

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
MESTRADO EM PATOLOGIA TROPICAL

CLÁUDIO GLEIDISTON LIMA DA SILVA

**APRESENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE LESÕES
EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA (LTA), FORMA ULCERADA, PROVENIENTES
DE ÁREAS ENDÊMICAS DA REGIÃO DO CARIRI.
1990-2003.**

FORTALEZA – CEARÁ
2004

CLÁUDIO GLEISDISTON LIMA DA SILVA

**APRESENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE LESÕES
EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA (LTA), FORMA ULCERADA, PROVENIENTES
DE ÁREAS ENDÊMICAS DA REGIÃO DO CARIRI.**

1990-2003.

Dissertação apresentada ao Mestrado de Patologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como exigência parcial à obtenção ao título de mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Wilson Vasconcelos

**FORTALEZA – CEARÁ
2004**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

© Copyright de Cláudio Gleidiston Lima da Silva

FICHA CATALOGRÁFICA

S586a SILVA, Cláudio Gleidiston Lima da

Apresentação e Avaliação de Aspectos Clínico-epidemiológicos,
e Histopatológicos de Lesões em Pacientes com Leishmaniose
Tegumentar Americana (LTA), Forma Ulcerada, Provenientes de
Área Endêmica da Região do Cariri.

Cláudio Gleidiston Lima da Silva. – Fortaleza, 2004.

94 fls.

Dissertação. Universidade Federal do Ceará
Faculdade de medicina. Departamento de Patologia e Medicina
Legal.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Wilson Vasconcelos.

1. Histopatologia 2. Epidemiologia I. Vasconcelos,
Antônio Wilson (Orient.) II. Título

CDD 611.018

CLÁUDIO GLEIDISTON LIMA DA SILVA

**APRESENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE LESÕES EM
PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA
(LTA), FORMA ULCERADA, PROVENIENTES DE ÁREAS
ENDÊMICAS DA REGIÃO DO CARIRI.
1990-2003.**

Esta dissertação foi submetida ao curso de pós-graduação em Patologia, do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Patologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca da Faculdade de Medicina da referida Universidade.

A citação de qualquer trecho desta tese é permitida, desde que seja feita de conformidade com as normas da ética científica e da legislação em vigor.

Cláudio Gleidiston Lima da Silva

Data da aprovação: 16/04/2004.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antonio Wilson Vasconcelos.

Profa. Dra. Margarida M. L. Pompeu

Prof. Dr. José Wellington Oliveira Lima

Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coelho

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho ao professor doutor Antônio Wilson Vasconcelos que com sua paciência, conhecimento e singeleza, soube mostrar que o belo e útil pode ser simples e bem acabado; e mais, que a menor distância entre dois pontos não é uma reta, sim um ponto.

Também à Ledina, Andréa, Larissa e Gabi, que souberam entender a abstração do autor nos últimos meses.

No azo, àqueles que as rugas fizeram residência em seus rostos, Cláudio Ângelo, 80, Mary Mirza, 60.

“Tudo tem seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu:

Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar, e tempo de arrancar o que se plantou ...”

Eclesiastes – cap. 3, 1-8.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Embora não se trate de copioso tratado, resultado de laborioso trabalho, a presente dissertação é fruto do esforço de entidades e pessoas que, em maior ou menor escala, contribuíram para sua constituição. Atividade física, intelectual e afetiva, margearam todo o curso desta obra. Entes de origem e natureza diversas estiveram conosco passo-a-passo na elaboração deste singelo trabalho. Desta forma estendemos Eclesiastes: **é tempo de agradecer**, agradecer ao meu orientador pela paciência, disposição e dedicação.

À Professora Doutora Margarida Pompeu por seu apoio logístico, limpeza de dúvidas, face ao seu grande saber no tocante as Leishmanioses.

Ao Professor Doutor José Wellington de Oliveira Lima pelas consistentes críticas construtivas, avaliação e construção dos elementos bioestatísticos, fruto de sua fluidez e conhecimento da matemática aplicada.

À Professora Maria das Graças, lente de estatística da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, a sua colaboração no trato da interpretação do material estatístico.

Ao pessoal técnico do NMTC da FMJ, em especial Sr. Alan Dié; aos alunos de medicina João Paulo, Rafael, Juliana e Sonaly.

Ao misto de pesquisador e enfermeiro Marcos Pereira.

Ao pessoal do APACIC que lá estão ou estiveram colaborando conosco, em especial à Vanda.

Um agradecimento especial aos meus pais: Cláudio e Mary.

À minha esposa Ledina e filhas: Andréa, Larissa e Gabriela.

O agradecimento especial está no nosso coração e em nossos atos, não necessita de muitas palavras.

POR QUE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

POR QUE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

Após alguns lustros residindo no Cariri, como único patologista destas cercanias, se tive contato com as mais variadas morbidades de natureza diversa, observadas no campo médico. Os tumores e as afecções infecciosas foram as entidades que empiricamente mais observadas. Elaborou-se algumas poucas incursões de ordem científica com pequenos trabalhos apresentados em congressos na tentativa de denunciar estas patologias (SILVA, 1991). Nesta azáfama foi despertada a atenção para as Leishmanioses, relativamente freqüentes à beira da chapada – Cariri; particularmente sua forma tegumentar (LTA), não raro exibindo um padrão bubônico pré-ulcerativo (dado de observação, nas andanças pelos sítios de pé-de-serra, não publicado). Com este contato diuturno, foi relevante para colocar o preto-no-branco no tocante à LTA. Mais recentemente organizou-se um “ambulatório de Leishmaniose” que funciona na Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, vinculado a um núcleo de pesquisa experimental da mesma instituição, denominado: Núcleo de Medicina Tropical do Cariri - NMTC. Por último, foi coletado todo o material histopatológico examinado por nestes últimos 13 anos e reavaliados minuciosamente, correlacionando com os elementos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos disponíveis. O Cariri é zona quase virgem em estudo nesta área. Exceto pelos dados notificados pela FUNASA, não foram encontrados estudos científicos consistentes como os realizados em BATURITE e na ZONA NORTE do estado do Ceará (VASCONCELOS, 1996). “*Nada é alguma coisa e alguma coisa é muito*”. Tentou-se, desta maneira, reproduzir trabalhos semelhantes realizados alhures. Lembrando Eugênio Sors “*tudo que não é baseado na tradição é plágio*”. Assim, foi utilizado o método científico para ordenar e publicar alguns aspectos da clínica, epidemiologia e histopatologia no tocante à LTA no Cariri.

