugiram visceralização;
- g) manifestação e/ou evolução atípica após tratamento, com recidivas ou surgimento de formas clínicas pouco usuais;
- h) isolamento de espécies do parasito usualmente não patogênicas.

### 5.3 Tratamento

Até o momento, o tratamento recomendado para a LTA em pacientes com HIV/ aids é o mesmo preconizado para os pacientes imunocompetentes, observando-se as restrições relacionadas à condição clínica dos mesmos. Uma ampla avaliação das funções orgânicas deve preceder o início do tratamento. A freqüência de monitoramento e a necessidade de hospitalização, como em outras situações que requerem cuidados com o uso da medicação escolhida, devem ser determinadas caso a caso. Os pacientes devem fazer uso da terapia anti-retroviral combinada, na tentativa de elevar o número de linfócitos TCD4+ e reduzir a carga viral. O tratamento de outras afecções e infecções deve ser instituído de forma adequada. Recomenda-se, portanto, uma especial atenção para as possíveis interações medicamentosas no paciente com leishmaniose tegumentar e infecção por HIV (figuras 167 e 168).





**Figura 167.** LTA. Co-infecção *Leishmania*/HIV. Observa-se regressão parcial das lesões da face do paciente da figura 166, durante o tratamento da LTA.



**Figura 168.** LTA. Co-infecção *Leishmania*/HIV. Lesão em processo de cicatrização no paciente da figura 162.

#### 5.4 Recidivas

Embora alguns autores sugiram a utilização de profilaxia com drogas leishmanicidas, não há consenso, na literatura, quanto ao benefício dessa medida e existe a preocupação da indução da resistência à droga utilizada para a profilaxia. As recidivas são frequentes, principalmente em pacientes que não aderiram à terapia anti-retroviral ou que não apresentaram resposta favorável ao esquema utilizado. Nesses casos, esforços devem ser realizados para a obtenção do sucesso com a terapia anti-retroviral (figura 169).



**Figura 169.** O mesmo paciente da figura 165, com aids, apresentando recidiva de leishmaniose mucosa com comprometimento da pele e do lábio superior, após tratamento específico.



# **Referências Bibliográficas**



ABELDA, S. M. et al. Adhesion molecules and inflammatory injuries. *Faseb J.*, [S. l.], v. 8, p. 504-512, 1994.

ADAMS, A. R. D. The granulomatous inflammatory response: a review. *Amer. Journ. Pathol.*, [S. l.], v. 84, p. 164-191, 1976.

AKUFFO, H. O.; BRITTON, S. F. F. Contribution of non-leishmania-specific immunity to resistance to leishmania infection in humans. *Clin. Exp. Imm.*, [S. l.], v. 87, p. 58-64, 1992.

ALEXANDER, J.; RUSSEL, D. Parasites antigens, their role in protection, diagnosis and scape in the leishmaniasis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, [S. l.], v. 120, p. 43-67, 1985.

\_\_\_\_\_. The interaction of Leishmania species with macrophages. *Adv. Parasitol.*, [S. l.], v. 31, p. 175-254, 1992.

ALEXANDER, J.; VICKERMAN, K. Fusion of host cell secondary lysosomes with the parasitophorous vacuoles of Leishmania mexicana infected macrophages. *Journ. Prot.*, [S. l.], v. 22, p. 502-508, 1984.

ARAGÃO, H. B. Leishmaniose tegumentar e sua transmissão pelos phlebótomos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, [S. l.], v. 20, p. 177-187, 1927.

\_\_\_\_\_. Transmissão da leishmaniose no Brasil pelo Phlebotomus intermedius. *Brazil Médico*, [S. l.], v. 36, p. 129, 1922.

ARONSON, N. E. et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent US military experience. *Clin. Infect. Dis.*, [S. l.], v. 27, p. 1457-1464, 1998.

BARRAL, A. et al. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *Int. J. Dermatol.*, [S. l.], v. 34, p. 474-479, 1995.

\_\_\_\_\_. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that Leishmania amazonensis produces a wide spectrum of clinical disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 44, p. 536-546, 1991.

\_\_\_\_\_. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *Int. Journ. Derm.*, [S. l.], v. 33, p. 474-479, 1995.



BARRAL-NETTO, M. et al. Imunologia da leishmaniose tegumentar. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 19, p. 173-191, 1986.

\_\_\_\_\_. Transforming growth factor beta in leishmanial infection: parasite scape mechanism. *Science*, [S. l.], v. 257, p. 545-548, 1992.

\_\_\_\_\_. Human cutaneous leishmaniasis: recent advances in physiopathology and treatment. *Eur. Journ. Derm.*, [S. l.], v. 5, p. 104-113, 1995.

BARROS, M. B. et al. Positive Montenegro skin test among patients with sporotrichosis in Rio de Janeiro. *Acta Tropica*, [S. l.], v. 93, n. 1, p. 41-7, jan. 2005.

BERG, D. J. et al. Interleukin-10 but not interleukin-4 is a natural suppressant of cutaneous inflammatory responses. *J. Exp. Med.*, [S. l.], v. 182, p. 99-108, 1995.

BERTHO, A. L. et al. An experimental model of the production of metastases in murine cutaneous leishmaniasis. *J. Parasitol.*, [S. l.], v. 80, p. 93-99, 1994.

BITTENCOURT, A.; BARRAL-NETTO, M. Leishmaniasis. In: DOEER, W. (Ed.). *Tropical pathology*. Berlin: Springer-Verlag, 1995. p. 597-651.

BOGDAN, C.; ROLLINGHOFF, M. The immune response to Leishmania: mechanisms of parasite control and evasion. *Intern. J. Parasitol.*, [S. l.], v. 28, p. 121-34, 1998.

BOGDAN, C. et al. Evasion strategies of Leishmania parasites. *Parasitol today*, [S. l.], v. 14, p. 183-71, 1990.

BOOM, W. et al. Patterns of cytokine secretion in murine leishmaniasis: correlation with disease progression or resolution. *Infect. Immun.*, [S. l.], v. 20, p. 1131-5, 1990.

BOWDRE, J. H. et al. American mucocutaneous leishmaniasis: culture of a Leishmania species from peripheral blood leukocytes. *Am. J. Clin. Pathol.*, [S. l.], v. 75, p. 435-438, 1981.

BRYCESON, A. D. M. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia I: the clinical and histological features of the disease. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 63, p. 708-737, 1969.

\_\_\_\_\_. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs I: clinical and immunological studies. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 79, p. 700-704, 1985a.

\_\_\_\_\_. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs II: response to high dosage sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 79, p. 705-714, 1985b.

\_\_\_\_\_. Pathogenesis of diffuse cutaneous leishmaniasis. IV. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 64, p. 387-393, 1970c.

CÁCERES-DITTMAR, G. et al. Determination of the cytokine profile in American cutaneous leishmaniasis using the polymerase chain reaction. *Clin. Exp. Immunol.*, [S. l.], v. 91, p. 500-505, 1993.

CARINI, A.; PARANHOS, U. Identification de "l'ulcera de Bauru" avec le Bouton d'Orient. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, [S. l.], v. 2, p. 255-257, 1909.

CARVALHO, E. et al. Imunidade e infecção. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 28, p. 253-83, 1995.

