

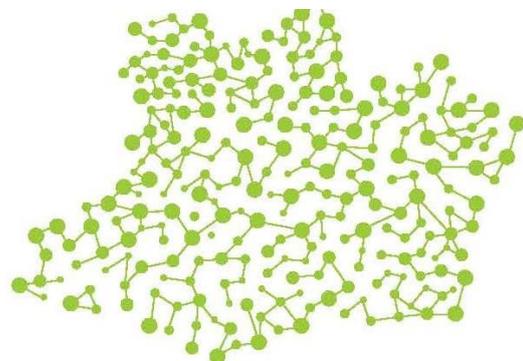


**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA
LEISHMANIOSE MUCOSA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DA REGIÃO
AMAZÔNICA**

GISELE MAIA SIQUEIRA VALENTE



**Manaus
2023**

GISELE MAIA SIQUEIRA VALENTE

**ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA
LEISHMANIOSE MUCOSA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DA REGIÃO
AMAZÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, como parte dos requisitos para obtenção do título de *Mestre em Doenças Tropicais e infecciosas*.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra

Manaus

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

V154aa Valente, Gisele Maia Siqueira
a Aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da leishmaniose mucosa em um centro de referência da região Amazônica / Gisele Maia Siqueira Valente. Manaus : [s.n], 2023.
56 f.: color.; 21 cm.

Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2023.

Inclui bibliografia

Orientador: Guerra, Jorge Augusto de Oliveira

1. Leishmaniose cutânea. 2. Sintomas clínicos. 3. Doença mucosa . I. Guerra, Jorge Augusto de Oliveira (Orient.). II. Universidade do Estado do Amazonas. III. Aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da leishmaniose mucosa em um centro de referência da região Amazônica

FOLHA DE JULGAMENTO**ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA
LEISHMANIOSE MUCOSA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA
DA REGIÃO AMAZÔNICA****GISELE MAIA SIQUEIRA VALENTE**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Prof. Jorge Augusto de Oliveira Guerra. Dr
Presidente

Prof. Diego Monteiro de Carvalho. Dr
Membro

Prof. Francisco Mateus João. Dr
Membro

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por Ele ser minha força, meu sustento, minha proteção, me guiando por essa jornada iluminando meu caminho e me dando a oportunidade de viver e evoluir a cada dia e ao meu marido que tanto me incentivou a concluí-lo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter iluminado meus caminhos durante essa jornada, por ter me permitido mais essa conquista e por ter me dado coragem para enfrentar os obstáculos com sabedoria.

Agradeço aos meus pais, Maria das Graças Maia Siqueira e Geraldo Soares de Siqueira (*in memoriam*), por toda paciência, amor, apoio e cuidado durante a minha caminhada, pelos valores que me passaram e principalmente por terem me ensinado o quão inestimável é o valor da educação e que o conhecimento é o maior de todos os bens que se pode ter.

Agradeço ainda ao meu esposo Carlos Augusto Porto Valente que sempre está ao meu lado e que me encorajou a começar este mestrado, me incentivando a crescer profissionalmente, intelectualmente e espiritualmente e me dando apoio nos momentos difíceis e se alegrando comigo nos momentos de vitória.

A todos os que de alguma forma estiveram presentes na minha caminhada e contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional a começar pelo meu orientador, Prof. Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra, o qual eu admiro enormemente como pessoa, como pesquisador e como profissional que sempre esteve presente e disposto a tirar minhas dúvidas, a me incentivar e a me apoiar no caminho que eu queria seguir. Sou grata por toda paciência e interesse em me ver crescer, pelo prazer em ensinar e por toda prestatividade e apoio no desenvolvimento da minha pesquisa.

À minha professora Maria das Graças Vale Barbosa Guerra que muito me acrescentou ao longo desses 3 anos passando seus conhecimentos intelectuais e de vida, fazendo análises críticas em sala de aula que me fez pensar diferente e me proporcionou ampliar a visão pessoal de mundo.

A todas as instituições que de maneira relevante contribuíram para realização do trabalho: UEA, FMT-HVD, SUFRAMA, FAPEAM, PPGMT, CAPES E CNPq.

EPÍGRAFE

*“...mas aqueles que esperam no Senhor
renovam as suas forças.
Voam alto como águias;
correm e não ficam exaustos,
andam e não se cansam”.*
Isaías 40:31

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) compreende um complexo de doenças infecciosas e não contagiosas, que acomete pele e mucosas, com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica. Estima-se que entre 3 a 5% dos pacientes com Leishmaniose cutânea - LC que evoluam para leishmaniose mucosa - LM, forma clínica mais grave da LTA. Na Amazônia, a maioria dos indivíduos adoecem pela exposição ao ciclo de transmissão ao desenvolver atividades na floresta, principalmente o extrativismo. O tratamento é complicado e muitas vezes as lesões demoram para cicatrizar. Esse estudo teve como objetivo descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnóstico e resposta ao tratamento de pacientes com LM provenientes da região Amazônica e atendidos em um centro de referência terciária. Foram avaliados dados de prontuários sobre pacientes com diagnóstico de LM atendidos no ambulatório da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMTHDV) entre março de 2009 e junho de 2021. Foram considerados casos de LM pacientes com história clínica e exame físico sugestivos de doença mucosa (úlceras ou infiltrado importante em região nasal ou orofaringe, com exposição, perfuração ou destruição de cartilagem nasal ou lesão de palato com características clínicas de LM), principalmente se tiveram história de LC anterior e/ou procedência de regiões de transmissão da doença e/ou com exame complementar positivo ou compatível com LM e que tenham sido submetidos a tratamento para LM. Foram inclusos 146 indivíduos, com prevalência para o sexo masculino, idade acima dos 50 anos, história de atividades de extrativismo e agricultura (78,8%) em regiões de floresta. A forma clínica predominante foi a mucosa secundária em 84 (57,5%) pacientes. A média de tempo entre a LC e a LM foi de 22,9 anos e a maior parte das lesões era na cavidade nasal. A maioria dos investigados possuem história prévia de Leishmaniose cutânea, com tratamento irregular, e maior quantidade, tratados com antimoniais, alcançando êxito no tratamento. Os resultados contribuem para elucidar a compreensão e o consequente manejo da LM na região, salientando a relevância do diagnóstico precoce, tratamento eficaz e vigilância em áreas endêmicas.

Palavras chaves: Leishmaniose cutânea, sintomas clínicos, doença mucosa

ABSTRACT

American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) comprises a complex of infectious and non-contagious diseases, which affect the skin and mucous membranes, with an important clinical spectrum and epidemiological diversity. It is estimated that between 3 and 5% of patients with CL progress to ML, which is the most severe clinical form of ATL. Therefore, the objective of this study is to describe the clinical, epidemiological, diagnosis and response to treatment of patients with ML from the Amazon Region and treated at a reference center. This is a retrospective study to evaluate data from patients diagnosed with ML treated at the Dr. Heitor Vieira Dourado Tropical Medicine Foundation (FMTHDV) between march 2009 and June 2021, resulting from the spontaneous demand for FMTHVD outpatient care. Considered cases of ML were patients with clinical history and physical examination suggestive of mucosal disease (ulcer or significant infiltrate in the nasal or oropharyngeal region, with exposure, injury or destruction of the nasal cartilage or palate injury with clinical features of ML) mainly if they have a history of previous CL and/or come from regions of transmission of the disease, and/or with a positive or compatible complementary exam with ML and who have undergone treatment for ML. In the analysis of this study, 146 patients were included observing results of a prevalence of male individuals over 50 years of age contaminated through extractive activities and agriculture (78,8%) carried out in a rural environment. Greater evidence of secondary lesions, with an average time between CL and ML, 22,9 years and the location of these lesions largely occurred in the nasal cavity. Most investigated have a previous history of Leishmaniasis identified, being treated with antimonial and most achieving success in the treatment.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, clinical symptoms, mucosal disease

RESUMO LEIGO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) compreende um complexo de doenças infecciosas e não contagiosas, que acomete pele e mucosas e tem diversidade clínica e epidemiológica. Estima-se que entre 3 a 5% dos pacientes com Leishmaniose Cutânea evoluam para Leishmaniose Mucosa, sendo a forma clínica mais grave da LTA. Neste estudo descreve-se os aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnóstico e resposta ao tratamento de pacientes com LM provenientes da Região Amazônica e atendidos em um centro de referência terciária. Estudo retrospectivo, para avaliar dados de pacientes com diagnóstico de LM atendidos no ambulatório da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMTHDV) entre março de 2009 e junho de 2021. A maioria são homens, com idade acima dos 50 anos, história de atividades de extrativismo e agricultura (78,8%) em regiões de floresta. A forma clínica predominante foi a mucosa secundária, a média de tempo entre a LC e a LM foi de 22,9 anos e a maioria das lesões acometiam a cavidade nasal. A maior parte dos investigados possuem história de Leishmaniose cutânea no passado e foram tratados de forma irregular e os que trataram com antimoniais, alcançaram êxito no tratamento.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Leishmaniose mucosa, distribuição dos casos por critério de gravidade

..... 20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos de LM por faixa etária e ocupação	17
Tabela 2 - Descrição dos aspectos sociodemográficos e clínicos de pacientes com LM	18
Tabela 3 - Positividade dos exames diagnósticos.....	21
Tabela 4 - Descrição dos casos de acordo com os medicamentos utilizados no Tratamento.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