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é doença endêmica no Brasil. Apesar das medidas empregadas para seu controle, a doença continua em expansão com tendência a urbanização. No nordeste o Ceará se destaca com focos desta zoonose, particularmente nos sopés das chapadas e serras que circundam o Estado. O Cariri é um destes, sendo ralos os estudos sobre LTA nesta região, situada no sul do estado do Ceará, em intimidade com a chapada do Araripe com cerca de 900 metros de altitude; fronteira com os estados de Pernambuco, Piauí e Paraíba. O presente trabalho avalia aspectos clínicos, epidemiológicos e, especialmente, enfatiza estudo histopatológico de material oriundo da borda de úlcera de 64 pacientes portadores de LTA provenientes do Cariri. Trata-se de material de arquivo disponibilizado no laboratório de Anatomia Patológica APACIC de 1990 a 2003; e do arquivo da Patologia do Núcleo de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte de 2000 a 2003. O material arquivado constitui-se de prontuário com dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes; blocos e lâminas das biópsias realizadas nas bordas das lesões. Protocolo foi elaborado para a coleta de dados. Lâminas e blocos foram reprocessados, corados pela HE e Giemsa, quando necessárias outras colorações histoquímicas. Os histopatológicos foram estudados ao microscópio óptico de rotina. Os resultados encontrados mostraram maior frequência de casos em Barbalha (n= 30). Nos municípios estudados a LTA é rural (n= 38), urbanizada em Juazeiro do Norte e com tendência a urbanização em Barbalha. O sexo masculino (n=39), cor de pele parda (n= 43) e a categoria profissional agricultor (n= 13) predominaram. A forma ulcerada simples é mais comum (n= 63), envolvendo em particular os membros inferiores. A reação inflamatória crônica inespecífica com resposta reparativa, predomina nos municípios estudados. O Montenegro, sorologia e histopatológico sem identificação do parasito, na ausência de contexto clínico e epidemiológico, não devem ser utilizados isoladamente para firmar diagnóstico de LTA.

Palavras-have: Histopatologia; Leishmaniose tegumentar americana; epidemiologia

ABSTRACT

Histopathological evaluation of lesions in patients with American Tegumentar Leishmaniasis (ATL), ulcer form, from Cariri region an endemic area of Ceará

American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) is an endemic disease in the Brazil. In spite of the measures employed to the control the disease continues in expansion and with tendency to urbanization. The northeast of Brazil excels with foci of this zoonosis, especially in the mountains and foothills around Ceará state. Cariri in the south of Ceará close to plateau of Araripe that reaches 900m, bordering the states of the Pernambuco, Piauí and Paraíba is kind of this place with scarce studies. The present work evaluated the clinical and epidemiological aspects of the ACL in the Cariri, especially emphasizing study histopathologic material originating from borders of the ulcers of 64 patients with ACL. The material studied came from APACIC histopatology laboratory (1990-2003), and Pathology laboratory of the Juazeiro do Norte Medicine School (Tropical Medicine Nucleus, 2000-2003). The archived material was constituted of the patient's records, slides and paraffin blocks. The clinical and epidemiological informations were collected in the specific protocol. The histological material was examine by microscopic routine of the HE and Giemsa, sometimes others histotecnologies techniques were performed. The results revealed Barbalha with highest number of the ACL (n=30); ACL was predominantly rural (n= 38); urbanization of the ACL in the Juazeiro do Norte; male sex (n=39), brown skin (n= 43) and farmer's (n= 13) prevailed; the ulcerated simple form (n= 63) was most common involving mainly the legs; the nonspecific chronic inflammatory reaction with repair response prevailed in the cases of the ACL; Montenegro skin test, serology and histopathology without identification of the parasites in the absence of the clinical and epidemiological setting should not be used separately to diagnosis ACL.

Keys words: Histopathology; American Cutaneous Leishmaniasis; epidemiology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES: FIGURAS, GRÁFICOS E ORGANOGRAMAS

	Pág.
Figura 01	20
Figura 02	20
Figura 03	22
Figura 04	22
Figura 05	22
Figura 06	23
Figura 07	25
Figura 08	25
Figura 09	25
Figura 10	25
Organograma 01	26
Organograma 02	27
Figura 11	28
Figura 12	28
Figura 13	31
Figura 14	35
Figura 15	37
Figura 16	37
Gráfico 01	37
Figura 17	38
Figura 18	39
Figura 19	40
Organograma 03	40
Gráfico 02	59
Figura 20	59
Figura 21	60
Figura 22	60
Figura 23	62
Figura 24	62
Figura 25	62
Figura 26	63

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 01	Freqüência de LTA no Cariri.....	58
Tabela 02	Soro positividade para leishmania em cães.....	61
Tabela 03	Freqüência de LTA por sexo no Cariri.....	63
Tabela 04	Distribuição de LTA por idade.....	64
Tabela 05	Distribuição de LTA por cor de pele.....	64
Tabela 06	Distribuição da LTA por profissão.....	65
Tabela 07	Distribuição de LTA por profissão e zona.....	65
Tabela 08	LTA por origem do caso X profissão.....	66
Tabela 09	Distribuição de LTA por município.....	66
Tabela 10	Distribuição de LTA por zona.....	67

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LTA: Leishmaniose tegumentar americana

OMS: Organização Mundial de Saúde

LPG: lipofosfoglicano (proteína presente na membrana celular de leishmanias infectantes).

CAAg: células apresentadoras de antígenos.

LT: Leishmaniose Tegumentar.

NO: Óxido Nítrico.

LCM: Leishmaniose cutâneo-mucosa.

LCD: Leishmaniose cutânea difusa.

LCL: Leishmaniose cutânea localizada.

FMJ: Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte

NMTC: Núcleo de Medicina Tropical do cariri.

APACIC: Análises Patológicas e Citológicas Caririense (Laboratório de Anatomia Patológica, Citopatologia e Patologia Clínica).