CARVALHO, E. M. et al. Cell mediated immunity in American cutaneous and mucosal leishmaniasis. *Journ. Imm.*, [S. l.], v. 135, p. 4144 - 4148, 1985.

CASTES, M. et al. Characterization of the cellular immune response in American cutaneous leishmaniasis. *Clin. Immunol. Immunopathol*, [S. l.], v. 27, p. 176-186, 1983.

CASTES, M. et al. T-cell subpopulations, expression of interleukin-2 receptor, and production of interleukin-2 and gamma interferon in human American cutaneous leishmaniasis. *Journal of Clinical Microbiology*, [S. l.], v. 26, p. 1207-1213, 1988.

\_\_\_\_\_. T-cells subpopulations, expression of interleukin-2 receptor and production of interleukin-2 and gamma interferon in human American cutaneous leishmaniasis. *Journ. Clin. Microb.*, [S. l.], v. 26, p. 1207-1213, 1988.

CHAN, J. et al. Microbial glucolipids: possible virulence factors that scavenge oxygen radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, [S. l.], v. 86, p. 2453-7, 1989.

CHAN, M. M. Y. T-cell response in murine *Leishmania mexicana amazonensis* infection: production of interferon gamma by CD8 cells. *Eur. Journ. Imm.*, [S. l.], v. 23, p. 1181-1184, 1993.

CHANG, K. Leishmanicidal mechanisms of human polymorphonuclear phagocytes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 30, p. 322-333, 1981.

CONVIT, J. et al. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 66, p. 603-610, 1972.

\_\_\_\_\_. The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 87, p. 444 - 448, 1993.

CORRADIN, S. B.; MAUEL, J. Phagocytosis of *Leishmania* enhances macrophage activation by IFN gamma and lipopolysaccharide. *Journ. Imm.*, [S. l.], v. 146, p. 279-285, 1991.

COSTA, J. M. Nipple involvement in diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) produced by *Leishmania (L) amazonensis*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 28, p. 139, 1995.

\_\_\_\_\_. *Estudo da leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão - Brasil: avaliação terapêutica e correlação do perfil imunológico entre pacientes e seus familiares*. 1998. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias)–Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1998.

\_\_\_\_\_. Leishmaniose cutânea difusa: revisão. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 73, p. 565-576, 1998.

\_\_\_\_\_. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *Journ. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 89, p. 319-321, 1986.

\_\_\_\_\_. Estado atual da leishmaniose cutânea difusa no estado do Maranhão: aspectos epidemiológicos, clínico-evolutivos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 25, p. 115-123, 1992.

\_\_\_\_\_. Spontaneous regional healing of extensive skin lesions in diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 28, p. 45-47, 1995.

\_\_\_\_\_. Spontaneous healing of leishmaniasis caused by *Leishmania Viannia braziliensis* in cutaneous lesions. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 23, p. 205-208, 1990.

COURA, J. R. Disseminated American cutaneous leishmaniasis in a patient with aids. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, [S. l.], v. 82, p. 581-582, 1987.

COUTINHO, S. G. et al. Pathogenesis and immunopathology of leishmaniasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, [S. l.], v. 82, p. 214-228, 1987.

DA-CRUZ, A. M. et al. Leishmania-reactive CD4+ and CD8+ cells associated with cure of human cutaneous leishmaniasis. *Inf. Imm.*, [S. l.], v. 62, p. 2614-2618, 1994.

\_\_\_\_\_. Cellular and humoral immune responses of a patient with American cutaneous leishmaniasis and Aids. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 86, p. 511-512, 1992.

DEDET, J. P. et al. Uptake and killing of *Leishmania mexicana amazonensis* amastigotes by human skin fibroblasts. *Ann. Trop. Med. Par.*, [S. l.], v. 77, p. 35-44, 1983.

DEPS, P. D. et al. Comparative assessment of the efficacy and toxicity of N-methylglucamine and BP88 sodium stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 33, p. 535-543, 2000.

DEY, P. et al. Fine-needle aspiration cytology of *Leishmania* lymphadenitis. *Diagn. Cytopathol*, [S. l.], v. 8, p. 551-552, 1992.

EHLERS, S.; SMITH, K. W. Differentiation of T cell lymphokine gene expression: the in vitro acquisition of T cell memory. *J. Exp. Med.*, [S. l.], v. 173, p. 25-28, 1991.

EL-ON, J. et al. *Leishmania donovani*: action of excreted factor on hydrolytic enzyme activity of macrophages of mice with genetically different resistance to infection. *Exp. Parasitol*, [S. l.], v. 49, p. 167-74, 1980.

ESCOBAR, M. A. et al. Concurrent mucosal leishmaniasis and pulmonary tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, [S. l.], v. 23, p. 836-837, 1996.

FIORENTINO, D. F. et al. Two types of mouse T helper cell IV: Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J. Exp. Med.*, [S. l.], v. 170, p. 2081-95, 1989.

\_\_\_\_\_. Interleukin-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J. Imm.*, [S. l.], v. 146, p. 3444-3451, 1991.

FRANKE, E. D. et al. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Annals of Internal Medicine*, [S. l.], v. 113, p. 934-940, 1990.

FURTADO, T; VIEIRA J. B. F. Geografia da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *An. Bras. Dermatol*, [S. l.], v. 57, p. 135-140, 1982.

GARCIA-GONZALEZ, R. et al. Localized lymphadenitis due to *Leishmania*. Diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Postgrad. Med. J.*, [S. l.], v. 66, p. 326, 1990.

GASSER, R. A. et al.. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during

- treatment of leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.*, [S. l.], v. 18, p. 83-90, 1994.
- GLEW, R. et al. Biochemistry of the Leishmania species. *Microbiol Rev.*, [S. l.], v. 52, p. 412-32, 1988.
- GOODWIN, L. G. Pentostan (sodium stibogluconate): a 50-year personal reminiscence. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 89, p. 339-341, 1995.
- GREEN, S. J. et al. Major amastigotes initiate the L.-arginine-dependent killing mechanism in IFN- $\gamma$  stimulated macrophages by induction of tumor necrosis factor. *A. J. Imm.*, [S. l.], v. 145, p. 4290-4297, 1990.
- GREVELINK, S. A.; LERNER, E. A. Leishmaniasis. *Am. Acad. Dermatol.*, [S. l.], v. 34, p. 257-272., 1996.
- GRIMALDI, Jr. et al. Review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 41, p. 687-725, 1989.
- GRINSPAN, D. *Enfermedades de la boca*. Buenos Aires: Editorial Mundi, 1976.
- GUERRA, M. et al. Infecção subclínica na leishmaniose tegumentar. *An. Bras. Dermatol.*, [S. l.], v. 60, p. 365-369, 1985.
- HALL, L.; TITUS, R. Sand fly vector saliva selectively modulates macrophages functions that inhibit killing of Leishmania major and nitric oxide production. *J. Immunol.*, [S. l.], v. 155, p. 3501-6, 1995.
- HARMS, G. et al. Effects of intradermal gamma interferon in cutaneous leishmaniasis. *Lancet*, [S. l.], v. 92, p. 1287, 1989.
- HEINZEL, F. et al. Reciprocal expression of interferon-gamma or interleukin - 4 during resolution or progression of murine leishmaniasis. *J. Exp. Med.*, [S. l.], v. 169, p. 59-72, 1989.
- HEPBURN, N. C. et al. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *Qjm.*, [S. l.], v. 87, p. 465-472, 1994a.
- \_\_\_\_\_. Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 88, p. 453-455, 1994b.
- HERMOSO, T. et al. Leishmanial protein kinases phosphorylate components of the complement system. *EMBO J.*, [S. l.], v. 10, p. 4061-7, 1991.
- HERWALDT, B. Leishmaniasis. *The Lancet*, [S. l.], v. 354, p. 1191-9, 1999.