CEC - Carcinoma de células escamosas

FMT-HVD - Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado

IDRM - Intradermorreação de Montenegro

IFI - Imunofluorescência indireta

LC - Leishmaniose cutânea

LCD - Leishmaniose cutânea difusa

LM - Leishmaniose mucosa

LTA - Leishmaniose Tegumentar Americana

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Reação da cadeia polimerase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 <i>Epidemiologia</i>	1
1.2 <i>Etiologia</i>	3
1.3 <i>Aspectos clínicos da Leishmaniose mucosa</i>	4
1.4 <i>Diagnóstico da Leishmaniose Mucosa</i>	6
1.5 <i>Diagnóstico diferencial da Leishmaniose Mucosa</i>	7
1.6 <i>Tratamento da Leishmaniose Cutâneo Mucosa</i>	8
1.7 <i>Relevância</i>	10
2. OBJETIVOS.....	11
2.1 <i>Geral</i>	11
2.2 <i>Específicos</i>	11
3. RESULTADOS.....	12
3.1 <i>Produto da Dissertação</i>	12
4. LIMITAÇÃO DA PESQUISA E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	36
5. CONCLUSÕES.....	37
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) compreende um complexo de doenças infecciosas e não contagiosas, que acomete pele e mucosas, com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica. (1)

É causada por protozoários do gênero *Leishmania* família Trypanosomatidae, parasitos obrigatórios de células mononucleares do sistema fagocítico, apresentando duas formas principais: a forma promastigota e flagelada, encontrada no tubo digestivo dos vetores, e a forma amastigota e aflagelada, encontrada nos tecidos dos vertebrados.(2)

O ciclo de transmissão ocorre na natureza entre insetos flebotomíneos dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia* e os mamíferos hospedeiros. O homem é envolvido secundariamente e é infectado quando se interpõe ao ciclo silvestre natural, sendo considerado um hospedeiro acidental. O período de incubação no ser humano varia de duas semanas a dois anos, com um período médio de dois a três meses, de acordo com a espécie de *Leishmania* envolvida (3).

A inoculação do protozoário pode determinar o surgimento da lesão cutânea primária, de aspecto dermatológico variado, que geralmente evolui para uma úlcera de bordos elevados, infiltrados, com halo hiperemiado e fundo granulomatoso. A lesão inicial pode evoluir para regressão espontânea em meses ou anos, mesmo na ausência de tratamento adequado.(4,5)

Em um baixo percentual de casos não tratados, a infecção pode evoluir lentamente para formas difusas: leishmaniose cutânea difusa (LCD), ou acometer as mucosas nasal, faríngea e laríngea: leishmaniose cutâneo mucosa ou simplesmente leishmaniose mucosa (LM).(6)

1.1 Epidemiologia

As leishmanioses são distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais afetando 97 países na América, África, Ásia e Europa. (7)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a LTA é uma das doenças mais negligenciadas do mundo, afetando principalmente indivíduos pobres de países em desenvolvimento. Dados epidemiológicos sugerem que hajam 12 milhões de pessoas infectadas em diferentes continentes, com uma estimativa de dois milhões de novos casos por ano.(8)

A pandemia de COVID-19 entre os anos de 2020 e 2022 interferiu diretamente nas ações de vigilância em saúde. Nesse período, observou-se uma tendência decrescente no número de novos casos de LTA, com 221.894 casos reportados em 2021 e 217.322 casos em 2020, o que representa uma redução de cerca de 20% em relação ao ano de 2019, no período pré-pandemia. Esse decréscimo pode estar relacionado à interrupção total ou parcial das atividades de vigilância durante a pandemia, não refletindo uma real redução da incidência da doença. (9)

Nos últimos 20 anos, foram notificados à Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) 1.067.759 casos de leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM), com média de 53.387 por ano. Nesse período, observa-se uma tendência decrescente no número de casos e, no ano de 2020, foi registrado o menor número (39.705). Apesar de esta redução representar pouco menos de 5% do total da Região em relação a 2019, alguns países registraram reduções significativas que poderiam estar relacionadas à interrupção total ou parcial das atividades de vigilância e assistência, bem como à escassez ou falta de medicamentos em decorrência da pandemia COVID-19, como ocorrido em El Salvador e México, com redução de 83% e 68%, respectivamente. (10)

Em 2020, os países que notificaram o maior número de casos foram Brasil (16.432), Colômbia (6.161), Peru (4.178), Nicarágua (3.443) e Bolívia (2.059), que juntos representaram 81% dos casos da Região (10). No ano de 2021, foram registrados 15.023 casos novos no Brasil, dos quais 6.544 (45,7%) ocorreram na região Norte e sendo, 1.109 (22,4%) no Amazonas. (11)

1.2 Etiologia

Atualmente, existem 21 espécies de *Leishmania* identificadas como patógenos humanos.(1) No Brasil, são descritas sete espécies causadoras da doença tegumentar, sendo uma do subgênero *Leishmania* e seis do subgênero *Viannia*. *Leishmania*. (L.) *amazonenses*, *Leishmania* (V.) *braziliensis*, *Leishmania* (V.) *guyanensis*, *Leishmania* (V.) *lainsoni*, *Leishmania* (V.) *lindenbergi*, *Leishmania* (V.) *naiffi*, *Leishmania* (V.) *shawi*. (12)

Na região Amazônica, a espécie mais comum é a *Leishmania* (V.) *guyanensis*, encontrada em até 83% dos casos de LTA, dos quais 91% correspondem à forma cutânea da doença (13). Entre as sete espécies citadas anteriormente, somente a *Leishmania* (V.) *lindenbergi*, espécie mais rara registrada no Brasil, ainda não foi registrada no estado do Amazonas, embora já tenha sido identificado nos estados do Pará (14) e Rondônia. (15)

Embora tenham sido descritos casos isolados de doença cutâneomucosa causada pelas espécies *L.*(V.) *panamensis*, *L.* (V.) *guyanensis* e, *L.* (L.) *amazonensis*, a *Leishmania* (V.) *braziliensis* é reconhecida como o agente etiológico mais importante da LM, sobretudo nos países do Novo Mundo, espécie predominante na Amazônia Ocidental, em particular ao sul da calha do rio Amazonas. (16,17) Um estudo realizado em pacientes provenientes de 16 municípios da região Amazônica encontrou uma incidência significativa dos pacientes com LM causada pela *Leishmania* (V.) *guyanensis*, indicando a importância desta espécie como agente etiológico da doença mucosa nos municípios na Amazônia Brasileira, em particular no estado do Amazonas. (18)

Na Amazônia, a grande maioria dos indivíduos que adquirem a doença, desenvolve trabalho dentro da floresta, principalmente o extrativismo, que constitui uma estratégia fundamental de sobrevivência do homem amazônico, sendo assim um risco, pois estão mais expostos aos vetores, entretanto o maior problema é o acesso ao tratamento adequado, e muitas vezes as lesões demoram muito tempo para cicatrizar e quase sempre espontaneamente. (19) A falta de acesso ao diagnóstico, ao tratamento adequado e do conhecimento das

complicações, pode eventualmente manifestar, depois de anos, a forma mucosa. (20)

1.3 Aspectos clínicos da Leishmaniose mucosa

A apresentação clínica da LTA depende de uma complexa interação entre a espécie de *Leishmania* envolvida, a resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro e características do vetor. A LM é a forma clínica mais grave da LTA resultante de disseminação hematogênica ou linfática de lesões cutâneas, ou por extensão direta do local primário infectado na pele. Estima-se que entre 3 a 5% dos pacientes com LC evoluam para LM. (3) O tempo de evolução entre a LC e o envolvimento da mucosa varia de meses a anos após a cicatrização da apresentação primária. Os doentes apresentam em geral uma evolução crônica de longa duração, baixa resposta ao tratamento com antimoniais e frequentes episódios de recidiva. (21)

Esta forma de apresentação caracteriza-se por intensa resposta inflamatória aos antígenos de *Leishmania*, causando destruição do tecido mucoso. Como parte dessa resposta, ocorre produção de IFN- γ e TNF- α em níveis muito mais elevados do que em pacientes com LC. Concomitantemente, há uma menor produção de IL-10 com baixa expressão de seu receptor nos tecidos afetados e elevados títulos de IgG anti-*Leishmania*. (22,23)

Alguns fatores estão relacionados ao desenvolvimento ou agravamento da lesão da mucosa, como a presença do *Leishmania* RNA virus-1 (LVR1) no interior da *Leishmania* causadora da LM, induzindo a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. (24) Fatores relacionados à carga parasitária na lesão da mucosa e presença de helmintos intestinais podem estar associados à lesão da mucosa ou má resposta à terapia. As diferenças na carga parasitária entre as lesões de LC e LM podem estar associadas às diferenças nas manifestações imunopatológicas documentadas. (25). LC é caracterizada por uma hipersensibilidade moderada de células T, enquanto LM representa a expressão extrema de hipersensibilidade de células T com uma resposta imune exacerbada do tipo Th1. (26)

De fato, diversos autores relacionam o desenvolvimento de lesão da mucosa com terapia inadequada ou cicatrização espontânea de lesão cutânea prévia. (27,28)

Embora a mucosa nasal seja o local mais frequentemente acometido, as mucosas da cavidade oral, faringe e laringe também podem ser envolvidas. As lesões podem se apresentar com edema granular ou de aspecto polipoide, ulcerado e nodular. Na análise histopatológica, observa-se um infiltrado inflamatório difuso composto por linfócitos, macrófagos e plasmócitos.(28)

No nariz, a leishmaniose tem predileção pelas porções anteriores das fossas nasais, acometendo inicialmente o septo, vestíbulo, cornetos inferiores e assoalho nasal. As primeiras alterações incluem edema e hiperemia da mucosa, seguida de formação de nódulos que podem se tornar ulcerados e cobertos por exsudato mucopurulento. A mucosa assume aspecto edemaciado e granulomatoso típico, evoluindo com destruição das estruturas e perfuração do septo nasal. Podem ocorrer edema e espessamento cutâneo, com consequente aumento no tamanho da pirâmide nasal.(29,30) Os sintomas clínicos mais comuns são a obstrução nasal, episódios de rinorréia e eliminação de crostas, sensação de desconforto no nariz e epistaxe recorrente.(31)