CRAJUBAR: Triângulo geográfico constituído pelos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha, situados na Região do Cariri, à margem da chapada do Araripe, eqüidistantes, em média, 10 quilômetros, um do outro. O Cariri situa-se na região Sul do Estado do Ceará, fronteira com Piauí, Paraíba e Pernambuco.

CAL: Curso de Atualização em Leishmanioses, promovido pelo Ministério da Saúde – FUNASA, Recife (PE), março de 2003.

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	13
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	15
1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Aspectos gerais da Leishmaniose tegumentar.....	18
1.1.1 Ecoepidemiologia.....	21
1.1.2 Da Leishmania.....	23
1.1.3 Do vetor.....	27
1.1.4 Do ciclo biológico.....	29
1.1.5 Da imunopatologia.....	31
1.1.5.1 Padrão de Resposta Th1	32
1.1.5.2 Padrão de resposta Th2.....	33
1.1.5.3 Padrão Imunológico da Leishmaniose Humana.....	34
1.1.6 Aspectos Clínicos.....	36
1.1.6.1 Infecção Assintomática e Leishmaniose Oligossintomática.....	36
1.1.6.2 Leishmaniose cutânea localizada (LCL).....	36
1.1.6.3 Leishmaniose Cutâneo-Mucosa (LCM).....	38
1.1.6.4 Leishmaniose Cutânea Disseminada (LTD).....	38
1.1.6.5 Leishmaniose cutânea difusa (LCD).....	39
1.2 Padrões Histológicos da Leishmaniose Tegumentar.....	41
2 OBJETIVOS.....	50
2.1 Gerais.....	50
2.2 Específico.....	50
3 JUSTIFICATIVA.....	52
4 METODOLOGIA.....	54
4.1 Tipos de Pesquisa.....	54
4.2 População (Casos Estudados).....	54
4.3 Equipamentos Utilizados.....	54
4.4 Metodologia do Processamento Empregada.....	55

4.5 Metodologia da Análise Histopatológica.....	55
4.6 Metodologia Estatística.....	56
5 RESULTADOS.....	58
5.1 Alterações Epiteliais e Correlações.....	58
5.2 Alterações nos Conjuntivos e Correlações.....	60
6 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	69
7 CONCLUSÕES.....	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
ANEXOS.....	92

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Leishmaniose é conjunto de entidades mórbidas, espectrais, observadas em quase todo o mundo, embora com maior incidência entre os trópicos. Tem acompanhado o homem desde tempos bíblicos. Como provável testemunho, lê-se em 02 reis 20-7: “[...]Disse mais Isaias: tomai uma pasta de figos; tomaram-na e a puseram sobre a úlcera; e ele recuperou a saúde[...]” (BÍBLIA SAGRADA, 1969, P. 417). Ao longo do tempo tem-se apresentado em duas formas, uma visceral, envolvendo estruturas hemolinfopoiéticas como baço, fígado e medula óssea; outra com envolvimento cutâneo e/ou mucoso, amíude, sem visceralização. Esta última, conhecida como Leishmaniose tegumentar (LT), alvo de nosso estudo.

Ressaltando a importância desta entidade, a literatura afirma que a Leishmaniose Tegumentar é endêmica em 88 países da África, Ásia, Europa, América do Sul, Central e do Norte. Segundo a Organização Mundial de Saúde, em torno de 12 milhões de indivíduos estão infectados e cerca de 1,5 a 2 milhões de casos novos/ano; ademais, algo por volta de 350 milhões estão expostos à infecção, e que em algumas áreas do globo a leishmaniose tem demonstrado resistência aos antimoniais. O número e variedades de casos importados estão aumentando. A forma mucosa de LTA, que determina, não raro, mutilações nos indivíduos, em determinadas áreas está em ascensão (www.who.int/emc/disease/leish/leisdis1.html, 2000; GRIMALDI e cols., 1989).

1.1 Aspectos Gerais da Leishmaniose Tegumentar

Há indícios de ancestrais dos atuais artrópodes transmissores da LT em fósseis do período jurássico, encontrados na África, Ásia e Américas. Portanto, somente o vetor tem pelo

menos 160.000.000 de anos em existência. No tocante ao agente etiológico, ancestral monoxênico, denominado *SAUROLEISHMANIA*, foi detectado em animais de sangue frio (LAGARTOS) no cretáceo há pelo menos 120.000.000 de anos (SHAW, 1997). Contudo, o atual agente etiológico, heteroxênico, parece ter surgido de tripanosomatídeo comum a outro grupo de parasitos monoxênicos: *Crithidia* e *Herpetomonas* há 90.000.000 de anos, quando do aparecimento dos primeiros mamíferos. Estamos a falar de senecto parasita, que ao longo dos tempos tem evoluído e se diversificado como espécie, passando, destarte, a sobreviver em dois ambientes vivos distintos, um de ciclo rápido, no intestino do inseto vetor; outro de duração mais longa, no meio intracelular de vertebrados hospedeiros (SHAW, 1997).

No Velho Mundo, trata-se de doença antiga, sendo observada desde Senegal, na África, até a Índia e Mongólia, bem como no Sul da França e Namíbia (PESSOA & MARTINS, 1978). Provavelmente trazida e, aí estabelecida, pelo intenso desenvolvimento dos grandes centros comerciais distribuidores de especiarias, originando assim os clássicos nomes: Botão-oriental, botão-de-Delhi, botão-de-Aleppo, dentre outros. Em muitos destes centros a LT perdeu o elo inicial, e, não raro, desapareceu (PESSOA & MARTINS, 1978).

Historicamente, Balthasar Ramirez em 1580 (CURSO DE ATUALIZAÇÃO EM LEISHMANIOSES – CAL, 2003), descreveu pela primeira vez a Leishmaniose Tegumentar nas Américas, embora esta já incomodasse o Velho Mundo como “botão do oriente”. Na América Pré-Colombiana há evidências arqueológicas da existência de LT em estatuetas incas que mostram lesões degenerativas das narinas, “huacos” (figura 1. **CAL:** Curso de Atualização em Leishmanioses, promovido pelo Ministério da Saúde – FUNASA, Recife-PE, março de 2003). Há de se ressaltar que cabe a Cunningham (1885) a primeira observação do parasito do gênero *Leishmania*, na Índia, em caso de Calazar. Posteriormente, Borovosky, 1889, apresentou com detalhes este parasito em caso de LT. Ross, em 1903, designou o nome apropriado para o gênero. No mesmo ano, Wright denominou de *Leishmania tropica* o

parasito do “Botão do Oriente”, como é conhecida a LT no velho mundo. Portanto, a descoberta do agente e, posteriormente, sua patogenia, é fato recente, apesar de sua longa história de existência (NEVES e cols., p. 41, 1997).