HILL, J. et al. Elimination of CD4 suppressor T cells from susceptible BALB/c mice releases CD8 T lymphocytes to mediate protective immunity against Leishmania. *Journ. Exp. Med.*, [S. l.], v. 169, p. 1819-1827, 1989.

\_\_\_\_\_. Advantages of measuring changes in the number of viable parasites in murine models of experimental cutaneous leishmaniasis. *Infect. Immun.*, [S. l.], v. 39, p. 1087-94, 1983.

HOWARD, J. Host immunity to leishmaniasis. In: CHANG, K.; BRAY, R. (Ed.). *Leishmaniasis*. Amsterdam: Elsevier, 1981. p. 140-62.

JANEWAY, C.; TRAVERS, P. *Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

JONES, T. C. et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Journal of Infectious Diseases*, [S. l.], v. 156, p. 73-83, 1987.

KANJ, L. F.; KIBBI, A. G.; ZAYNOUN, S. Cutaneous leishmaniasis: an unusual case with atypical recurrence. *J. Am. Acad. Dermatol.*, [S. l.], v. 28, p. 495-496, 1993.

KEMENY, D. M. et al. Immune regulation: a new role for the CD8+ T cell. *Imm. Today*, [S. l.], v. 15, p. 107-110, 1994.

KOS, F. J.; ENGLEMAN, E. G. Immune regulation: a critical link between NK cells and CTLs. *Imm. Today*, [S. l.], v. 17, p. 175-176, 1996.

KUBBA, R. et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis II: satellite papules and subcutaneous induration. *Int. J. Dermatol.*, [S. l.], v. 27, p. 702-706, 1988.

\_\_\_\_\_. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I: subcutaneous nodules. *Int. J. Dermatol.*, [S. l.], v. 26, p. 300-304, 1987.

LAINSON, R. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* [S. l.], v. 77, p. 569-596, 1983.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. *Nature*, [S. l.], p. 273, p. 595-600, 1978.

\_\_\_\_\_. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. (Ed). *The leishmaniasis in biology and medicine*. London: Academic Press, 1987. v. 1.

\_\_\_\_\_. Leishmaniasis of the New World: taxonomic problems. *Br. Med. Bull.* [S. l.],

v. 28, p. 44-48, 1972.

LAURENTI, M. *Aspectos patogênicos da resposta inflamatória aguda induzida experimentalmente em Mesocricetus auratus pela inoculação subcutânea de Leishmania (L) chagasi*. (Dissertação de Mestrado)–Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1993

LIEW, F.; O'DONNELL, C. Immunology of leishmaniasis. *Adv. Parasitol.* [S. l.], v. 32, p. 162-222, 1993.

LIEW, F. et al. Macrophage killing of Leishmania parasites in vivo is mediated by nitric oxide from L-arginine. *J. Immunol.*, [S. l.], v. 144, p. 4794-4797, 1990.

LILES, W.; VOORHIS, W. Review nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *J. Infect. Dis.* [S. l.], v. 172, p. 1573-1580, 1995.

LINDEMBERG, A. L'ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* [S. l.], v. 2, p. 252-254, 1909.

LLANOS-CUENTAS, E. A. et al. Leishmaniasis cutanea diseminada asociada a metástasis en mucosas, causada por Leishmania braziliensis braziliensis: fracaso en el hallazgo de parasitos circulantes. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [S. l.], v. 18, p. 271-272, 1985.

LOCKSLEY, R. M.; SCOTT, P. Helper T-cell subsets in mouse leishmaniasis: induction, expansion and effector function. *Paras. Today*, [S. l.], v. 7, p. 58-61, 1991.

LOUIS, J. A., et al. The in vitro generation and functional analysis of murine T cell populations and clones specific for the protozoan parasite Leishmania tropica. *Imm. Rev.*, [S. l.], v. 61, p. 215-243, 1982.

MANNETTI, R. et al. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin - 12) induces T helper type 1 – specific immune responses and inhibits the development of IL-4 producing Th cells. *J. Exp. Med.*, [S. l.], v. 177, p. 1199-1204, 1993.

MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 80, p. 859-876, 1986.

\_\_\_\_\_. The discovery of urea stibamine. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 19, p. 115, 1986.

\_\_\_\_\_. Mucosal leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 80, 859-876, 1986.

\_\_\_\_\_. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia – Brazil: an area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III: mucosal disease presentation and initial evolution. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v.17, p. 179-186, 1984.

\_\_\_\_\_. Spontaneous healing of leishmania *braziliensis braziliensis* skin ulcers. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 78, p. 561-562, 1984.

MARTINEZ, J. E. et al. Haemoculture of leishmania (*Viannia*) *braziliensis* from two cases of mucosal leishmaniasis: re-examination of haematogenous dissemination. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 86, p. 392-394, 1992.

MARZOCHI, M. C. A. Leishmanioses no Brasil: as leishmanioses tegumentares. *Jornal Brasileiro de Medicina*, [S. l.], v. 63, p. 82-104, 1992.

MARZOCHI, M. C. A et al. [Indirect immunofluorescence reaction and intradermoreaction for American cutaneous leishmaniasis in residents of the Jacarepagua region (Rio de Janeiro): comparative study of results observed in 1974 and 1978]. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 22, p. 149-155, 1980.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. Leishmanioses em áreas urbanas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 30, p. 162-163, 1997.

\_\_\_\_\_. Proposta de uma classificação clínica simplificada para as leishmanioses tegumentares do Novo Mundo. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [S. l.], v. 27, p. 91, 1994.

\_\_\_\_\_. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 10, p. 359-375, 1994.

\_\_\_\_\_. Proposta de uma classificação clínica simplificada para as leishmanioses tegumentares do Novo Mundo. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 1, p. 91, 1994b.

MARZOCHI, M. C. A.; SCHUBACH, A.; MARZOCHI, K. B. F. Leishmaniose tegumentar americana. In: CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. *Parasitologia humana e seus fundamentos gerais*. São Paulo: Atheneu, 1999.

MATOS, D. S. et al. Differential interferon-gamma production characterizes the cytokine responses to *Leishmania* and *Mycobacterium leprae* antigens in concomitant mucocutaneous leishmaniasis and lepromatous leprosy. *Clin. Infect.*, [S.l.], v. 40, n. 2, p. 5-12, jan. 2005.

MATTNER, F.; PADOVA, K.; ALBER, G. Interleukin-12 is indispensable for protective immunity against *Leishmania major*. *Infect. Immun.*, [S. l.], v. 65, p. 4378-83, 1997.

MATTOS, M. et al. American cutaneous leishmaniasis associated with HIV infection: report of four cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, [S. l.], v. 10, p. 218-225, 1998.

MATTOS, M. S. Clinical, laboratorial and epidemiological aspects of American mucocutaneous leishmaniasis observed in Evandro Chagas Hospital - Fiocruz/RJ from January 1987 to December 1991. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 26, p. 261-262, 1993.