Na cavidade oral, as lesões podem se apresentar como um infiltrado granulomatoso localizado ou difuso, úlceras, lesões exofíticas e friáveis, ou nodulares e endurecidas, principalmente em lábios, amígdalas e palato.(32) O tecido de granulação pode infiltrar difusamente a mucosa, causando deformidade e mutilação das estruturas envolvidas. O acometimento da faringe, em particular a úvula, pilares amigdalianos e parede posterior, pode cursar com edema significativo e estenose da transição entre nasofaringe e orofaringe. A queixas mais comuns são odinofagia, disfagia e episódios de gengivorragia. (33)

Na laringe, a mucosa se apresenta com um infiltrado granulomatoso fino e intenso processo inflamatório. As lesões envolvem principalmente a epiglote, mas podem se estender pelas cartilagens aritenóides, vestíbulo laríngeo, pregas vocais e hipofaringe. (34) Os principais sintomas incluem disфонia persistente e

odinofagia. As ulcerações presentes em cartilagens aritenóides e da epiglote podem evoluir com pericondrite, piorando o quadro álgico desses pacientes. O edema da mucosa pode reduzir o lúmen laríngeo e causar dispneia moderada a grave.(35) Embora todos os pacientes com acometimento laríngeo apresentem disфонia e distúrbios na qualidade da voz, as alterações vocais também podem estar presentes em pacientes com lesões restritas às cavidades nasal e oral. (35)

1.4 Diagnóstico da Leishmaniose Mucosa

O diagnóstico laboratorial das formas cutâneas, baseia-se na pesquisa direta do parasito em esfregaço das lesões após coloração de Giemsa. O material é obtido a partir da escarificação dos bordos das lesões cutâneas, por biópsia dos bordos com impressão por aposição em lâmina de vidro, ou por punção aspirativa da lesão. O exame parasitológico direto é o procedimento de primeira escolha, por ser mais rápido, de menor custo e de fácil execução. (36)

A pesquisa indireta pode ser realizada por meio da intradermoreação de Montenegro (IDRM). São injetados antígenos de *Leishmania* na região intradérmica do antebraço dos pacientes, com o objetivo de mensurar a resposta imune celular. A análise é realizada 48 a 72 horas após a injeção, sendo considerados positivas as reações com área de endurecimento maior que 5 mm. (37)

Na LM, o diagnóstico torna-se mais complexo, porque há uma exacerbada resposta inflamatória e escassez parasitária, dessa forma o isolamento do parasito é difícil. Em geral, considera-se a história clínico epidemiológica, a partir de dados como lesão cutânea prévia e exposição em áreas endêmicas. Como métodos complementares, estão disponíveis os testes moleculares de PCR, sorologias pelo método ELISA, imunofluorescência e aglutinação direta, cultivo *in vitro*, cultivo *in vivo*, e sobretudo a análise histopatológica.(38)

A Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) é um método de amplificação de ácidos nucleicos (DNA) *in vitro*. Numerosos testes direcionados a várias sequências de genes já foram desenvolvidos, como a sequência do ITS-1 do

DNA ribossômico e sequências do DNA do cinetoplasto de *Leishmania*.(39) Embora a PCR seja uma técnica muito sensível na detecção do DNA do parasito, requer cuidados seletivos, comparação e avaliação dos reagentes, equipamentos e condições para os testes, além de técnicos bem treinados, fatores que muitas vezes inviabilizam o exame. (40)

A imunofluorescência indireta (IFI), teste imunoenzimático (ELISA) e testes de aglutinação direta são reações sorológicas que expressam os níveis de anticorpos circulantes contra antígenos de *Leishmania*. Após o tratamento e cura, os títulos podem cair ou desaparecer em alguns meses. Assim como a PCR, são exames de custo elevado e geralmente reservados aos centros especializados. (41)

A cultura *in vitro* é realizada com inoculação de material obtido por biópsia ou punção aspirativa em meio de cultivo NNN. A partir do quinto dia já podem ser encontradas formas promastigotas do parasita, devendo-se manter a cultura até um mês. A cultura *in vivo* é realizada preferencialmente em hamsters. O material inoculado é resultado de uma suspensão homogeneizada do material obtido por biópsia em solução salina estéril. As lesões surgem tardiamente, após um mês da inoculação. Por este motivo, é reservada para pesquisas. (2)

A análise histopatológica pode ser realizada a partir de fragmentos da lesão mucosa conservados em formol a 10% e corados com hematoxilina-eosina. Os achados variam desde um infiltrado inflamatório de células mononucleares e neutrófilos, até reações granulomatosas com ou sem necrose. O diagnóstico de certeza somente é dado quando se identifica o parasita nos tecidos, entretanto aceita-se o diagnóstico de compatível com Leishmaniose mucosa quando o infiltrado inflamatório é constituído por granuloma com presença de plasmócitos. (42)

1.5 Diagnóstico diferencial da Leishmaniose Mucosa

A LM causa alterações destrutivas que podem sugerir um quadro clínico semelhante à sífilis, boubá, rinoscleroma, hanseníase, tuberculose cutânea,

granuloma letal da linha média, carcinoma de células escamosas (CEC) e granulomatose de Wegener. Em geral, a diferenciação entre essas doenças e a LM requer análise microbiológica, citológica e/ou histopatológica para completa elucidação. (43,44)

O diagnóstico diferencial das lesões da mucosa nasal deve ser realizado com outras doenças granulomatosas, como a paracoccidioidomicose (blastomicose), hanseníase e tuberculose. De forma semelhante à LM, essas três entidades apresentam especial predileção pela porção anterior do septo nasal. (22)

1.6 Tratamento da Leishmaniose Cutâneo Mucosa

O tratamento da LM inclui os antimoniais pentavalentes, pentamidina, Anfotericina B, itraconazol e a Miltefosina. A maioria das drogas possuem toxicidade elevada e podem causar efeitos colaterais importantes. Embora muitos esquemas de tratamento sejam utilizados, o sucesso terapêutico é variável. Atualmente, a duração do tratamento e os critérios de cura são baseados somente em critérios clínicos. A falha terapêutica é mais comum na LM do que na LC. (45)

O antimonial pentavalente é a droga de primeira escolha para o tratamento de LTA. Na intenção de padronizar o esquema terapêutico, a OMS recomenda que a dose do antimonial seja calculada em miligramas de antimônio pentavalente (SB⁺⁵) por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/dia). O esquema recomendado é de 20mg/kg/dia (três ampolas) no período de 30 dias. Os efeitos adversos descritos são artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastria, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda. (45)

A pentamidina é uma droga de segunda ou terceira linha no tratamento da LTA, entretanto no estado do Amazonas é indicada como primeira escolha para o tratamento das formas cutâneas, onde é mais utilizada (46,47) O

isetionato de pentamidina na dose de 4mg/kg pode ser administrado por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV), em três aplicações, com dois dias de intervalo (no Amazonas uma semana de intervalo e para as formas mucosas se utilizam dez doses). As reações adversas mais frequentes são dor, induração e abscessos estéreis quando administrada por via IM, além de náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaleia, hipotensão, lipotímias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. Podem ocorrer reações adversas graves, como pancreatite, arritmias cardíacas, leucopenia, trombocitopenia, insuficiência renal aguda, hipocalcemia e taquicardia ventricular e choque anafilático. (48)

A Anfotericina B é dispensada pelo Ministério da Saúde em duas apresentações: o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal. Está indicada no tratamento da LM como primeira escolha em pacientes com idade acima de 50 anos, insuficiência renal, cardíaca e hepática, transplantados renais e gestantes. O protocolo recomendado é 2 mg a 3 mg/kg/dia por infusão venosa, em dose única diária, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 35 mg a 40 mg/kg. Os efeitos adversos mais frequentes são febre, cefaleia, tremores, cianose, hipotensão, hipomagnesemia, distúrbio de comportamento, calafrios, náuseas, vômitos, hipopotassemia e flebite no local da infusão. (2)

Alguns estudos demonstraram a eficácia da Miltefosina no tratamento da LTA. Foi observado taxa de cura mais alta que a taxa de cura do antimonial pentavalente no tratamento da LC por *L. guyanensis* (49), porém essa taxa é similar, não tendo significância quando feito um estudo comparativo entre as duas drogas. No entanto, devido a menor toxicidade e a administração ser mais fácil, pode ser uma das principais drogas no tratamento da LTA (50) Mas também é considerada como tratamento alternativo, dependendo da causa e tipo de manifestação clínica. (48-50)

Para outras drogas, ainda não existem dados consistentes que demonstrem sua eficácia em casos de LM, não sendo recomendado seu uso na prática clínica. (51,52)

1.7 Relevância

Existem poucos trabalhos descrevendo os aspectos clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e terapêuticos da LM na região amazônica. Devido à grande variabilidade e graus de envolvimento da mucosa, os pacientes podem apresentar respostas terapêuticas diferentes, de acordo com a severidade das lesões, como as publicações são escassas, algumas questões permanecem sem respostas, principalmente aquelas relacionadas às apresentações clínicas, ao diagnóstico e resposta ao tratamento, dessa forma os dados apresentados poderão contribuir sobremaneira a esse conhecimento. Além do mais, a LM é uma doença estigmatizante, que causa mutilações, incapacidade e inviabilidade no trabalho, com dificuldades de inserção social para toda a vida gerando impacto social e econômico. Portanto o diagnóstico e tratamento precoce é essencial para a prevenção de sequelas.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnóstico e resposta ao tratamento de pacientes com LM provenientes da região Amazônica e atendidos na FMTHVD

2.2 Específicos

- Descrever os fatores associados à ocorrência da doença na região;
- Apresentar o perfil epidemiológico dos casos e correlacionar com os aspectos socioeconômico culturais;
- Relatar os aspectos terapêuticos;

3. RESULTADOS

3.1 Produto da Dissertação

O produto desta dissertação, será apresentado no formato de artigo a ser submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. O manuscrito foi elaborado considerando o formato solicitado pela revista.

**Aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos de casos de Leishmaniose Mucosa
atendidos em um centro de referência da Região Amazônica**

Gisele Maia Siqueira Valente¹, Jorge Augusto de Oliveira Guerra², Maria das Graças Vale Barbosa Guerra³, Márcia dos Santos Silva⁴, Moisés de Oliveira Medeiros⁵.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Manaus, Brasil. Fundação Hospital Adriano Jorge – Programa de Residência Médica. E-mail: giselemaiaorl@yahoo.com Telefone: (92) 98121-6717

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Manaus, Brasil. Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brasil. Faculdade Metropolitana de Manaus, FAMETRO, Manaus, Brasil. E-mail: jguerra291@gmail.com Telefone: (92) 99988-3215

³ Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Manaus, Brasil. Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brasil. Faculdade Metropolitana de Manaus, FAMETRO, Manaus, Brasil. E-mail: barbosamgvale@gmail.com Telefone: (92) 99602-9498

⁴ Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Manaus, Brasil. E-mail: marcia_silv@hotmail.com Telefone: (92) 99991-5253

⁵ Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Manaus, Brasil. E-mail: moisessomedeiros@gmail.com Telefone: (92) 98821-4030

RESUMO

Introdução: A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é um conjunto de doenças infecciosas não contagiosas que afetam a pele e as mucosas, apresentando uma ampla variedade clínica e epidemiológica. Cerca de 3 a 5% dos casos evoluem para a forma mais grave, chamada Leishmaniose Mucosa (LM). Na Amazônia, a maioria dos casos ocorre devido à exposição durante atividades na floresta, como o extrativismo. Este estudo visa descrever aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos e resposta ao tratamento de pacientes com LM atendidos em um centro de referência terciária na Região Amazônica. **Método:** Foi realizado um estudo retrospectivo na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMTHDV), avaliando pacientes com LM entre março de 2009 e junho de 2021. Foram incluídos 146 pacientes, principalmente homens acima de 50 anos, envolvidos em atividades de extrativismo e agricultura em áreas florestais. **Resultados:** A forma clínica mais comum foi a mucosa secundária, afetando principalmente a cavidade nasal após uma média de 22,9 anos do surgimento da Leishmaniose Cutânea (LC) anterior. A maioria dos pacientes tinha histórico prévio de LC com tratamento irregular. O tratamento predominante para LM foi com antimoniais, com sucesso terapêutico. **Conclusões:** Estes resultados realçam a importância do diagnóstico precoce, tratamento eficaz e vigilância em áreas endêmicas para o manejo adequado da LM na região amazônica, contribuindo para um melhor entendimento e abordagem dessa doença.

Palavras-chave: Leishmaniose cutânea. Sintomas clínicos. Doença mucosa

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença complexa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, afetando pele e mucosas¹. Transmitida por flebotomíneos, os humanos são hospedeiros acidentais. Após a picada, os sintomas podem levar meses para surgir, resultando em lesões cutâneas que se transformam em úlceras²⁻⁶. Esta doença é uma preocupação global, afetando 97 países tropicais e subtropicais, especialmente em desenvolvimento. Em 2021, o Brasil registrou 15.023 novos casos, sendo a região Norte a mais afetada, com destaque para o Amazonas⁷⁻⁹. No Brasil, as espécies de *Leishmania* mais comuns são a *L. amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (V.) braziliensis*¹.

A Leishmaniose apresenta diferentes formas clínicas, sendo a Leishmaniose Mucosa (LM) a mais grave. Caracterizada por resposta inflamatória intensa, pode afetar

mucosas nasais, faríngeas e laríngeas, causando sintomas como obstrução nasal e dificuldade para engolir^{11,12}. O tratamento é desafiador, especialmente para a LM, podendo envolver drogas como antimoniais pentavalentes, pentamidina, Anfotericina B, itraconazol e Miltefosina, com toxicidade e efeitos colaterais significativos.

Na região Amazônica, a *L. (V.) guyanensis* é prevalente, afetando principalmente pessoas que trabalham na floresta, como extrativistas^{13,16}. O acesso ao tratamento adequado é um desafio, muitas vezes resultando na cicatrização espontânea das lesões ou no desenvolvimento tardio da forma mucosa, devido à falta de diagnóstico e tratamento precoces^{17,18}.

O diagnóstico envolve diversas abordagens laboratoriais, como pesquisa direta do parasito em amostras das lesões. Para a LM, o diagnóstico é mais complexo devido à cicatrização das lesões cutâneas, exigindo métodos variados como PCR, sorologias e análises histopatológicas¹⁹⁻²¹.

O tratamento da LM é variado, mas todas as opções têm limitações, com a falha no tratamento sendo mais comum nessa forma da doença. O antimonial pentavalente é a primeira escolha, mas alternativas como pentamidina, Anfotericina B e Miltefosina são consideradas em casos específicos^{22,23}.

A pesquisa sobre LM é escassa, havendo lacunas no entendimento das manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento, devido à variabilidade das lesões. A LM causa danos significativos, enfatizando a importância do diagnóstico e tratamento precoces para prevenir complicações. Este estudo busca descrever aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnóstico e resposta ao tratamento de pacientes com LM na Região Amazônica e atendidos na FMTHVD.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo sobre dados de pacientes com diagnóstico de LM atendidos no ambulatório de Dermatologia e no Laboratório de Leishmaniose da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado - FMTHDV entre março de 2009 e junho de 2021 que atendessem aos critérios de definição de casos.

Critérios de inclusão

Qualquer idade; Clínica compatível com LM em atividade, mesmo após ter sido submetido a tratamento; Qualquer tempo de doença; Comprometimento mucoso com ou sem história de lesão de leishmaniose cutânea progressa; Pelo menos um dos seguintes exames diagnósticos positivos: IDRМ, parasitológico direto por esfregaço ou “*in print*” de fragmento de biópsia, e/ou aspecto histopatológico compatível com LTA (quando o infiltrado inflamatório é constituído por granuloma com presença de plasmócitos) ou PCR positivo para *Leishmania*; Resposta a tratamento com drogas antileishmanioses.

Critérios de exclusão

Pacientes com doença mucosa sem evidência clínica, laboratorial e/ou epidemiológica sugestiva de LM.

Na rinoscopia descrita foram considerados: Casos leves: pacientes com infiltração; Casos moderados: pacientes com úlceras; Casos graves: pacientes com lesões com destruição nasal e extra nasal e/ou com perfuração. O critério de avaliação da resposta terapêutica foi clínico, sendo definido como a cura a reepitelização total das lesões, sem presença de infiltrado ou eritema, observado durante o período de seguimento clínico de 180 dias após o tratamento; a cicatrização total, cicatrização parcial e persistência de atividade.

Os dados coletados nas fichas clínicas foram registrados em um banco de dados, criado no programa EPI-Info, versão 6.0, 2000 (Center for Disease Control.

Epidemiology Program Office. Atlanta, Georgia). A partir deste banco de dados os resultados foram expressos em números absolutos, médias e porcentagem. Foi analisada a distribuição de variáveis como: sexo, idade, número, localização, área de lesões ulceradas e tempo de evolução da doença. A comparação entre médias (variáveis quantitativas), foi realizada utilizando o programa *Graph Pad Pism*

Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes éticas internacionais para pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Foi aprovado no CEP da FMTHVD (número do protocolo – CAAE: 62930716.2.0000.0005).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 146 pacientes, faixa etária entre 13 e 92 anos, 45,2% com mais de 60 anos. Predomínio do sexo masculino com 124 casos (84,9%). No que se refere as atividades realizadas pelos pacientes quando provavelmente infectados, estes tinham principalmente atividades associadas ao extrativismo e agricultura que somados representam 78,8% dos casos, sete pacientes desenvolviam atividades não correlacionadas a ocorrência da doença (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos casos de LM por faixa etária e ocupação

Faixa etária	Casos 146	%
11 a 20	6	4.1
21 a 30	17	11.6
31 a 40	10	6.8
41 a 50	22	15
51 a 60	25	17.1
>60	66	45,2
Atividade		
Extrativismo	75	51.4

Agricultura	40	27.4
Exposição em áreas de transmissão	5	3.4
Visitas a áreas de transmissão	4	2.7
Outras atividades	7	2
Estudante	2	1.4
Sem Registro	13	8.9

Com relação a procedência 76,7% dos casos eram advindos do estado do Amazonas com, apenas dois participantes não eram oriundos da região Norte do Brasil , um participante procedia da Amazonia peruana.

Quanto à forma clínica, 84 (57,5%) apresentava Leishmaniose mucosa secundária, em 8 (8,7%) pacientes observou-se a concomitância entre LC e LM. Em relação aos casos da forma mucosa secundária, a maior parte ocorreu em até 10 anos após LC com 29 (31,5 %) pacientes. A média de tempo entre a cicatrização da lesão cutânea e o aparecimento de lesão mucosa, em 81 pacientes, foi de 22,9 anos, em 3 pacientes não havia informação sobre esse tempo. Quanto ao tempo de duração da doença mucosa, 42 (28,8%) tinham até 1 ano de doença, 52 (35,7%) entre 1 e 5 anos e 25 pacientes (17,1%) entre 6 a 10 anos de evolução (Tabela 2).