Ao que parece a LT é cosmopolita apresentando peculiaridades regionais, estabelecendo-se de modo endêmico nos trópicos americanos, parte da Ásia, Europa e África tropical (figura 2, CAL). Transmissão registrada em todos os continentes, exceto Austrália e Antártida (CONNOR e cols., 1997). A ausência do parasito nestes continentes é explicada com base na filogeomorfologia. A Austrália separou-se bem antes do bloco África-América, quando já existiam os vetores, mas não os parasitos (SHAW, 1997). Entende-se hoje, que apesar de a LT apresentar ancestral único, a separação dos continentes e a biodiversidade do vetor determinaram variações no padrão parasitário e na diversidade clínica da doença.

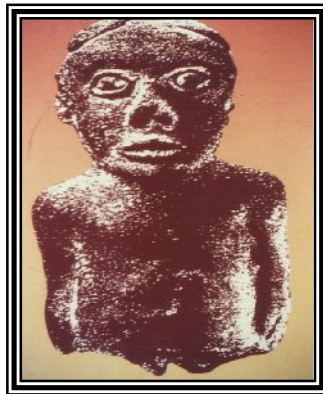


FIGURA 1 – Huacos
Fonte: CAL

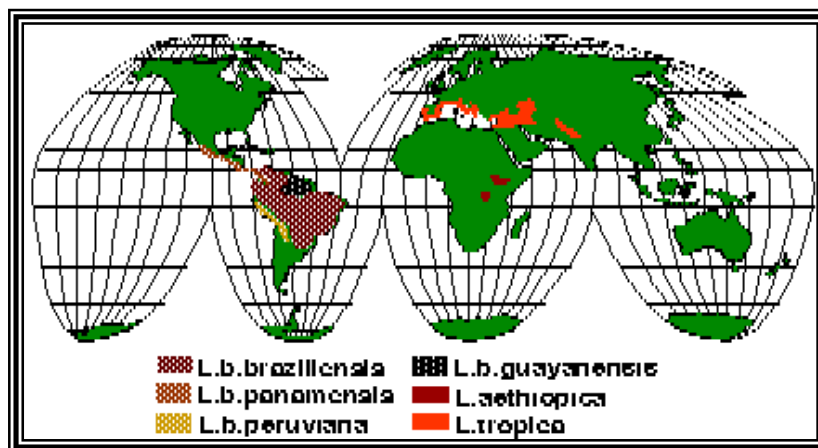


FIGURA 2 - Distribuição da LT no globo
FONTE: CAL.

1.1.1 Ecoepidemiologia

Parece claro que a transmissão da LT está na dependência de condições geoecológicas e climáticas que propiciem uma rica fauna flebotômica com fontes potenciais de repasto sangüíneos para o vetor, essencialmente pequenos mamíferos e vertebrados silvestres, tais como marsupiais e roedores silvestres, configurando a LT, primariamente, como uma zoonose com eventuais picos epizoóticos. No novo mundo, o homem, ao adentrar o meio silvestre enzoótico da LT, expor-se-ia ao parasito como hospedeiro acidental (figura 3), (LAINSON & SHAW, 1987).

A LT do novo mundo (neotropical) tende a ser considerada como doença ocupacional para indivíduos que trabalham em definitivo ou temporariamente com a selva. A despeito MAYRINK e cols., 1979, relatam a alta prevalência de LT em soldados do exército brasileiro em treinamento prolongado na selva amazônica, bem como trabalhadores de construção de rodovias que estão em contato com a mata, abrindo caminho para viabilização de estradas, garimpeiros, indivíduos que trabalham em indústria de óleo e de madeira.

No novo mundo, a LT vinha se comportando como doença essencialmente rural, não obstante, OLIVEIRA LIMA, 1995, no Ceará, KAWA & SABROZA, 2002, no Rio de Janeiro, registraram o caráter expansivo periurbano da doença, com ciclos epizoóticos caninos.

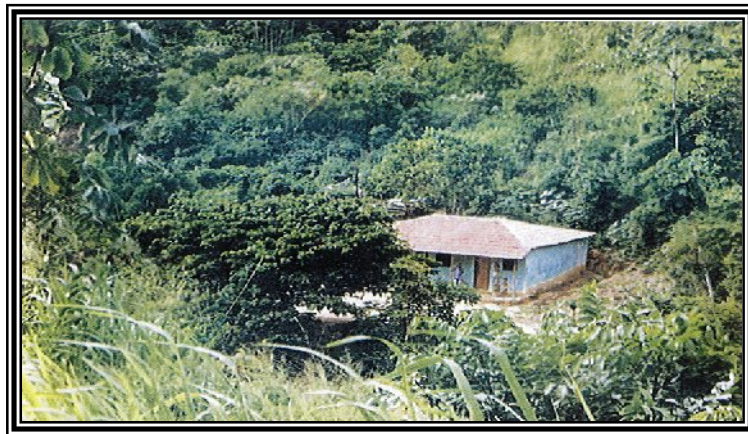
QUEIROZ e cols., 1994, no Estado do Ceará, ressaltam a importância da umidade do solo em regiões de altos índices pluviométricos na geração de condições favoráveis à proliferação de flebotomos. Afirmam, ainda, que a sazonalidade da LT é função da densidade populacional da fauna flebotômica, sendo, portanto, variável de região para região.

No Brasil, três perfis ecoepidemiológicas de LT podem ser observados: 1- LT puramente silvestre, ocorrendo em surtos epidêmicos associados à derrubadas de matas.

Tratando-se, portanto, de zoonose de animais silvestres, como descrita na Amazônia brasileira (figura 4);



FIGURA 3, FONTE: CAL.