MAYRINK, W. et al. Intradermorreação de Montenegro na leishmaniose tegumentar americana após terapêutica antimonial. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 18, p. 182-185, 1976.

MCCMAHON-PRATT, D. et al. Subspecies and species specific antigens of *Leishmania mexicana* characterized by monoclonal antibodies. *Journ. Imm.*, [S. l.], v. 134, p. 1935-1940, 1985.

MELBY, P. C. et al. Increased expression of proinflammatory cytokines in chronic lesions of human cutaneous leishmaniasis. *Infection and Immunity.*, [S. l.], v. 62, p. 837-842, 1994.

MENDONÇA, M. G. et al. Persistence of *Leishmania* parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J. Infect. Dis.*, [S. l.], v. 189, p. 1018-1023, 2004.

MENDONÇA, S. C., et al. Indirect immunofluorescence test in New World leishmaniasis: serological and clinical relationship. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, [S. l.], v. 83, p. 347-355, 1988.

MITCHELL, G. F., HANDMAN, E. Heterologous protection in murine cutaneous leishmaniasis. *Imm. Cell. Biol.*, [S. l.], v. 65, p. 387-392, 1987.

MODABBER, F. Experiences with vaccines against cutaneous leishmaniasis of men and mice. *Paras.*, [S. l.], v. 98, p. 549-560, 1989.

MODLIN, R. L, et al. In situ characterization of the cellular immune response in American cutaneous leishmaniasis. *Clin. Exp. Imm.*, [S. l.], v. 60, p. 241-248, 1985.

MOLL, H. Immune responses to parasites: the art of distinguishing the good from the bad. *Imm. Today.*, [S. l.], v. 17, p. 551-552, 1996.

MOLL, H. et al. Langerhans cells transport *Leishmania major* from infected skin to the draining lymph node presentation to antigen-specific T cells. *Eur. J. Immunol.*, [S. l.], v. 23, p. 1595-601, 1993.

MONTENEGRO, J. A. A cútis-reação na leishmaniose. *Ann. Fac. Med. Univ.*, São Paulo, v. 1, p. 323:330, 1926.

MORAES, M. A.; CORREIA FILHO, D.; SANTOS, J. B. Lymphadenopathies in American cutaneous leishmaniasis: comments on 2 cases. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 26, p. 181-185., 1993

MOREIRA, J. S. *Estudo da laringite leishmaniótica*. 1994. 118 p. Tese (Mestrado)—Departamento de Cirurgia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1994.

MORRIS, L. et al. Changes in the precursor frequencies of IL-4 and IFN- $\gamma$  secreting CD4+ cells correlate with resolution of lesions in murine cutaneous leishmaniasis. *Journ. Imm.*, [S. l.], v. 149, p. 2715-2721, 1992.

MOSMANN, T.; COFFMAN, R. Two types of mouse helper T-9 cell clone-9 implications for immune regulation. *Immunol. Today.*, [S. l.], v. 8, p. 223-7, 1987.

MOSMANN, T.; CHERWINSKY, H.; BOND, M. Two types of murine helper T cell clone: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.*, [S. l.], v. 136, p. 2348-57, 1986.

MOSMANN, T. R.; COFFMAN, R. L. Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Adv. Imm.*, [S. l.], v. 46, p. 111-147, 1989.

NABORS, G. S.; FARRELL, J. P. Depletion of interleukin-4 in BALB/c mice with established *Leishmania major* infections increases the efficacy of antimony therapy and promotes Th1-like responses. *Inf. Imm.*, [S. l.], v. 62, p. 5498-5504, 1994.

NATHAN, C. F. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophages oxidative metabolism and antimicrobial activity. *Journ. Exp. Med.*, [S. l.], v. 158, p. 670-689, 1983.

NETTO, E. M. et al. Recurrence of South American tegumentary leishmaniasis. *Lancet*, [S. l.], v. 1, p. 501, 1986.

\_\_\_\_\_. Origin of patients with mucosal leishmaniasis in an endemic area of Bahia, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 19, p. 121-122., 1986.

NEVILLE, B. W. et al. *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.



NORTH, R. J. The concept of the activated macrophage. *Journ. Imm.*, [S. l.], v. 121, p. 806 - 816, 1978.

OKELO, G. B.; SANG, D.; BHATT, K. M. The treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis: a report of two cases. *East. Afr. Med. J.*, [S. l.], v. 68, p. 67-68, 1991.

OLIVEIRA-NETO, M. P. et al. Active cutaneous leishmaniasis in Brazil, induced by *Leishmania donovani* chagasi. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, [S. l.], v. 81, p. 303-309, 1986.

\_\_\_\_\_. An outbreak of American cutaneous leishmaniasis *leishmania braziliensis braziliensis* in periurban area of Rio de Janeiro city, Brazil: clinical and epidemiological studies. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, [S. l.], v. 83, p. 427-435, 1988.

PAULA, C. D. R. et al. Estudo comparativo de eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mg SbV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 365-371, 2003.

PEARSON, R. S.; SOUZA, A. Q. *Leishmania* species kala-azar, cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. In: MANDEL, G. L.; DOUGLAS, R. G.; BENNET, J. R. *Principles and practice of infectious diseases*, New York, 1985.

PESSÔA, S. B.; BARRETTO, M. P. *Leishmaniose tegumentar americana*. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Saúde, 1948. 527 p.

PETERSEN, E. A. et al. Monocyte supression of antigen specific lymphocyte responses in diffuse cutaneous leishmaniasis patient from Dominican Republic. *Journ. Imm.*, [S. l.], v. 132, p. 2603-2606, 1984.

PIRMEZ, C. Immunopathology of American cutaneous leishmaniasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, [S. l.], v. 87, Suppl. V, p. 105-109, 1992.

POMPEU, M. M. L. *Análise imunopatológica do curso da infecção por Leishmania mexicana amazonensis em camundongos BALB/C imunizados*. 1998. Dissertação (Mestrado)–Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1988.

PUPPO, J. A. Estudo clínico de leishmaniose tegumentar americana (*Leishmania braziliensis* - Vianna 1911). *Revista do Hospital das Clínicas*, [S. l.], v. 1, p. 113-164, 1946

RABELLO, E. Formes cliniques de la leishmaniose tégumentaire. In: CONGRÈS DES DERMATOLOGISTES ET SYPHILIGRAPHERS DE LANGUE FRANÇAISE, 12., 1923, Strasbourg. [*Annales...*]. Strasbourg: [s.n.], 1923.

\_\_\_\_\_. Les origines de la leishmaniose tégumentaire au Brésil. In: CONGRÈS DES DERMATOLOGISTES ET SYPHILIGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE, 12., 1923, Strasbourg. [*Annales...*]. Strasbourg: [s.n.], 1923.

RAZIUDDIN, S. Immunoregulatory and proinflammatory cytokine production in visceral and cutaneous leishmaniasis. *J. Infect. Dis.*, [S. l.], v. 170, p. 1037-40, 1994.

REGEZI, J. A; SCIUBBA, J. J. *Oral pathology: clinical pathologic correlations*. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

RIBEIRO, A. L. et al. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, [S. l.], v. 32, p. 297-301, 1999.

RIDDLEY, D. S. A histological classification of cutaneous leishmaniasis and its geographical expression. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 74, p. 515 - 521, 1980.