Tabela 2 - Descrição dos aspectos sociodemográficos e clínicos de pacientes com LM

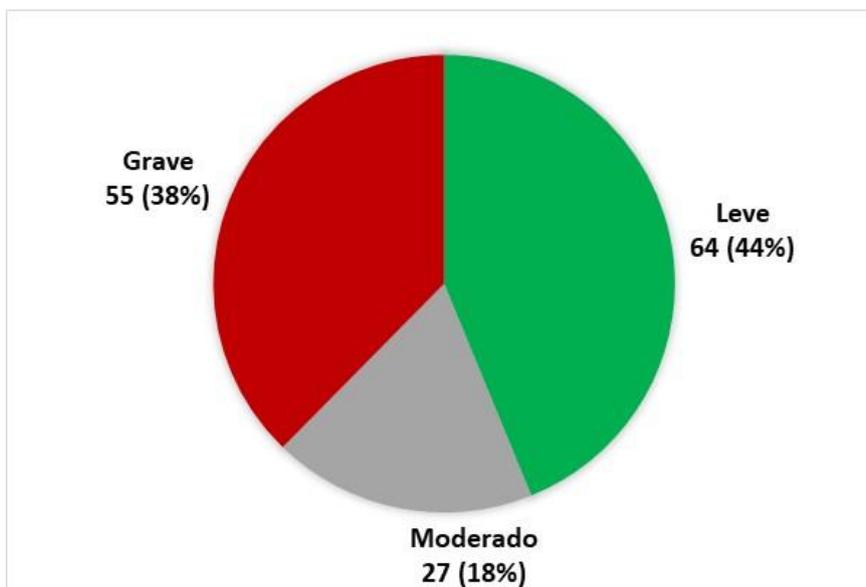
Forma clínica	Casos	%
Mucosa concomitante	8	5,5
Mucosa primária	54	37
Mucosa secundária	84	57,5
Tempo de evolução em anos LC/LM n= 92		
Concomitante	8	8,7
Até 10	29	31,5
11 a 20	12	13
21 a 30	11	12
31 a 40	11	12
41 a 50	9	9,8

>50	9	9,8
SR	3	3,3
Tempo de doença mucosa em anos	Casos	%
< 1	42	28,8
1 a 5	52	35,7
6 a 10	25	17,1
11 a 15	8	5,5
16 a 20	5	3,5
21 a 25	2	1,4
26 a 30	2	1,4
41 A 50	4	2,7
> 50	2	1,4
SR	4	2,7

*SR=sem registro

Em relação à localização das lesões, em 122 casos (83,6%) eram nasais, 21 (14,4%) nasal e orofaringe, e apenas 3 (2%) casos na orofaringe. Dos pacientes com lesões, 64 (43,9%) deles apresentavam infiltrado, 27 (18,5%) apresentaram úlcera e 55 (37,7%) apresentavam perfuração nasal. As queixas mais frequentes foram: formação de crostas 110 (75,3%), obstrução nasal 78 (53,4%), epistaxe 97 (66,4%), rinorreia 63 (43,1%), prurido 40 (27,3%), dor 23 (15,7%), disfonia 22 (15%) e cacosmia 38 (26%).

Em relação a gravidade da doença houve proporcionalidade entre casos considerados leves e graves (Figura 1)



Em relação ao diagnóstico a histopatologia foi compatível para LM em 76/146 (52%) e compatível com rinite crônica inespecífica em 19/146 (13%), 37 pacientes não apresentavam registro de histopatologia. A Intradermorreação de Montenegro (IDRM) foi positiva em 67/146 pacientes (45,8%) mas em 70 pacientes esse teste não foi realizado. O exame direto foi positivo em apenas 19 pacientes (13%), porém, 61 pacientes não apresentavam registro desse exame. A sorologia foi reagente em 27 pacientes (18,6%) entretanto 118 pacientes não tinham registro. A PCR foi realizada em poucos pacientes, apenas 40, sendo positiva em 31 pacientes (21,2%, em relação ao total de casos, mas com 77,5% em relação aos exames de fato realizados), 14 pacientes tiveram a espécie identificada, sendo 8 casos pela *Leishmania (Viannia) braziliensis* e 7 casos pela *Leishmania (Viannia) guyanensis*. A cultura foi positiva em 9 pacientes (6,1%), em 4 pacientes (2,7%) houve contaminação da amostra e em 78 pacientes não houve registro.

Observando-se somente os resultados dos exames encontrados/realizados podemos verificar as seguintes taxas de positividade:

Tabela 3 – Positividade dos exames diagnósticos.

Exames realizados	positividade	%
Histopatológico	76/109	69,7
IDRM	67/76	88,2
Ex. direto	19/85	22,4
Cultura	9/64	14,1
PCR	31/40	77,5

Na análise dos tratamentos administrados, 108 (73,9%) pacientes foram tratados somente com antimoniais, dos quais 79 (73,1%) foram considerados curados e 28 (25,9%) foram perdidos, houve apenas 1 óbito dentre os 108 pacientes. 12 pacientes foram tratados somente com Pentamidina nos quais 11 (91,6%) foram considerados curados e em 1 paciente houve perda de seguimento. Não há registro de tratamento em 8 pacientes.

(Tabela 4)

Tabela 4 - Descrição dos casos de acordo com os medicamentos utilizados no Tratamento.

Medicamento utilizado	Cura	Perda de seguimento	Óbito	Total geral
Anfotericina B	1 (50%)	1 (50%)		2 (1,4%)
Antimonial	79 (73,1%)	28 (25,9%)	1 (1%)	108 (74%)
Pentamidina	11 (91,7%)	1(8,3%)		12(8,2%)
Antimonial/ Pentamidina	5 (62,5%)	3(37,5%)		8(5,5%)
Antimonial/Itraconazol	1 (100%)			1(0,7%)
Pentamidina/Itraconazol		1(100%)		1(0,7%)
Antimonial/Pentamidina /Anfotericina B	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	3(2%)
Antimonial/Itraconazol /Anfotericina B	2 (66,6%)	1 (33,3%)		3(2%)
SR		8(100%)		8(5,5%)
Total geral	100	44	2	146

* / representa troca do medicamento para outra opção com a não resposta ao primeiro medicamento.

No desfecho final do tratamento, 100 pacientes (68,5%) foram considerados clinicamente curados e 44 (30,1%) foram perda de seguimento, incluindo 2 (1,4%) óbitos por causas provavelmente associadas ao uso dos medicamentos. O período de acompanhamento dos pacientes variou entre 6 meses a 8 anos.

DISCUSSÃO

A região Amazônica é considerada uma área de alto risco para a leishmaniose tegumentar, e a maioria dos casos relatados no Brasil e em outras partes da América do Sul ocorrem nessa região¹³. Suas características climáticas e ambientais geram um ambiente propício para a presença dos vetores da doença, o que aumenta a exposição das pessoas à infecção por *Leishmania*³⁷, pois estas exercem atividades em ambientes silvestres, como trabalho em áreas rurais, em atividades de subsistência e possuem interações com ambientes naturais¹³.

A Leishmaniose mucosa, neste estudo, corrobora com os dados da literatura, demonstrando maior número de homens infectados, exercendo atividades de extrativismo e agricultura em 78,8%, categorias importantes de exposição a infecção primária. Diversos estudos demonstraram franca prevalência de casos em zonas de clima tropical úmido com chuvas regulares com predominâncias de atividades agropecuárias, onde boa parte da população rural exerce seu trabalho^{16,17,13}, um pouco diferente dos surtos de LC que estão, em sua maioria, ligados aos assentamentos populacionais não planejados próximos ou em direção às áreas de floresta¹⁸.

Estudos prévios têm demonstrado que o sexo masculino é considerado um fator de risco para o desenvolvimento das diferentes formas de leishmaniose, incluindo a cutânea (LC), mucosa (LM) e visceral. Isso tem sido atribuído a fatores específicos de gênero no contexto biológico, diferenças no comportamento de busca por cuidados de saúde, o que pode, em alguns casos, explicar o número de pacientes do sexo masculino atingirem estágios mais avançados da doença^{4,22,16,33}.

A prevalência da Leishmaniose Mucosa em homens pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo as atividades ocupacionais e de lazer, que os expõem aos vetores da doença^{8,9}. Houve predomínio da idade acima de 60 anos (45,2%), com a média

de 55 anos, em concordância ao observado no estudo de Guerra et al. (2011), em que a média de idade foi de 48 anos (variando de 8 a 87), com maior frequência 106 (45,3%) entre 41 e 60 anos¹⁸. Na forma cutânea há o predomínio em faixa etária mais jovem, entre 20 e 40 anos¹⁸. Segundo os estudos de Pedras et al. (2018), a idade mediana foi de 63 anos variando entre 16 a 85 anos, corroborando com os achados deste estudo³⁸. Em contrapartida, nos estudos de Pinart et al. (2020), foram avaliados artigos que correspondem à ensaios clínicos randomizados controlados, identificando uma média de idade de 39,5 anos, com faixa etária entre 22 e 77, para as formas mucosas ou mucocutâneas da Leishmaniose³⁷.

A leishmaniose mucosa secundária, foi predominante, com 84 casos (57,5%). Segundo Mann et al. (2021), essas lesões mucosas podem ocorrer meses ou anos após a cicatrização das lesões cutâneas primárias e seu curso clínico é caracterizado por uma evolução crônica de longa duração, com episódios de recidiva frequentes em alguns pacientes^{25,21}. Sua ocorrência pode ser explicada pela persistência da *Leishmania* no organismo após a abordagem inicial, que muitas vezes não é com medicação específica; pelo tempo de duração das lesões cutâneas; pela reinfecção por uma nova exposição aos vetores da doença²⁵, ou pela resposta imunológica individual dos pacientes²⁹.

Muitos indivíduos com leishmaniose mucosa têm história prévia de leishmaniose cutânea, entretanto, a doença também ocorre em indivíduos que não tem história de infecções cutâneas anteriores^{31,23}. Segundo Lessa et al. (2007), situações em que pacientes apresentam envolvimento da mucosa sem apresentar envolvimento cutâneo, pode ser explicado devido a penetração do parasita ter ocorrido diretamente na transição cutâneo-mucosa da estrutura da cavidade nasal, sem esclarecimento de que nestes indivíduos tenha havido uma forma subclínica da doença cutânea³³, o total de casos envolvendo as lesões

cutâneas, entre concomitantes e cicatrizadas, observadas neste estudo foi de 63%, um pouco abaixo do que se tem observado em outros estudos^{18,34}.