**FIGURA 4 - Foco de LTA na Amazônia
FONTE: CAL.**

2- LT periurbana, ocorrendo em áreas de colonização antiga. Servem de reservatórios os cães domésticos e equinos. É a forma predominante nas regiões Sudeste e Nordeste do Brasil (figura 5);



**FIGURA 5 – Foco de LTA no Nordeste
FONTE: CAL.**

3- LT silvestre modificada, ocorrendo na forma de surtos epidêmicos sazonais em áreas com focos residuais de mata primária (mata atlântica). É a forma descrita em Caratinga, Viana, Mariluz, Crato, Barbalha e Baturité (VASCONCELOS, 1996), (figura 6).

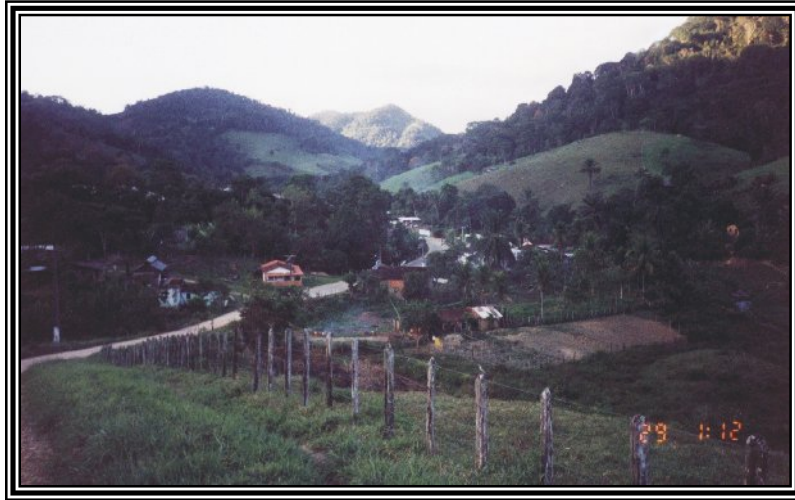


FIGURA 6 – Foco de LTA na Zona da Mata
FONTE: CAL.

1.1.2 Da Leishmania

Durante certo tempo o agente da LT foi objeto de estudo e de discórdia no tocante a sua origem e classificação. Contudo, hoje é praticamente consenso sua nomenclatura como protista que se apresenta sob duas formas: uma flagelada ou promastigota (figuras 7 e 8), forma de vida livre presente no tubo digestivo do hospedeiro invertebrado; outra aflagelada ou amastigota que se desenvolve nas células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro vertebrado (figuras 9 e 10). Qualquer que seja a forma, trata-se de parasito unicelular que se reproduz por divisão binária. A membrana plasmática ou periplasto é dupla, com 10nm de espessura. O citoplasma mostra microtúbulos que variam em quantidade por espécie. No hialoplasma há vacúolos e grânulos, núcleo e o cinetoplasto; este último representando organela mitocondrial gigante. A leishmania é bem visualizada por corantes derivados do Romanowski, com núcleo azul e cinetoplasto rosado (PESSOA & MARTINS, em PESSOA

PARASITOLOGIA MÉDICA, 10ª edição, p.86-91, 1978). Não obstante a sua natureza unicelular, a maioria dos membros do gênero *Leishmania*, parasitas para o homem, expressa externamente certo número de moléculas na superfície da membrana plasmática de natureza química complexa, o que constitui importante ferramenta no tropismo e na virulência parasitária. Em destaque duas destas moléculas, a gp63 e a LPG (lipofosfoglicano), pois permitem dentre outros efeitos, a internalização do parasito e sua sobrevivência facilitada no interior do vacúolo fagocitário do macrófago, configurando a situação de co-participação entre parasito e célula hospedeira, descrita como: ***abrigo seguro, um alvo seguro “safe target”*** (MURRAY e cols., 1983). A gp63 exibe atividade de protease ácida, degradando a porção C3 do sistema complemento (BOGDAN & ROLLINGHOFF, 1998). A LPG (lipofosfoglicano) expressa na superfície de todas as espécies de leishmanias virulentas, interage com heterodímeros glicoprotéicos da família das integrinas membranares (p150, 95) e receptor CR3, ambos expressos na membrana de macrófagos. (RASO & GENARO, 1994). Do ponto de vista taxonômico o gênero *Leishmania* possui a seguinte posição sistemática (LAINSON & SHAW, 1987):

REINO: **PROTISTA** Haeckel, 1986.

SUB-REINO: **PROTOZOA** Goldfuss, 1817.

FILO: **SARCOMASTIGOPHORA** Honigberg e Balamuth, 1963.

SUBFILO: **MASTIGOPHORA** Deising, 1866.

CLASSE: **ZOOMASTIGOPHORA** Calkins, 1909.

ORDEM: KINETOPLASTIDA Honigberg, 1963, emend. Virckerman, 1976.

SUBORDEM: **TRYPANOSOMATINA** Kent, 1880.

FAMÍLIA: **TRYPANOSOMATIDAE** Doflein, 1901, emend. Grobber, 1905.

GÊNERO: ***Leishmania*** Ross, 1903.