RODA, E. et al. Gamma-interferon production induced by antigens in patients with leprosy and American cutaneous leishmaniasis. *Amer. Journ. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 37, p. 520-524, 1987.

RODRIGUES, M. L. et al. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 41, p. 33-37, 1999.

ROFFI, I. et al. Detection of circulating antibody in cutaneous leishmaniasis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Amer. Journ. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 29, p. 183-189, 1980.

ROIG, R. et al. Leishmaniasis in a patient with HIV infection and pulmonary tuberculosis. Is it more than a casual association? *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, [S. l.], v. 7, p. 338-339., 1989.

ROMAGNANI, S. Biology of human Th1 and Th2 cells. *Journ. Clin. Imm.*, [S. l.], v. 15, p. 121-129, 1995.

\_\_\_\_\_. Induction of TH1 and TH2 responses: a key role for the “natural” immune response. *Imm. Today.*, [S. l.], v. 13, p. 379-381, 1992.

ROOK, G. Respostas imunes mediadas por células. In: ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. *Imunologia*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992. p. 92.

SABROZA, P. C. *O domicílio como fator de risco na leishmaniose tegumentar*

*americana*: estudo epidemiológico em Jacarepaguá, município do Rio de Janeiro. 1981. Tese (Mestrado)–Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 1981.

SACKS, D.; PERKINS, P. Identification of an infective stage of *Leishmania* promastigotes. *Science*, [S. l.], v. 223, p. 1417-9, 1984.

SACKS, D.; BROCLIN, T.; TURCO, S. Developmental modification of the lipophosphoglycan from *Leishmania major* promastigotes during metacyclogenesis. *Mol. Biochem. Parasitol*, [S. l.], v. 42, p. 225-34, 1990.

SAENZ, R. E. et al. Efficacy and toxicity of pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 44, p. 394-398, 1991.

SAF'IANOVA, V. M. *Classification of the genus Leishmania Viannia Ross*: in. the leishmaniasis. Protozoology, v. 1. Leningrado: Academy of Science, 1982.

SALDANHA, A. C. et al. Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 33, p. 383-388, 2000.

SAMPAIO, R. N. R. Leishmaniose tegumentar americana no DF. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [S. l.], v. 32, n. 5, p. 527-532, 1999.

\_\_\_\_\_. Dificuldades no tratamento da leishmaniose mucosa dificuldades no tratamento da leishmaniose mucosa resistente ao tratamento convencional com antimoniais pentavalentes. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [S. l.], v. 30, p. 143-144, 1997.

SAMPAIO, R. N. R. et al. Estudo comparativo de técnicas de demonstração de amastigotas e isolamento de promastigotas no diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [S. l.], v. 77, n. 5, p. 557-561, 2002.

SAMPAIO, R. N. R.; MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis unresponsive to pentavalent antimonial therapy successfully treated with ambisome. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 91, p. 77, 1997.

SAMPAIO, R. N. R. et al. Epidemiologia e tratamento da leishmaniose tegumentar americana no Hospital Universitário de Brasília: 406 casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], p. 03, 2003.

SAMPAIO, R. N. R.; NOGUEIRA, L. S. C. Estudo hospitalar da leishmaniose tegumentar americana (LTA): epidemiologia e tratamento. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [S. l.], v. 76, n. 1, p. 51-62, 2001.

SAMPAIO, R. N. R. et al. Leishmaniose tegumentar americana associada à aids: relato de quatro casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 35, n. 6, p. 651-654, 2002.

SAMPAIO, R. N. R. et al. Ineficácia in vivo da terbinafina em leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* em camundongos CTL B57. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 36, n. 4, p. 531-533, 2003.

SAMPAIO, R. N. R. et al. The evaluation of the tolerance and nephrotoxicity of pentavalent antimony administered in a dose of 40 mg Sb<sup>V</sup>/kg/day, 12/12 hr, for 30 days in the mucocutaneous form of leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S. l.], v. 30, p. 457-463, 1997.

SAMPAIO, R. N. R.; SAMPAIO, J. H.; MARSDEN, P. D. Pentavalent antimonial treatment in mucosal leishmaniasis. *Lancet*, [S. l.], v. 1, p. 1097, 1985.

SAMPAIO, R. N. R. et al. Leishmaniose tegumentar americana: casuística do Hospital Escola da UnB. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [S. l.], v. 55, p. 69-76, 1980.

SARAVIA, N. G. et al. Recurrent lesions in human *Leishmania braziliensis* infection - reactivation or reinfection? *Lancet*, [S. l.], v. 336, p. 398-402, 1990.

SCHUBACH, A. *Avaliação da persistência do parasito na pele de pacientes com leishmaniose tegumentar americana*. 1997. 184 p. Tese (Pós-Graduação em Biologia Parasitária)–Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1997.

\_\_\_\_\_. *Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados: medicina tropical*. 1990. 141 p. Tese. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1990.

SCHUBACH A. et al. Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American tegumentary leishmaniasis patients. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, [S. l.], v. 96, p. 987-996, 2001.

SCHUBACH A. et al. Detection of *Leishmania* DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. *J. Infect. Dis.*, [S. l.], v. 178, p. 911-914, 1998.

SCHUBACH, A. et al. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 58, p. 824-827, 1998.

SCOTT, P. Th cell development and regulation in experimental cutaneous leishmaniasis. In: Romagnani, ed. Th1 and Th2 cells in health and disease. Karger, *Chem Immunol Basel*, [S. l.], v. 63, 1996.

\_\_\_\_\_. IFN- $\gamma$  modulates the early development of Th1 and Th2 responses in a murine model of cutaneous leishmaniasis. *J. Immunol.*, [S. l.], v. 147, p. 3149-55, 1991.

\_\_\_\_\_. Impaired macrophage leishmanicidal activity at cutaneous temperature. *Parasite Immunol.*, [S. l.], v. 7, p. 277-88, 1985.

SEATON, R. A. et al. Out patient parenteral antimicrobial therapy - a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. *Qjm.*, [S. l.], v. 92, p. 659-667, 1999.

SHAW, J. J.; LAINSON, R. Leishmaniasis in Brazil XI: observations on the morphology of *Leishmania* of the *braziliensis* and *mexicana* complexes. *J. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 79, p. 9-13, 1976.

\_\_\_\_\_. Leishmaniasis in Brazil X: some observations on intradermal reactions to different trypanosomatid antigens of patients suffering from cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 69, p. 323-335, 1975.

SHAW, J. J. Taxonomy of the genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, [S. l.], v. 89, p. 471-478, 1994.

SILVA, O. D. Sobre a leishmanose tegumentar e seu tratamento. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, [S. l.], v. 7, p. 213-248, 1915.

SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; CORBETT, C. E. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, [S. l.], v. 99, p. 239-251, 2004.

SOARES, L. R. B.; BARCINSKI, M. A. Differential production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by macrophages from mice susceptible and resistant to *Leishmania mexicana amazonensis*. *Journ. Leuk. Biol.*, [S. l.], v. 51, p. 220-224, 1992.

SOUZA, A. Q. et al. Visceral leishmaniasis in Ceará caused by *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, [S. l.], v. 84, p. 35, 1989.



SPLENDORE, A. Leishmaniosi con localizzazione nelle cavità mucosa: nuova forma clinica. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, [S. l.], v. 5, p. 411-438, 1912.