O tratamento adequado das formas cutâneas é fundamental, pois a maioria dos portadores de LM tem história de LC, não tratada adequadamente, por dificuldades de acesso a serviços de diagnóstico e tratamento, e não conseguirem adquirir o medicamento anti *Leishmania*, o que contribui para aumentar o tempo de duração das lesões cutâneas, uma variável a ser considerada no aparecimento das formas mucosas, que costumam aparecer anos após a cicatrização dessas lesões cutâneas^{17,18,34}. O tempo entre a cicatrização da lesão cutânea e o aparecimento de lesão mucosa, nesse estudo, foi em média de 22,9 anos. Em relação aos casos da forma mucosa secundária, 29 (31,5%) pacientes tiveram LM até 10 anos após terem tido LC³. Além disso, a média de tempo entre a ocorrência das duas formas foi 16,7 anos. Na maioria das áreas endêmicas, 1 a 10% das infecções por LC resultam em lesões mucosas em aproximadamente 1-5 anos após a cicatrização de suas lesões cutâneas^{1,18}. Segundo o estudo de Jaimes (2022), na investigação de seu estudo de caso, foi relatado a evolução clínica da doença do paciente desde o início da primeira infecção cutânea até o desenvolvimento do episódio mucoso, evidenciando o tempo de ocorrência de 20 anos, corroborando com os achados deste estudo⁴⁰.

O tempo de duração das lesões em pacientes com leishmaniose mucosa pode variar significativamente de um caso para outro podendo depender de vários fatores, incluindo: acesso ao serviço de saúde, resposta ao tratamento, espécie de *Leishmania* envolvida e a saúde geral do paciente².

No que se refere a localização das lesões mucosas, houve uma prevalência na cavidade nasal 122 casos (83,6%)^{1,33,25,31}. Assim como afirma Lessa (2007) em seu estudo, a mucosa nasal é um dos locais preferidos para causar lesões devido às baixas

temperaturas no nariz e em vias de passagem, sendo comprovado por experimentos in vitro devido macrófagos cultivados a 29°C serem menos capazes de destruir parasitas em comparação com macrófagos cultivados a 33°C³³.

Quanto ao aspecto da lesão, houve uma prevalência de lesão infiltrativa (64 casos - 43,9%); e quanto a sintomatologia mais encontrada, foi achado a formação de crostas nasais 110 casos (75,3%). Essas lesões nasais são características comuns dessa doença como mostram Amato et al. (2007) no qual os pacientes investigados em seu estudo, apresentavam lesões ativas na cavidade nasal³¹. A gravidade da doença pode variar desde a ausência de lesões até a destruição total do septo nasal e demais estruturas adjacentes⁴¹ e sintomas como obstrução nasal, rinorreia, sangramento nasal e deformidades no septo nasal podem ocorrer.

Na busca por estabelecer uma correlação entre a gravidade das lesões e as possíveis abordagens terapêuticas, o estudo clínico de Lessa et al. foi publicado em 2012. Esse estudo baseou-se nos achados endoscópicos nasais e nos relatos de sintomas dos pacientes, estabelecendo um sistema de classificação, sendo a Leishmaniose Mucocutânea subdividida em cinco estágios, sendo: nodulação sem ulcerações de mucosa, ulceração superficial, ulcerações profundas, perfuração do septo e deformidade na estrutura externa da pirâmide nasal⁴¹.

A formação de crostas nasais encontradas nesse estudo pode ser explicada como uma resposta natural do corpo à lesão e à inflamação causada pela infecção. Essas crostas podem variar em tamanho e espessura, e podem ser acompanhadas por outros sintomas, como coceira, dor e inflamação ao redor da lesão³⁵.

Os elementos diagnósticos para a LM incluem: a clínica, o perfil epidemiológico, exame físico com a rinoscopia e oroscopia, exames endoscópicos, IDRMs, biópsia (histopatológico, cultura, exame direto, PCR) e sorologias.

Os exames endoscópicos nasais e orais são de supra importância, mas há a dificuldade para realizá-los em todos os pacientes pois são necessários especialistas capacitados como os otorrinolaringologistas. O meio diagnóstico que mais mostrou positividade/compatibilidade para LM foi o IDRM 67/76 (88,2%), porém deixou de ser recomendado como rotina no diagnóstico pelo Ministério da Saúde e desde 2014 não é realizada na FMTHVD.

Por conseguinte, os resultados diagnósticos que demonstraram relevância do histopatológico no diagnóstico com 76/99 (76,8%) Segundo o estudo de Cantanedê et al. (2021), o exame histopatológico é uma das alternativas para identificar a LM, entretanto, é necessário realizar uma coleta invasiva por meio da biópsia que só pode ser realizada por um profissional especializado³⁹. Além disso, o exame direto 19 (13%) demonstrou baixa sensibilidade para identificação do parasita na lesão, que segundo Singh e Sivakumar (2003), em seu estudo demonstrou também que o diagnóstico de leishmaniose mucosa baseado em cultura apresenta também uma sensibilidade muito baixa²⁰. Destaca-se a PCR com 31/40 (77,5%), apresentando equilíbrio entre as espécies identificadas, mas mostrando a importância da *Leishmania (Viannia) guyanensis* na etiologia dos casos na região como observado por outro estudo¹⁶.

Quanto ao tratamento, a maioria dos pacientes com leishmaniose é tratada com antimoniais pentavalentes como primeira escolha. O antimonial pentavalente é uma das drogas mais utilizadas para o tratamento da leishmaniose, especialmente para as formas cutâneas da doença, mas também das mucosas^{12,42}.

Neste estudo a maioria dos pacientes também foi tratado com antimoniais, que apresentou taxas de cura 73,1%, embora o maior percentual de cura tenha sido com pentamidina, mas apenas em 11 casos (91,7%). Segundo Monge-Mailo e López-Vélez (2013), a literatura disponível sobre a eficácia dos antimoniais pentavalentes no

tratamento da LM é limitada, com a maioria dos estudos sendo baseados em grupos amostrais reduzidos. As taxas de cura relatadas em pesquisas investigadas em seu estudo variam amplamente, abrangendo uma faixa que vai de 30% a 90%. Já com a pentamidina, houve sua utilização como primeira escolha em pacientes com LM grave a moderada apresentando taxas de cura de 90 a 94%⁴².

Além disso, ainda no estudo de Monge-Mailo e López-Vélez, segundo metanálise investigada, a utilização de antimoniais pentavalentes no tratamento de LM, revelou uma taxa global de cura de aproximadamente 67%, dependendo de fatores como, espécies de *Leishmania* envolvidas, a região geográfica e a gravidade das lesões, dados que vão de encontro a nossos achados. Contudo, devido à ocorrência de taxas consideráveis de falha terapêutica (até 42%) e recorrências frequentes (até 20%), muitos casos demandam ciclos repetidos de tratamento com antimoniais, apesar dos possíveis efeitos tóxicos, sugerindo investigar outras opções combinadas de tratamento com antimoniais⁴², o que consideramos prudente, sobretudo quando se considera a faixa etária acometida registrada nos casos aqui descritos.

Soto et al. (2007) em seu estudo clínico já haviam investigado novas combinações de tratamento para LM, utilizando a miltefosina como medicamento de primeira escolha, relatando uma taxa de cura de 71% e apresentando 100% de melhora nos quadros de gravidade dos pacientes investigados. Por esse motivo sugeriu que a miltefosina deveria ser o tratamento de primeira escolha para a LM ao invés dos antimoniais²³, entretanto, são necessários mais estudos para se ter uma posição concreta a esse respeito.

Na América Latina, o tratamento inicialmente recomendado para a leishmaniose mucosa (LM) consiste nos antimoniais, contudo, sua eficácia é reduzida, especialmente em áreas conhecidas como o "cinturão mucoso" que abrange o Peru, Bolívia, Paraguai e a região sul do Brasil, onde a LM é altamente prevalente¹¹.

Os dados apresentados contribuem ao conhecimento da LM na região demonstrando que a forma clínica predominante foi a mucosa secundária, maioria na cavidade nasal em indivíduos acima dos 50 anos que exerciam atividades de extrativismo e agricultura em áreas de floresta, é uma doença estigmatizante, podendo causar mutilações, incapacidades e inviabilidade no trabalho e inserção social para toda a vida, assim sendo o diagnóstico e tratamento precoce é essencial para a prevenção de sequelas, embora apresente um índice de cura de 73,5% na avaliação do desfecho do final do tratamento.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse por parte de nenhum autor.

REFERÊNCIAS

1. David C V., Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther* [Internet]. 2009;22(6):491–502. Gontijo B, De Carvalho M de LR. Leishmaniose tegumentar Americana. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(1):71-80.
2. Gontijo B, De Carvalho M de LR. Leishmaniose tegumentar Americana. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36(1):71-80.
3. Ministério da Saúde. Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2a atual. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010.
4. Aoun K, Kalboussi Y, Sghaier I Ben, Souissi O, Hammami H, Bellali H, et al. Assessment of incubation period of cutaneous leishmaniasis due to leishmania major in Tunisia. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):1934-7.
5. Reithinger R, Dujardin J-C, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(9):581-96.
6. Furtado T. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Machado-Pinto, editor. Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas . Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda; 1994. p. 319–28.
7. Shivani Thakur, Jyoti Joshi, Sukhbir Kaur . Leishmaniasis diagnosis: an update on the use of parasitological, immunological and molecular methods. *J Parasit Dis* .2020; 44(2):253–272
8. Batista FMA, Machado FFOA, Silva JMO, Mittmann J, Barja PR, Simioni AR. Leishmaniose: perfil epidemiológico dos casos notificados no estado do Piauí entre 2007 e 2011. *Revista Univap – revista.univap.br São José dos Campos-SP-Brasil*, v. 20, n. 35, jul.2014. ISSN 2237-1753
9. Nunes CS, Yoshizawa JK, Oliveira RZ, Lima AP, Oliveira LZ, Lima MVN.