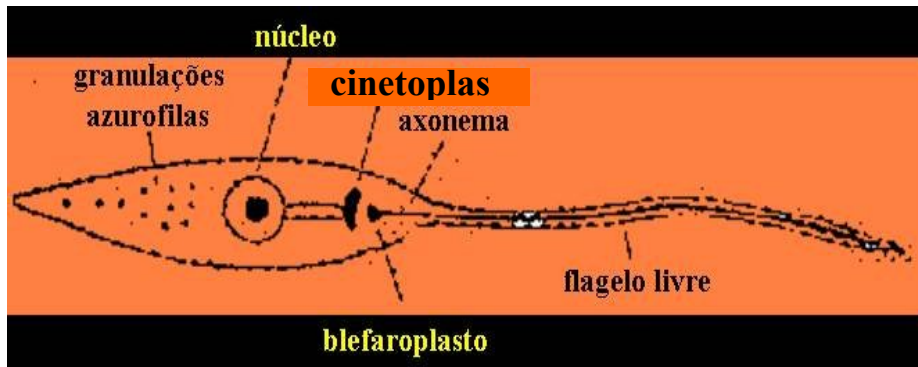


FIGURA 7 - Promastigota de Leishmania – Desenho Esquemático
FONTE: CAL

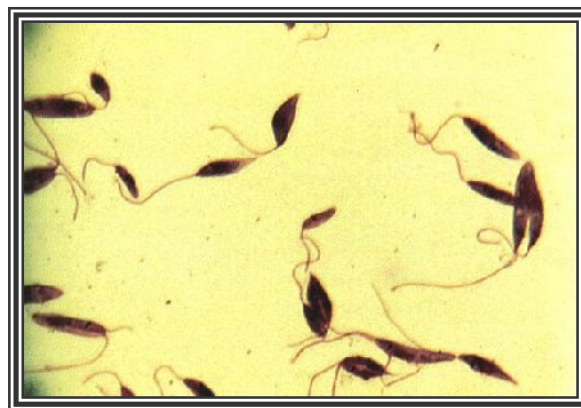


FIGURA 8 - Promastigota de Leishmania em Meio de Cultura.
FONTE: CAL.

AMASTIGOTAS DE LEISHMANIA EM ESFREGAÇO MEDULAR CORADO PELO MAY - GRUNWALD-GIEMSA.



FIGURA 9 - Amastigota de Leishmania
FONTE: CAL

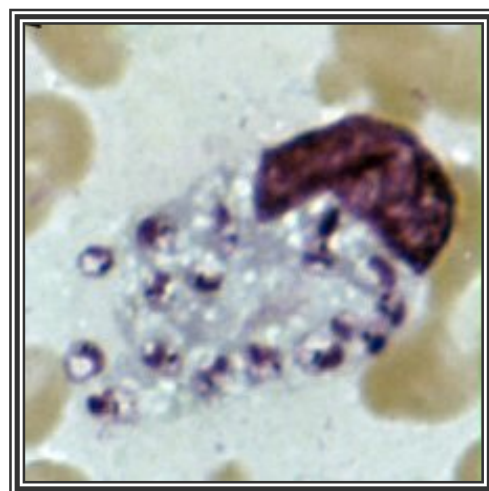


FIGURA 10- Amastigota de Leishmania
FONTE: CAL

Em 1990 a OMS reuniu as diversas espécies de leishmanias responsáveis por LT no novo mundo e classificou-as em dois subgêneros, com diferentes complexos fenotípicos, (organograma um e dois), o *Viannia* e o *Leishmania*. No primeiro, o parasito desenvolve-se no intestino posterior do flebótomo; no segundo, no intestino médio e anterior (LAINSON e SHAW, 1987).

SUBGÊNERO *Viannia*

COMPLEXO “*Leishmania braziliensis*”

Leishmania braziliensis

Leishmania panamensis

Leishmania guyanensis

Leishmania peruviana

SUBGÊNERO *Leishmania*

COMPLEXO “*Leishmania mexicana*”

Leishmania mexicana

Leishmania amazonensis

Leishmania pifanoi

ORGANOGRAMA 1 - Taxonomia da *Leishmania*

FONTE: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)

(PEARSON & SOUSA, 1995). No Brasil, são insetos pequenos, no máximo 03 mm, conhecidos como “birigui”, “mosquito-palha”, “cangalhinha”, “asa de palha”, “arrepia”, “tatuquira”. Desenvolvem-se mais apropriadamente em temperaturas amenas 25-27°C. Possuem atividade crepuscular e pós-crepuscular, durante o dia permanecendo em locais úmidos e sombrios sem correnteza de ventos. Não raro exibem atividade diurna, particularmente em matas úmidas e sombrias. A distância dos vôos é variada, parecendo mudar em função de região. Registros variam de 43 metros a dois quilômetros. A literatura descreve-o como sazonal, freqüente nos meses quentes e escassos nos frios. Eles são atraídos pela luz e somente fêmeas são hematófagas. Machos alimentam-se de mel, açúcar e frutas. Em condições experimentais as fêmeas podem viver até 27 dias. Ressalta-se que os flebôtomos não transmitem tão-somente a leishmaniose, mas a febre dos três dias e moléstia de Carrión. (PESSOA & MARTINS, em PESSOA PARASITOLOGIA MÉDICA, 10ª edição, p.877-881, 1978).



FIGURA 11 - Flebótomo (*Lutzomyia longipalpis*)
FONTE: OMS.



FIGURA 12 - Flebótomo (*Phlebotomus dubosi*)
FONTE: OMS.

Nos flebôtomos a cópula se processa, amiúde, em repouso. Não obstante, poderá ocorrer em pleno vôo. Durante o ato o casal se dispõe em igual direção, com extremidade anterior em sentidos opostos. Poderá ocorrer antes ou após o repasto, após o qual a fêmea deposita de 40 a 70 ovos em local úmido, sombrio e rico em matéria orgânica, donde

permanecem aderidos de 6 a 17 dias. Após este período eclodem as larvas que se alimentam do suco orgânico decomposto local em um período de 15 a 70 dias. Inicia-se, desta forma, a fase pré-adulta ou pulpar, variável de 6 a 16 dias dependendo da espécie, quando então aparece o inseto adulto (PESSOA & MARTINS, em PESSOA PARASITOLOGIA MÉDICA, 10^o edição, p.872-875, 2000).

Recentemente foi descoberta uma nova espécie de flebotomíneo, encontrada por pesquisadores em grutas no estado do Piauí. Nada se conhece ainda da biologia do *ermitão*, nem mesmo certidão de nascimento foi expedida, denuncia o jornal A Folha de São Paulo do mês de Agosto de 2003.