SYPEK, J. P. et al. Resolution of cutaneous leishmaniasis: interleukin-12 initiates a protective T helper type 1 immune response. *Journ. Exp. Med.*, [S. l.], v. 177, p. 1797-1802, 1993.

TALLADA, N. et al. Leishmania lymphadenitis diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn. Cytopathol.* [S. l.], v. 9, p. 673-676, 1993.

THAKUR, C. P.; KUMAR, K. Efficacy of prolonged therapy with stibogluconate in post kala-azar dermal leishmaniasis. *Indian. J. Med. Res.*, [S. l.], v. 91, p. 144-148, 1990.

TITUS, R. G.; KELSO, A.; LOUIS, J. Intracellular destruction of *Leishmania tropica* by macrophages activated with macrophage activating factor/interferon. *Clin. Exp. Imm.*, [S. l.], v. 55, p. 157-165, 1984.

TOMMASI, A. P. *Diagnóstico bucal*. São Paulo: Medisa S/A, 1977.

TORREALBA, J. et al. Concomitant cutaneous leishmaniasis and leprosy in Venezuela. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 89, p. 69, 1995.

VEXENAT, A. C.; SANTANA, J. M.; TEIXEIRA, A. R. L. Cross-reactivity of antibodies in human infections by the kinetoplastid protozoa *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania chagasi* and *Leishmania braziliensis*. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 38, p. 177-185, 1996.

VIANNA, G. Com. à sessão de 24 de abril de 1912 da Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Bol. Soc. Brasil. Dermat.*, [S. l.], v. 1, p. 36-38, 1912.

\_\_\_\_\_. Sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar. *Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, [S. l.], v. 2, p. 167-169, 1914.

\_\_\_\_\_. Sobre uma nova espécie de *Leishmania* (Nota preliminar). *Brazil Médico*, [S. l.], v. 25, p. 411, 1911.

VILLELA, F. Dados estatísticos sobre a leishmaniose das mucosas em Araçatuba, São Paulo. *Folha Med. Rio de Janeiro*, [S. l.], v. 20, p. 243-244, 1939.

VILLELA, F.; PESTANA, B. R.; PESSÔA, S. B. Presença de *Leishmania braziliensis* na mucosa nasal sem lesão aparente em casos recentes de leishmaniose cutânea. *Hospital*, v. 16, [S. l.], p. 953-960, 1939.

WALTON, B. C.; CHINEL, L. V.; EGUÍA, O. E. Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S. l.], v. 22, p. 696-698, 1973.

WEIGLE, K. A. et al. Recurrences of tegumentary leishmaniasis. *Lancet*, [S. l.], v. 2, p. 557-558, 1985.

WOOD, N. K.; GOAZ, P. W. *Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions*. 5. ed. St. Louis: CV. Mosby, 1997.

WRIGHT, S.; SILVERSTEIN, S. Receptors for C3b and C3bi promote phagocytosis but not the release of toxic oxygen from human phagocytes. *J. Exp. Med.*, [S. l.], v. 158, p. 2016-23, 1983.

**Centros de  
Referência para  
Diagnóstico e  
Tratamento da LTA**



## **Acre**

### **Serviço de Assistência Especializada (SAE) – Estadual**

Isaura Parente, s/n.º

Bosque, Rio Branco – AC

CEP: 69900-000

Tel.: (68) 223 8571

Horário de atendimento: das 8 às 13h

### **Centro de Saúde Barral y Barral – Municipal**

Av. das Nações Unidas, 690

Estação Experimental, Rio Branco – AC

CEP: 69900-000

Tel.: (68) 226 4202

Horário de atendimento: das 8 às 11h e das 14 às 17h

## **Alagoas**

### **Hospital Escola Hólvio Autodoenças Tropicais (antigo HDT)**

Rua Comendador Lira, s/n.º

Trapiche da Barra, Maceió – AL

CEP: 57035-550

Tels.: (82) 3315 0100 / 3221 4486

Horário de atendimento: das 8 às 11h e das 13 às 17h

### **Hospital Universitário – Setor de Ambulatório de Infectologia**

Av. Lourival Melo Mota, s/n.º

Tabuleiro dos Martins, Maceió – AL

CEP: 57072-900

Tel.: (82) 322 2494

Horário de atendimento: das 8 às 11h e das 13 às 17h

### **Hospital José Carneiro – Ambulatório de Dermatologia**

Av. Siqueira Campos, 2095

Trapiche da Barra, Maceió – AL

CEP: 57035-550

Tel: (82) 221 7026

Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **Hospital dos Usineiros – Setor de Dermatologia Sanitária**

Av. Fernandes Lima, s/n.º

Farol, Maceió – AL

CEP: 57000-000

Tels.: (82) 218 0100 / 0272 / 0135 / 0203

Horário de atendimento: das 8 às 11 e das 13 às 17h



### **Amazonas**

#### **Fundação de Medicina Tropical / Instituto de Medicina Tropical**

Av. Pedro Teixeira, 25  
D. Pedro I, Manaus – AM  
CEP: 69040-525  
Tels.: (92) 238 1767 / 238 1711 ramal 212  
Horário de atendimento: das 7 às 17h

### **Amapá**

#### **Centro de Referência de Doenças Tropicais**

Av. Professor Tostes, s/n.º  
Macapá – AP  
CEP: 68900-350  
Tel.: (96) 212 6173  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **Bahia**

#### **Hospital Universitário Dr. Edgar Santos**

Rua João Dias das Botas, s/n.º  
Canela, Salvador – BA  
CEP: 41000-000  
Tels.: (71) 3339 6290 / 6000 / 6290  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Centro de Referência em Doenças Endêmicas (PIEJ)**

Rua 3, s/n.º - Casas Populares - Urbis 1  
Jequié – BA  
CEP: 45206-080  
Tel.: (73) 525 2635  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Hospital Central Roberto Santos**

Entrada Velha do Saboeiro, s/n.º  
Salvador – BA  
CEP: 45206-080  
Tels.: (71) 387 3424 / 3423 / 3422  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Hospital Couto Maia**

Rua São Francisco, s/n.º  
Mont Serrat, Salvador – BA  
CEP: 41000-000  
Tels.: (71) 316 3084 / 3085 / 3261 / 3706 / 3748 / 3834  
Horário de atendimento: das 8 às 18h

**Hospital Geral Camaçari**

Av. Leste, Via Parafuso, s/n.º

Camaçari – BA

CEP: 41000-000

Tels.: (71) 621 2013 / 2042 / 2168 / 2256 / 2277 / 2434 / 2587 / 7375

Horário de atendimento: das 8 às 18h

**Hospital Geral Eurico Dutra / Hospital de Barreiras**

Rua Boa Vista, s/n.º

Barreiras – BA

CEP: 47806-210

Tels.: (77) 611 3137 / 4384 / 4904 / 4972

Horário de atendimento: das 8 às 18h

**Hospital Regional Cleriston Andrade**

Av. Fróes da Mota, 35

Feira de Santana – BA

CEP: 44010-231

Tels.: (75) 221 6046 / 6077 / 6200 / 6220 / 6268 / 6288

Horário de atendimento: das 8 às 18h

**Hospital /Unidade Mista de Juazeiro**

Travessa do Hospital, s/n.º

Santo Antônio, Juazeiro – BA

CEP: 41000-000

Tels.: (74) 3611 7235 / 7304 / 7532 / 8196 / 6757

Horário de atendimento: das 8 às 18h

**Hospital Santo Antônio**

Bonfim, s/n.º

Salvador – BA

CEP: 41000-000

Tels.: (71) 310 1100 / 1140 / 1280

Horário de atendimento: das 8 às 18h

**Ceará**

**Centro de Referência de Leishmaniose Tegumentar Americana**

Rua Pedro I, 1.033

Centro, Fortaleza – CE

CEP: 60000-000

Tels.: (85) 3488 2284 / 2285

Horário de atendimento: das 7 às 17h

### **Distrito Federal**

#### **Hospital Universitário de Brasília – Ambulatório de Dermatologia**

Av. L2 Norte, quadra 605

Asa Norte

Brasília – DF

CEP: 71000-000

Tels.: (61) 3307 2561 / 3448 5415

Horário de atendimento: das 14 às 18h (quarta-feira)