- Leishmaniose mucosa: considerações epidemiológicas e de tratamento. *ev bras med fam comunidade*. Florianópolis, 2011 Jan-Mar; 6(18): 52-56.
10. Organização Pan-americana da Saúde. *Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas*. 10th ed. Washington, D. C.; 2021.
 11. Ministério da Saúde. *Leishmaniose tegumentar: situação epidemiológica*. [Internet]. Casos de leishmaniose tegumentar. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2020. 2021 [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/situacao-epidemiologica>
 12. Basano S de A, Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(3):328–37.
 13. Naiff MF, Cupolillo E, Naiff RD, Momen H, Barret T V, Grimaldi GJ. Leishmaniose tegumentar americana na Amazônia: distribuição geográfica dos agentes etiológicos na região. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999;31(Supp 1):43.
 14. Silveira FT, Ishikawa EAY, De Souza AAA, Lainson R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by *Leishmania (Viannia) lindenbergi* n. sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon region. *Parasite*. 2002; 9(1):43-50.
 15. Cantanhêde LM, Mattos CB, Ronconi CS, Filgueira BCP, Junior CFS, Limeira C, et al. First report of *Leishmania (Viannia) lindenbergi* causing tegumentary leishmaniasis in the Brazilian western Amazon region. *Parasite*, 26 (2019) 30. DOI: <https://doi.org/10.1051/parasite/2019030>.
 16. Guerra JAO, Prestes SR, Silveira H, Coelho LI de ARC, Gama P, Moura A, et al. Mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 8;5(3):e980.

17. Guerra JAO, Guerra MGVB, Vasconcelos ZS, Freitas NS, Fonseca FR, Junior RCAS, et al. Socioenvironmental aspects of the Purus Region - Brazilian Amazon: Why relate them to the occurrence of American Tegumentary Leishmaniasis? PLoS One. 2019 Feb 7;14(2):e0211785. doi: 10.1371/journal.pone.0211785. PMID: 30730951; PMCID: PMC6366772.
18. Guerra JAO, Barbosa MG, Paes MG, Sousa RT, Silva PG, Silva MJ, et al. (2011) Mucosal Leishmaniasis – Clinical and Epidemiological Aspects of 234 Cases Treated in a Tertiary Reference Center in the Brazilian Amazon. J Community Med Health Edu1:110. doi:10.4172/jcmhe.1000110.
19. Faber WR, Oskam L, van Gool T, Kroon NCM, Knegt-Junk KJ, Hofwegen H, et al. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. J Am Acad Dermatol. 2003; 49(1):70-4
20. Singh S, Sivakumar R. Recent Advances in the Diagnosis of Leishmaniasis. J Postgrad Med. 2003; 49(1):55-60.
21. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015. 73(6):911-928.
22. Rocha TJM, Barbosa ACA, Santana EPC, Calheiros CML. Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de leishmaniose tegumentar americana no Estado de Alagoas, Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2015.
23. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian Mucosal Leishmaniasis with Miltefosine. Clin Infect Dis. 2007; 44(3):350-356.
24. Zajtchuk JT, Casler JD, Netto EM, Grogl M, Neafie RC, Hessel CR, et al. Mucosal leishmaniasis in Brazil. Laryngoscope. 1989; 99(9):925-939.

25. Mann S, Frasca K, Scherrer S, Henao-Martínez AF, Newman S, Ramanan P, Suarez JA. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Trop Med Rep*. 2021;8(2):121-132. doi: 10.1007/s40475-021-00232-7. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33747716; PMCID: PMC7966913.
26. Faria DR, Gollob KJ, Barbosa J, Schriefer A, Machado PRL, Lessa H, et al. Decreased in situ expression of interleukin-10 receptor is correlated with the exacerbated inflammatory and cytotoxic responses observed in mucosal leishmaniasis. *Infect Immun*. 2005; 73(12): 7853–7859.
27. Da-Cruz AM, De Oliveira MP, De Luca PM, Mendonça SCF, Coutinho SG. Tumor Necrosis Factor- α in Human American Tegumentary Leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1996; 91(2):225-229.
28. Cantanhêde LM, da Silva Júnior CF, Ito MM, Felipin KP, Nicolete R, Salcedo JMV, et al. Further Evidence of an Association between the Presence of Leishmania RNA Virus 1 and the Mucosal Manifestations in Tegumentary Leishmaniasis Patients. *Plos Negl Trop Dis* 9(9). 2015;
29. Silveira FT, Lainson R, De Castro Gomes CM, Laurenti MD, and Corbett CE. 2009. Immunopathogenic competences of *Leishmania (V.) braziliensis* and *L. (L.) amazonensis* in American cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol*. 31:423–431.
30. Jara M, Aduai V, Valencia BM, Martinez D, Alba M, Castrillon C, et al. Real-Time PCR Assay for Detection and Quantification of *Leishmania (Viannia)* Organisms in Skin and Mucosal Lesions: Exploratory Study of Parasite Load and Clinical Parameters. *J Clin. Microbiol*. 2013; 51(6): 1826-33
31. Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop* 2008;105(1):1-9.

32. Aliaga L, Cobo F, Mediavilla JD, Bravo J, Osuna A, Amador JM, et al. Localized mucosal Leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) infantum* clinical and microbiologic findings in 31 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(3):147-158.
33. Lessa MM, Lessa HA, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, et al. Mucosal leishmaniasis: Epidemiological and clinical aspects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007; 73(6):843-847.
34. Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JM, et al. 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*. 1984; 17(4):169-177.
35. Fornazieri MA, Yamaguti HY, Moreira JH, Takemoto LE, Navarro P de L, Heshiki RE. Manifestações Otorrinolaringológicas Mais Comuns das Doenças Granulomatosas. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2008;12(3):362–5.
36. Guerra JAO, Barbosa M das GV, Loureiro ACDSP, Coelho CP, Rosa GG, Coelho LIDADCR. Leishmaniose tegumentar americana em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2007; 23(9):2215-222.
37. Pinart M, Rueda JR, Romero GA, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 27;8(8):CD004834. doi: 10.1002/14651858.CD004834.pub3. PMID: 32853410; PMCID: PMC8094931.
38. Pedras MJ, Carvalho JP, da Silva RE, Ramalho DB, de Senna MCR, Moreira HSA, et al. Mucosal Leishmaniasis: the experience of a Brazilian referral center. *Rev Soc Bras Med Trop* 51(3):318-323, May-June, 2018 doi: 10.1590/0037-8682-0478-2017.
39. Cantanhêde LM, Mattos CB, Cruz AK, Ikenohuchi YJ, Fernandes FG, Medeiros

- EHRT, et al. Overcoming the Negligence in Laboratory Diagnosis of Mucosal Leishmaniasis. *Pathogens*. 2021 Sep 1;10(9):1116. doi: 10.3390/pathogens10091116. PMID: 34578149; PMCID: PMC8465713.
40. Jaimes JR. Severe mucosal leishmaniasis with torpid and fatal evolution. *Clin Case Rep*. 2022 Aug 14;10(8):e6220. doi: 10.1002/ccr3.6220. PMID: 35990382; PMCID: PMC9376139.
41. Lessa HA, Lessa MM, Guimarães LH, Lima CMF, Arruda S, Machado PR, et al. A proposed new clinical staging system for patients with mucosal leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012; 106 (6): 376-381.
42. Monge-Maillo, B., López-Vélez, R. Therapeutic Options for Old World Cutaneous Leishmaniasis and New World Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Drugs* 73, 1889–1920 (2013). <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0132-1>.

TÍTULO/LEGENDAS

Figura 1 - Leishmaniose mucosa, distribuição dos casos por critério de gravidade

4. LIMITAÇÃO DA PESQUISA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Como a maioria dos pacientes portadores de LM residem em áreas distantes dos centros urbanos, como BR 174, AM 010 ou em outros municípios, foram considerados para o estudo, todos aqueles se enquadraram nos critérios de inclusão, ainda que o seguimento não tenha sido realizado na FMTHVD, pois considera-se que os dados de demográficos, aspectos clínicos e demais variáveis estudados são de grande valor para aumentar o conhecimento da doença na região.

Aspiramos que novos trabalhos sejam desenvolvidos com a finalidade de preencher as lacunas e desafios referentes aos aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento para promoção e prevenção à saúde, principalmente das populações que se encontram em locais de maior vulnerabilidade para Leishmaniose.

5. CONCLUSÕES

- A forma clínica predominante foi a mucosa secundária, com 57,5% dos casos.
- A média de tempo entre a LC e a LM foi de 22,9 anos em 81 pacientes
- O tempo de doença foi em média de 13,5 anos em 142 pacientes
- Em 83,6% dos casos as lesões eram na cavidade nasal.
- Houve predomínio do sexo masculino com 84,9% dos casos
- A média de idade foi de 55 anos com 62,4% dos casos acima dos 50 anos.
- As atividades de extrativismo e agricultura em áreas de floresta, foram predominantes entre os casos estudados com 78,8%.
- A histopatologia foi o exame mais importante no diagnóstico dos casos com 76,8% dos casos com exames positivos ou compatíveis com leishmaniose mucosa
- A abordagem terapêutica predominante foi o uso de antimoniais, com um índice de cura de 73,5% na avaliação do desfecho do final do tratamento.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. David C V., Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther* [Internet]. 2009;22(6):491–502. Gontijo B, De Carvalho M de LR. Leishmaniose tegumentar Americana. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(1):71-80.
2. Gontijo B, De Carvalho M de LR. Leishmaniose tegumentar Americana. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36(1):71-80.
3. Ministério da Saúde. Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2a atual. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010.
4. Aoun K, Kalboussi Y, Sghaier I Ben, Souissi O, Hammami H, Bellali H, et al. Assessment of incubation period of cutaneous leishmaniasis due to *leishmania major* in Tunisia. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):1934-7.
5. Reithinger R, Dujardin J-C, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(9):581-96.
6. Furtado T. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Machado-Pinto, editor. *Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas*. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda; 1994. p. 319–28.
7. Thakur S, Joshi J, Kaur S. Leishmaniasis diagnosis: an update on the use of parasitological, immunological and molecular methods. *J Parasit Dis*. 2020; 44(2):253–272
8. World Health Organization. Leishmaniasis: Overview [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1
9. World Health Organization. Global Health Observatory data repository: Number of cases of cutaneous leishmaniasis reported [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.NTDLEISHCNUM?lang=en>
10. Organização Pan-americana da Saúde. *Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas*. 10th ed. Washington, D. C.; 2021.
11. Ministério da Saúde. Leishmaniose tegumentar: situação epidemiológica. [Internet]. Casos de leishmaniose tegumentar. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2020. 2021 [cited 2022 Nov 28]. Available

from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/situacao-epidemiologica>