1.1.4 Do Ciclo Biológico

O ciclo biológico da leishmania é marcado por duas fases (figura 13), sendo a mesma em qualquer que seja o flebotomo. A fêmea, ao picar o vertebrado (cassaco, homem, preá, etc.), poderá se infectar na aspiração do sangue. As formas amastigotas deglutidas são liberadas no intestino do inseto. Por divisão binária se transformam rapidamente em promastigotas, ainda no sangue digerido. Após três a quatro dias, as promastigotas livres podem se inclinar a dois caminhos. Em sendo do complexo "*braziliensis*", aderem-se pelo flagelo ao epitélio intestinal, se transformando em paramastigotas, migrando em seguida para a faringe. Lá chegando, assumem forma de pequenas promastigotas, móveis e infectantes. Em sendo do complexo "*mexicana*", colonizam o estômago, metamorfoseando-se em paramastigotas. Em seguida colonizam o esôfago e faringe transformando-se em promastigotas infectantes, num período de três a cinco dias. (RASO & GENARO, 2000). A fêmea ao picar o vertebrado na tentativa de sugar o sangue, regurgita promastigotas infectantes no local da picada. Estima-se que este inoculo varie de 0 a 1000. Neste momento

poderá haver interação da leishmania com neutrófilos, eosinófilos dentre outras células residentes. Estudos *in vitro* demonstraram a interação das proteínas pg63 e LPG, presentes na membrana celular de leishmanias infectantes com integrinas presentes à superfície das células apresentadoras de antígenos, CR3 e p150-95. Em seguida, indivíduos não-imunes ativam o complemento pela via clássica, opsonizando o parasito com C3b, que ativará a fagocitose via receptor de C3b - CR1 e CR3, presente na superfície de macrófagos (RASO & GENARO, 2000).

As formas promastigotas, após a fagocitose, transformam-se em amastigotas, resistentes à ação enzimática. Segue divisão binária. Não se conhecem profundamente os mecanismos de escape do parasito à digestão enzimática, não obstante, BARRAL e cols. 1986 anunciaram à literatura que se trata de atributo do parasito vivo, visto que leishmanias não viáveis são prontamente digeridas quando fagocitadas. O macrófago apresenta três papéis importantes: 1- Célula hospedeira de parasitos, 2 – apresentadora de antígeno ao sistema imune e como célula efetora para a morte do parasito. Embora a microscopia eletrônica tenha identificado outras células eventualmente parasitadas, como fibroblastos e gigantócitos multinucleados, o macrófago continua sendo célula de importância central na infecção leishmaniótica, visto que a leishmania intensifica sua proliferação no interior do macrófago, até rompê-lo, liberando novos parasitos no interstício (BRAY & ALEXANDER, 1987). Caso o flebótomo tenha acesso a este sítio, o ciclo poderá se reiniciar.

O curso da infecção dependerá, principalmente, da interação parasita-macrófago. Neste afã, duas respostas foram observadas experimentalmente em murinos infectados com *L. major*. Camundongos CH3 e C56BL/6 apresentam a lesão inicial e controlam a infecção, com cura aparente, desenvolvendo resposta Th1, caracterizada pela produção de interferon gama e TNF α (SCOTT e cols., 1988); por outro lado, camundongos BALB/c são susceptíveis, a

doença expande-se visceralizando, desenvolvendo resposta tipo Th2, caracterizada pela síntese de IL-4, IL-10, IL-13 e TGF β (HEINZEL e cols., 1989).

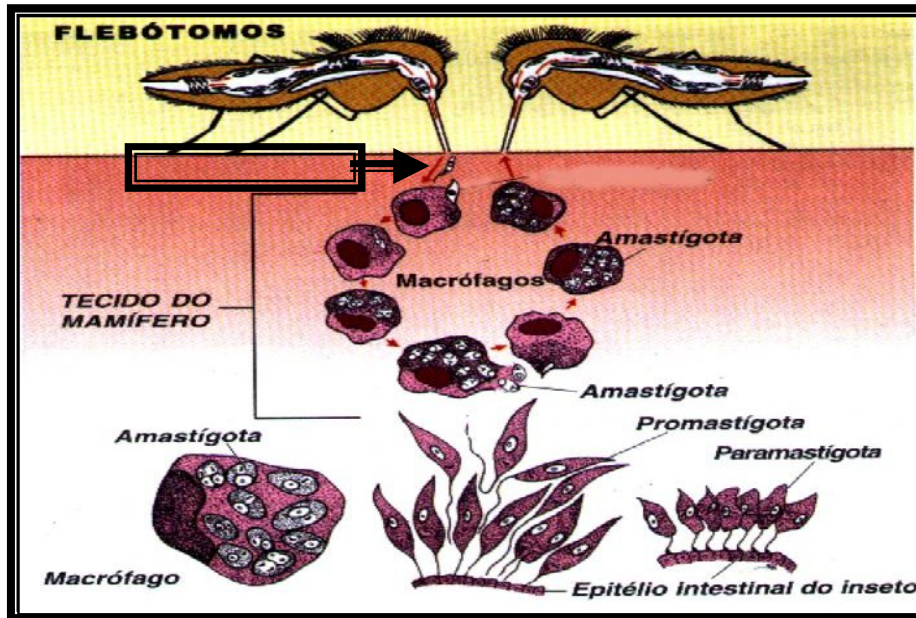


FIGURA 13 - Ciclo da LTA no Vertebrado
FONTE: CAL.

1.1.5 Imunopatologia

Os estudos mostram que logo após a picada do flebotomo, lago sangüíneo é formado no derma, lá são deixadas saliva e formas promastigotas em número variável (RIBEIRO, 1995), de 0 a 1000 (WARBURG & SCHLEIN, 1986). Dependendo da quantidade de formas inoculadas e de substâncias presentes na saliva do flebotomo, haverá variação no padrão de infecção (GILLESPIE e cols. 2000). Apesar das substâncias inoculadas, podem induzir resposta tipo Th2 em camundongos naturalmente resistentes (BELKAID e cols. 1998).

Nesta empreitada tem-se um organismo noutro. Um, hospedeiro vertebrado, aplicando seus mecanismos de destruição à presença do invasor; outro, leishmania, driblando estes mecanismos. Os parasitos inoculados liberam cininas capazes de fosforilar moléculas do complemento presentes no local da injúria, inibindo a via clássica e alternada, servindo

como perfeito mecanismo de fuga (BOGDAN & ROLLINGHOFF, 1998). Outro mecanismo de fuga seria a inibição da produção de IL-12 pela LPG presente na membrana da leishmania (PIEDRAFITA e cols. 1999).