### **Espírito Santo**

#### **Universidade Federal do Espírito Santo**

Av. Maruípe, 1.468, 3.º andar, Setor de Parasitologia

Maruípe, Vitória – ES

CEP: 29040-090

Tel.: (27) 3335 7188

Horário de atendimento: das 8 às 12h

### **Goiás**

#### **Hospital de Doenças Tropicais**

Av. Contorno, 3.556

Jardim Bela Vista, Goiânia – GO

CEP: 74043-000

Tel.: (62) 3249 9122

Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **Maranhão**

#### **Hospital Getúlio Vargas – Doenças Infecciosas**

Av. 5 de Janeiro, s/n.º

Jordoa, São Luís – MA

CEP: 65000-000

Tel.: (98) 3243 9809

Horário de atendimento: das 8 às 18h

#### **Núcleo de Patologia Tropical da UFMA – Centro de Referência das Leishmanioses**

Praça Madre de Deus, n.º 2

São Luís – MA

CEP: 65025-560

Tel.: (98) 3222 5135

Horário de atendimento: das 8 às 18h

## **Minas Gerais**

### **Centro de Pesquisas René Rachou – Fundação Oswaldo Cruz**

Centro de Referência e Treinamento em Leishmanioses – Laboratório de Pesquisas Clínicas

Av. Augusto de Lima, 1.715

Barro Preto, Belo Horizonte – MG

CEP: 30190-002

Tel.: (31) 3295 3566

Horário de atendimento: das 8 às 17h

### **Hospital das Clínicas – Escola de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**

Av. Professor Alfredo Balena, 110

Belo Horizonte – MG

CEP: 31080-160

Tels.: (31) 3222 7900 / 3248 9322 / 3248 9300

Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **Hospital Estadual Eduardo de Menezes**

Av. Cristiano de Resende, 2.213

Bom Sucesso, Belo Horizonte – MG

CEP: 30000-00

Tel.: (31) 3383 8000

Horário de atendimento: das 8 às 18h

## **Mato Grosso do Sul**

### **Hospital Universitário**

Rua Filinto Müller, s/n.º

Universitário, Campo Grande – MS

CEP: 79080-190

Tel.: (67) 345 3000

Horário de atendimento: das 8 às 12h e das 14 às 18h

## **Mato Grosso**

### **Hospital Universitário Júlio Müller**

Rua João Felipe Pereira Leite, s/n.º

Alvorada, Cuiabá – MT

CEP: 78048-790

Tels.: (65) 615 7281 / 642 1767

Horário de atendimento: das 14 às 17h (segunda e quarta-feira)

## **Pará**

### **Instituto Evandro Chagas**

Av. Almirante Barroso, 492

Marco, Belém – PA

CEP: 66090-000

Tels.: (91) 211 4406 / 211 4427

Horário de atendimento: das 7h30 às 17h30

## **Paraíba**

### **Hospital Universitário Alcides Carneiro**

Rua Carlos Chagas, s/n.º

São José, Campina Grande – PB

CEP: 58107.670

Tel.: (83) 3341 1616

Horário de atendimento: das 7 às 11h

### **Hospital Universitário Lauro Wanderley**

Campus Universitário

João Pessoa – PB

CEP: 58.000-000

Tel.: (83) 3216 7058

Horário de atendimento: das 8 às 18h

## **Pernambuco**

### **Hospital Oswaldo Cruz**

Rua Arnóbio Marques, 310

Santo Amaro, Recife – PE

CEP: 50100-130

Tel.: (81) 9973 7861

Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **Hospital das Clínicas**

Praça Oswaldo Cruz, s/n.º

Boa Vista – PE

CEP: 50050-210

Tel.: (81) 9972 9570

Horário de atendimento: das 8 às 18h

## **Piauí**

### **Hospital Lineu Araújo**

Rua Magalhães Filho, 152, ala B

Teresina – PI

CEP: 64001-350

Tel.: (86) 3223-6776

Horário de atendimento: das 7 às 10h (de segunda a quinta-feira)



### **Paraná**

#### **Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná**

Ambulatório SAM 3

Rua General Carneiro, 181

Curitiba – PR

CEP: 80000-000

Tel.: (41) 360 1869

Horário de atendimento: das 8 às 12h (terça-feira)

#### **Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas – Universidade Estadual de Maringá**

Bloco J - 90, sala 3

Av. Colombo, 5.790

Jardim Universitário, Maringá – PR

CEP: 87020-900

Tel.: (44) 261 4495

Horário de atendimento: das 7h45 às 17h30

### **Rio de Janeiro**

#### **Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz**

Av. Brasil, 4.365

Manguinhos, Rio de Janeiro – RJ

CEP: 21040-900

Tel.: (21) 3865 9541

Horário de atendimento: das 8 às 17h

### **Rio Grande do Norte**

#### **Hospital Giselda Trigueiro**

Rua Cônego Monte, s/n.º

Natal – RN

CEP: 59000-000

Tel.: (84) 3232-2509

Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **Rondônia**

#### **Centro de Medicina Tropical de Rondônia**

Av. Guaporé, 215

Porto Velho – RO

CEP: 78900-000

Tel.: (69) 222 2679

Horário de atendimento: das 8 às 14h

### **Roraima**

#### **Hospital Geral de Roraima**

Av. Brigadeiro Eduardo Gomes, s/n.º

Novo Planalto, Boa Vista – RR

CEP: 69304-650

Tels.: (95) 623 2062 / 623 2024

Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **Rio Grande do Sul**

#### **Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias**

Faculdade Federal de Ciências Médicas – Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Praça Dom Feliciano, s/n.º

Centro, Porto Alegre – RS

CEP: 90650-090

Tel.: (51) 3214 8018

Horário de atendimento: das 13 às 18h

### **Santa Catarina**

Universidade Federal de Santa Catarina –

#### **Departamento de Microbiologia e Parasitologia**

Tiradentes – Campus Universitário

Florianópolis – SC

CEP: 88010-900

Tel.: (48) 331 5163

Horário de atendimento: das 8 às 18h

### **Sergipe**

#### **Hospital Universitário**

Rua Cláudio Batista, s/n.º

Aracaju – SE

CEP: 49060-100

Tel.: (79) 3243 6450

Horário de atendimento: das 14 às 18h (quinta e sexta-feira)

### **São Paulo**

#### **Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 225

Cerqueira César, São Paulo – SP

CEP: 05403-010

Tel.: (11) 3069 6000

Horário de atendimento: das 8 às 12h (sexta-feira)

**Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**  
Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 , 5.º andar, bloco 2 A  
Cerqueira César, São Paulo – SP  
CEP: 05403-010  
Tel.: (11) 3069 6397  
Horário de atendimento: das 8 às 12h (sexta-feira)

**Instituto de Infectologia Emílio Ribas**

Av. Dr. Arnaldo, 165  
Cerqueira César, São Paulo – SP  
CEP: 01246-900  
Tel.: (11) 3896 1200  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Centro de Referência para Tratamento de Co-infecção HIV/Aids/LTA**

Rua Santa Cruz, 81  
Vila Mariana, São Paulo – SP  
CEP: 04121-000  
Tel.: (11) 5087 9911  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital das Clínicas – Unicamp**

Av. Vital Brasil, 251  
Cidade Universitária, Zeferino Vaz, Barão Geraldo  
Campinas – SP  
Tel.: (19) 3788 7916  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital das Clínicas – Unesp**

Distrito de Rubião Júnior, s/n.º  
Botucatu – SP  
CEP: 18618-970  
Tel.: (14) 6802 6000  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Av. Bandeirantes, 3.900  
Ribeirão Preto – SP  
CEP: 01246-902  
Tel.: (16) 602 3000  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital de Base**

Av. Brigadeiro Faria Lima, 5.416  
São José do Rio Preto – SP  
CEP: 15.090-000  
Tel.: (17) 210 5700  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital das Clínicas – Unidade ClínicoCirúrgica**

Rua Aziz Atalah, s/n.º  
Marília – SP  
CEP: 17519-040  
Tel.: (14) 433 1366  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Hospital Universitário de Taubaté**

Av. Granadeiro Guimarães, 270  
Centro, Taubaté – SP  
CEP: 01246-902  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Centro de Saúde I de Araçatuba**

Rua Afonso Pena, 1.537  
Vila Mendonça, Araçatuba – SP  
CEP: 16015-000  
Tel.: (18) 624 5749  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Centro de Saúde de Andradina**

Rua Guararapes, 282  
Centro, Andradina – SP  
CEP: 16900-000  
Tel.: (18) 3722 9292  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

**Tocantins**

**Unidade Clínica Médica de Doenças Tropicais**

Av. José de Brito, 1.015  
Setor Anhangüera, Araguaína – TO  
CEP: 77818-530  
Tel.: (63) 3411 6020  
Horário de atendimento: das 8 às 12h

# **Equipe Técnica**





## Elaboração

Albino Verçosa de Magalhães – Universidade de Brasília (UnB)  
 Ana Cristina Rodrigues Saldanha – Universidade Federal do Maranhão (UFMA)  
 Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury – (SVS/MS)  
 Andréa Braga Molero – Escola de Odontologia da Universidade do Grande Rio (Unigranrio)  
 Armando de Oliveira Schubach – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fiocruz)  
 Charles Gomes de Albuquerque – Secretaria Municipal de Porto Velho – RO  
 Jackson Maurício Lopes Costa – Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz (Fiocruz)  
 João Soares Moreira – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fiocruz)  
 Keyla Belizia Feldman Marzochi – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fiocruz)  
 Luiz Carlos Moreira – Universidade do Grande Rio (UGR/RJ)  
 Marcia Hueb – Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)  
 Mauro Célio de Almeida Marzochi – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fiocruz)  
 Monica Elinor Alves Gama – Universidade Federal do Maranhão (UFMA)  
 Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio – Universidade de Brasília (UnB)  
 Sinésio Talhari – Fundação Medicina Tropical / Instituto de Medicina Tropical (FMT/IMT)  
 Tullia Cuzzi – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fiocruz)

## Colaboração

Aldina Barral – Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz (Fiocruz)  
 Ana Rabello – Centro de Pesquisa René Rachou ( Fiocruz)  
 Geane Maria de Oliveira – (SVS/MS)  
 Gustavo Adolfo Sierra Romero – Universidade de Brasília (UnB)  
 Marcia Leite de Sousa Gomes – (SVS/MS)  
 Wagner Alexandre Costa – (SVS/MS)  
 Waneska Alexandra Alves – (SVS/MS)

## Agradecimento especial

Ana Cristina Rodrigues Saldanha – Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

## Copidesque e revisão

Napoleão Marcos de Aquino – (SVS/MS)

## Apoio administrativo

Roosevelt Ramos Bonfim – (SVS/MS)

## Créditos das imagens fotográficas

Armando de Oliveira Schubach Antônio Carlos Francesconi do Valle	Figuras 9, 21, 24, 27 a 30, 33, 35, 37A, 37B, 40 a 42, 55, 58, 117A e 133
Sinésio Talhari	Figuras 19, 20, 22, 23, 26, 31, 32, 34, 36, 39, 43 a 54, 56, 57 e 59

Jackson Maurício Lopes Costa	Figuras 11 a 18, 71 a 73, 75 a 96, 98 a 102, 104 a 109, 116, 117B, 127, 132, 140 e 144 a 147
Charles Gomes de Albuquerque	Figura 25
Albino Verçosa Magalhães	Figuras 64 a 70, 103, 149A e 149B
Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco	Figura 10
Felisberto de Sousa Rocha	Figuras 60 e 62
Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury	Figura 61
Moacir Paranhos Silva	Figura 63
Márcia Hueb	Figuras 162 a 169
João Soares Moreira	Figuras 130A, 130B, 130C e 150 a 155
Luís Carlos Moreira	Figuras 130A, 130B, 130C, 160, 161A e 161B
Andréa Braga Moleri	Figuras 141A, 141B, 141C e 143
Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio	Figuras 15, 110 a 115, 118 a 125, 126A, 126B, 128, 129, 131, 134 a 139, 142, 156 a 159
Silva, F. Sinopse informativa. Número especial em comemoração aos 150 anos da Faculdade de Medicina da Bahia (1832-1982). IV:117-127, 1982	Figura 74
Manual de Leishmanioses, Organização Pan-Americana da Saúde	Figura 38

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada na Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde:

<http://www.saude.gov.br/bvs>

O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde pode ser acessado na página:

<http://www.saude.gov.br/editora>



Editora MS

Coordenação-Geral de Documentação e Informação/SAA/SE  
Ministério da Saúde

(Normalização, revisão e editoração)  
SIA, Trecho 4, Lotes 540/610 – CEP: 71200-040  
Telefone: (61) 3233-2020 Fax: (61) 3233-9558

E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)

Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

Brasília – DF, janeiro de 2006

OS 0013/2006



Com este lançamento, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde apresenta aos profissionais de saúde o *Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana: diagnósticos clínico e diferencial*, visando a municiá-los de mais um instrumento de apoio nas ações de diagnóstico e de tratamento desse agravo.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa caracterizada pelo comprometimento cutâneo, mucoso e, em raras situações, linfonodal. Como características peculiares, apresenta grande diversidade de aspectos clínico-morfológicos, o que, conforme o quadro das lesões, origina diferentes classificações, fato esse que dificulta sobremaneira a confirmação do diagnóstico nos serviços de saúde, pois inúmeras lesões cutâneas podem simular outras enfermidades que fazem diagnóstico diferencial e vice-versa.

[www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)



Disque Saúde  
0800 61 1997

[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)

Secretaria de Vigilância em Saúde      Ministério da Saúde