12. Basano S de A, Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(3):328–37.
13. Naiff MF, Cupolillo E, Naiff RD, Momen H, Barret T V, Grimaldi GJ. Leishmaniose tegumentar americana na Amazônia: distribuição geográfica dos agentes etiológicos na região. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999;31(Supp 1):43.
14. Silveira FT, Ishikawa EAY, De Souza AAA, Lainson R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by *Leishmania (Viannia) lindenbergi* n. sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon region. *Parasite*. 2002; 9(1):43-50.
15. Cantanhedê LM, Mattos CB, Ronconi CS, Filgueira BCP, Junior CFS, Limeira C, et al. First report of *Leishmania (Viannia) lindenbergi* causing tegumentary leishmaniasis in the Brazilian western Amazon region. *Parasite*, 26 (2019) 30. DOI: <https://doi.org/10.1051/parasite/2019030>.
16. Santrich C, Segura I, Arias AL, Saravia NG. Mucosal disease caused by *Leishmania braziliensis guyanensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1990; 42(1):515.
17. Silveira FT, Lainson R, Corbett CEP. Clinical and immunopathological spectrum of american cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil - A review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2004. 99(3): 239-251.
18. Guerra JAO, Prestes SR, Silveira H, Coelho LI de ARC, Gama P, Moura A, et al. Mucosal leishmaniasis caused by *leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 8;5(3):e980.
19. Guerra JAO, Guerra MGVB, Vasconcelos ZS, Freitas NS, Fonseca FR, Junior RCAS, et al. Socioenvironmental aspects of the Purus Region - Brazilian Amazon: Why relate them to the occurrence of American Tegumentary Leishmaniasis? *PLoS One*. 2019 Feb 7;14(2):e0211785. doi: 10.1371/journal.pone.0211785. PMID: 30730951; PMCID: PMC6366772.
20. Guerra JAO, Barbosa MG, Paes MG, Sousa RT, Silva PG, Silva MJ, et al.

- (2011) Mucosal Leishmaniasis – Clinical and Epidemiological Aspects of 234 Cases Treated in a Tertiary Reference Center in the Brazilian Amazon. *J Community Med Health Edu*1:110. doi:10.4172/jcmhe.1000110.
21. Zajtchuk JT, Casler JD, Netto EM, Grogl M, Neafie RC, Hessel CR, et al. Mucosal leishmaniasis in Brazil. *Laryngoscope*. 1989; 99(9):925-939.
 22. Faria DR, Gollob KJ, Barbosa J, Schriefer A, Machado PRL, Lessa H, et al. Decreased in situ expression of interleukin-10 receptor is correlated with the exacerbated inflammatory and cytotoxic responses observed in mucosal leishmaniasis. *Infect Immun*. 2005; 73(12): 7853–7859.
 23. Da-Cruz AM, De Oliveira MP, De Luca PM, Mendonça SCF, Coutinho SG. Tumor Necrosis Factor- α in Human American Tegumentary Leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1996; 91(2):225-229.
 24. Cantanhêde LM, da Silva Júnior CF, Ito MM, et al. Further Evidence of an Association between the Presence of Leishmania RNA Virus 1 and the Mucosal Manifestations in Tegumentary Leishmaniasis Patients. *Plos Negl Trop Dis* 9(9). 2015;
 25. Silveira FT, Lainson R, De Castro Gomes CM, Laurenti MD, and Corbett CE. 2009. Immunopathogenic competences of *Leishmania (V.) braziliensis* and *L. (L.) amazonensis* in American cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol*. 31:423–431.
 26. Jara M, Adai V, Valencia BM, Martinez D, Alba M, Castrillon C, Cruz M, Cruz I, Na der Auwera GV, Llanos-Cuentas A, Dujardin JC, Arevalo J. Real-Time PCR Assay for Detection and Quantification of *Leishmania (Viannia)* Organisms in Skin and Mucosal Lesions: Exploratory Study of Parasite Load and Clinical Parameters. *J Clin. Microbiol*. 2013; 51(6): 1826-33
 27. Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop* 2008;105(1):1-9.
 28. Aliaga L, Cobo F, Mediavilla JD, Bravo J, Osuna A, Amador JM, et al. Localized mucosal Leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) infantum* clinical and microbiologic findings in 31 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(3):147-158.
 29. Lessa MM, Lessa HA, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P,

- et al. Mucosal leishmaniasis: Epidemiological and clinical aspects. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007; 73(6):843-847.
30. Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JM, et al. 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.* 1984; 17(4):169-177.
 31. Fornazieri MA, Yamaguti HY, Moreira JH, Takemoto LE, Navarro P de L, Heshiki RE. Manifestações Otorrinolaringológicas Mais Comuns das Doenças Granulomatosas. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2008;12(3):362–5.
 32. Daneshbod Y, Oryan A, Davarmanesh M, Shirian S, Negahban S, Aledavood A, et al. Clinical, histopathologic, and cytologic diagnosis of mucosal leishmaniasis and literature review. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2011. 135(4):478-482.
 33. Palmeiro MR, Rosalino CMV, Quintella LP, Morgado FN, da Costa Martins AC, Moreira J, et al. Gingival leishmaniasis in an HIV-negative patient. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007; 104(6):e12-16.
 34. Oryan A, Shirian S, Tabandeh MR, Hatam GR, Kalantari M, Daneshbod Y. Molecular, cytological, and immunocytochemical study and kDNA sequencing of laryngeal *Leishmania infantum* infection. *Parasitol Res.* 2013; 112(4):1799-1804.
 35. Di Lella F, Vincenti V, Zennaro D, Afeltra A, Baldi A, Giordano D, et al. Mucocutaneous leishmaniasis: report of a case with massive involvement of nasal, pharyngeal and laryngeal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 35(9):870-872.
 36. Ruas ACN, Lucena MM, Da Costa AD, Vieira JR, De Araújo-Melo MH, Terceiro BRF, et al. Voice disorders in mucosal leishmaniasis. *PLoS One.* 2014; 9(7):e101831.
 37. Faber WR, Oskam L, van Gool T, Kroon NCM, Knecht-Junk KJ, Hofwegen H, et al. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(1):70-4
 38. Basano S de A, Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev Bras Epidemiol.*

- 2004; 7(3):328-337.
39. Singh S, Sivakumar R. Recent Advances in the Diagnosis of Leishmaniasis. *J Postgrad Med.* 2003; 49(1):55-60.
 40. Toz SO, Culha G, Zeyrek FY, Ertabaklar H, Alkan MZ, Vardarli AT, et al. A Real-Time ITS1-PCR Based Method in the Diagnosis and Species Identification of Leishmania Parasite from Human and Dog Clinical Samples in Turkey. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(5):e2205.
 41. Schallig HDFH, Oskam L. Molecular biological applications in the diagnosis and control of leishmaniasis and parasite identification. *Tropical Medicine and International Health.* 2002. 7(8):641-651.
 42. de Vries HJC, Reedijk SH, Schallig HDFH. Cutaneous Leishmaniasis: Recent Developments in Diagnosis and Management. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2015. 16(2):99-109.
 43. Bittencourt AL, Barral A. Evaluation of the histopathological classifications of American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1991; 86(1):51-56.
 44. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015. 73(6):911-928.
 45. Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Med Infect Dis.* 2007; 5(3):150-158.
 46. World Health Organization . Control of the Leishmaniasis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2010.
 47. Guerra JAO, Barbosa M das GV, Loureiro ACDSP, Coelho CP, Rosa GG, Coelho LIDADCR. Leishmaniose tegumentar americana em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2007; 23(9):2215-222.
 48. Talhari S, Ramon Arias J, Cunha M da GS, Naiff RD, Naiff MF, Freitas RA de, et al. Leishmaniose no Estado do Amazonas: aspectos epidemiológicos, clínicos, terapêuticos. *An Bras Dermatol.* 1988; 63(6):433-438
 49. Fundação Nacional de Saúde. Manual de controle da Leishmaniose tegumentar americana. Ministério da Saúde. 2000; 62pp.

50. Talhari AC, Dietze R, Talhari CC, Silva RM, Yamashita EPG, Penna GO, et al. Randomized controlled clinical trial to assess efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Feb;84(2):255-60. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0155.
51. Mendes L, Guerra JO, Costa B, Silva AS, Guerra MGB, Ortiz J, et al. Association of miltefosine with granulocyte and macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon region: A randomized and controlled trial. *Int J Infect Dis.* 2021. Feb;103:358-363. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.183. Epub 2020 Nov 27.
52. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian Mucosal Leishmaniasis with Miltefosine. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(3):350-356.
53. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for New World Cutaneous Leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(9):1266-72.
54. Dorlo TPC, Van Thiel PPAM, Huitema ADR, Keizer RJ, De Vries HJC, Beijnen JH, et al. Pharmacokinetics of miltefosine in old world cutaneous leishmaniasis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(8):2855-2860.
55. Berman JD. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clinical Infectious Diseases.* 1997; 24(4):684-703.
56. Croft S, Yardley V. Chemotherapy of Leishmaniasis. *Curr Pharm Des.* 2002; 8(4):319-342.
57. Croft S, Yardley V. Chemotherapy of Leishmaniasis. *Curr Pharm Des.* 2002; 8(4):319-42.