No leito da injúria, flogose se desenvolve com chegada de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos, que podem fagocitar o parasita (POMPEU e cols., 1991). No interior de macrófagos não ativados e células dendríticas, o parasito prolifera como forma amastigota. Algumas destas células parasitadas migram para o linfonodo regional. Durante esta fase inicial, ceratinócitos, leucócitos ativados e até mastócitos podem produzir quimiocinas e citocinas que auxiliarão na interação das células apresentadoras de antígenos com os linfócitos. O certo é que com a produção aumentada de INF γ e o aparecimento de linfócitos T, as células apresentadoras de antígenos, macrófagos, células de Langhans e linfócitos B caminham para o linfonodo regional, donde apresentarão as moléculas processadas do antígeno às células T CD4+, desencadeando a sensibilização e expansão das células efetoras. O padrão de resposta dependerá do tipo da CAAG (célula apresentadora de antígeno), das moléculas co-estimulatórias presentes, das quimiocinas e citocinas predominantes no micro-ambiente, nestes primeiros momentos da sensibilização linfocitária (POMPEU, 2002). No geral dois tipos de respostas funcionais são observados:

1.1.5.1 Padrão de Resposta Th1

Os momentos iniciais da infecção são cruciais para definição do futuro padrão de resposta linfocitária. A produção de interferon Gama nos primeiros momentos da infecção, oriundos de células NK (SCHARTON-KERSTEN & SCOTT, 1995), induz a produção de IL-12 por CAAG, que por sua vez tem efeito amplificador na produção de interferon gama por células NK (SUTTERWALA & MOSSER, 1999). A produção deste interferon é vital para a

diferenciação de linfócitos Th0 em Th1, assim como da inibição da diferenciação Th2 (LEIBY e col. 1993). Ademais, um fato parece ter importância na definição do tipo de resposta imune, o tipo de CAAG no linfonodo. Para que ocorra diferenciação de linfócitos Th1, parece ser necessária a sensibilização por células de Langhans (POMPEU, 2002). Certo é que com a produção aumentada de IFN γ e o aparecimento de TNF α , mecanismos microbicidas são ativados em macrófagos, via produção de NO e de radicais livres (NATHAN e cols. 1983; MAUEL e cols. 1991). Como resultado, controle da infecção e cura.

1.1.5.2 Padrão de resposta Th2

A resposta Th2 está caracterizada pela elevada produção de IL-4, IL-10, IL-13 e TGF β (SCOTT e cols. 1989), contudo os mecanismos responsáveis por tais eventos não se encontram bem definidos. A IL-4 pode ser produzida por leucócitos, linfócitos T CD4+, dentre outras células (BRANDT e cols. 2000; NOBEN-TRAUTH e cols. 2000). Esta interleucina é quimiotática para macrófagos, se não ativados servirão de reservatório para leishmanias. Esta interleucina pode ainda inibir a migração de células de Langhans para linfonodos (TAKAYAMA e cols. 1999). Este fenômeno é potencializado pela IL-10. Na vigência de tais eventos no microambiente da injúria, macrófagos chegarão ao linfonodo como principais células apresentadoras de antígenos; os mesmos não expressam apropriadamente moléculas MHC classe I e II, quando infectados por amastigotas ou promastigotas, tampouco moléculas co-estimulatórias e não são capazes de sintetizar IL-12 (MAROVICH e cols. 2000). Por outro lado este macrófago passa a produzir grandes quantidades de IL-10 (DING e cols. 1993). Tais eventos culminam com a desativação macrofágica e inibição da produção de IFN γ (KANE & MORSE, 2000). Destarte, ficam

criadas condições para a permanência e desenvolvimento da leishmania, por conseguinte da doença.

1.1.5.3 Padrão Imunológico da Leishmaniose Humana

No âmbito da Leishmaniose Humana observa-se amplo espectro de resposta imunológica, sendo essencial à imunidade mediada por célula para o controle da infecção. Num dos pólos estão as infecções assintomáticas ou pouco sintomáticas que apresentam resposta do tipo Th1 (KEMP e cols. 1994; CARVALHO e cols. 1995). No outro extremo estão os pacientes anérgicos, apresentando a Leishmaniose Difusa, que respondem com citocinas do tipo Th2 (BONFIM e cols. 1996). No primeiro caso, escasso parasitismo sem doença manifesta; no segundo doença manifesta intensamente, com importante parasitismo. Entre os dois pólos estariam os pacientes com leishmaniose cutânea localizada com longo período de evolução, pacientes com lesões múltiplas e com LCM (Leishmaniose Cutâneo-mucosa) apresentando resposta mista Th1/Th2 (CASTÉS & TAPIA, 1998; BONFIM e cols. 1996).

Os linfócitos T são elementos importantes da resposta imunológica na Leishmaniose Cutânea. A presença da subpopulação T CD8+ no sangue periférico nas formas LCM e LCD (Leishmaniose Cutânea Difusa) é variável (CASTÉS e cols. 1998); enquanto na forma LCL (Leishmaniose Cutânea Localizada) tem baixa expressão (COUTINHO e cols. 1996).

Os linfócitos T CD8+ ativados podem destruir as célula infectadas através da liberação de perforina e granzima, ou pela estimulação FasL, determinando apoptose. Ademais, estes linfócitos podem secretar citocinas (IFN γ , TNF α , IL-4, IL-10 e TGF β) e quimiocinas (MIP-1 α) (HARTY e cols. 2000). Destarte, pode-se conduzir o raciocínio no

sentido de que células T CD8+, podem atuar com um papel protetor ao produzir IFN γ (COUTINHO e cols. 1996), ou como exacerbadoras da doença ao produzir IL-10 ou TGF β .

Três interleucinas merecem destaque na patogênese da Leishmaniose: 1- a IL-10, responsável pela anergia transitória em 40% das LCL (ROCHA e cols. 1999), além de desativar o macrófago, permitindo a sobrevivência da leishmania no seu interior (BARRAL-NETTO e cols. 1998, in POMPEU, 2002); 2- A IL-12 que reverte a imunossupressão desencadeada pela IL-10 (ROCHA e cols. 1999) e indutora da resposta tipo Th1 e ativadora de linfócitos T CD8+ (BRODSKYN e cols. 2000); 3- O TNF α , ativador de macrófagos, indutor da formação de granulomas e de NO, bem como desencadeador de apoptose (JOSEPH e cols. 1998; LIEW e cols. 1990).

A figura 14 é uma síntese da correlação da clínica e imunologia na LTA.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E IMUNOPATOLOGICA DA LTA

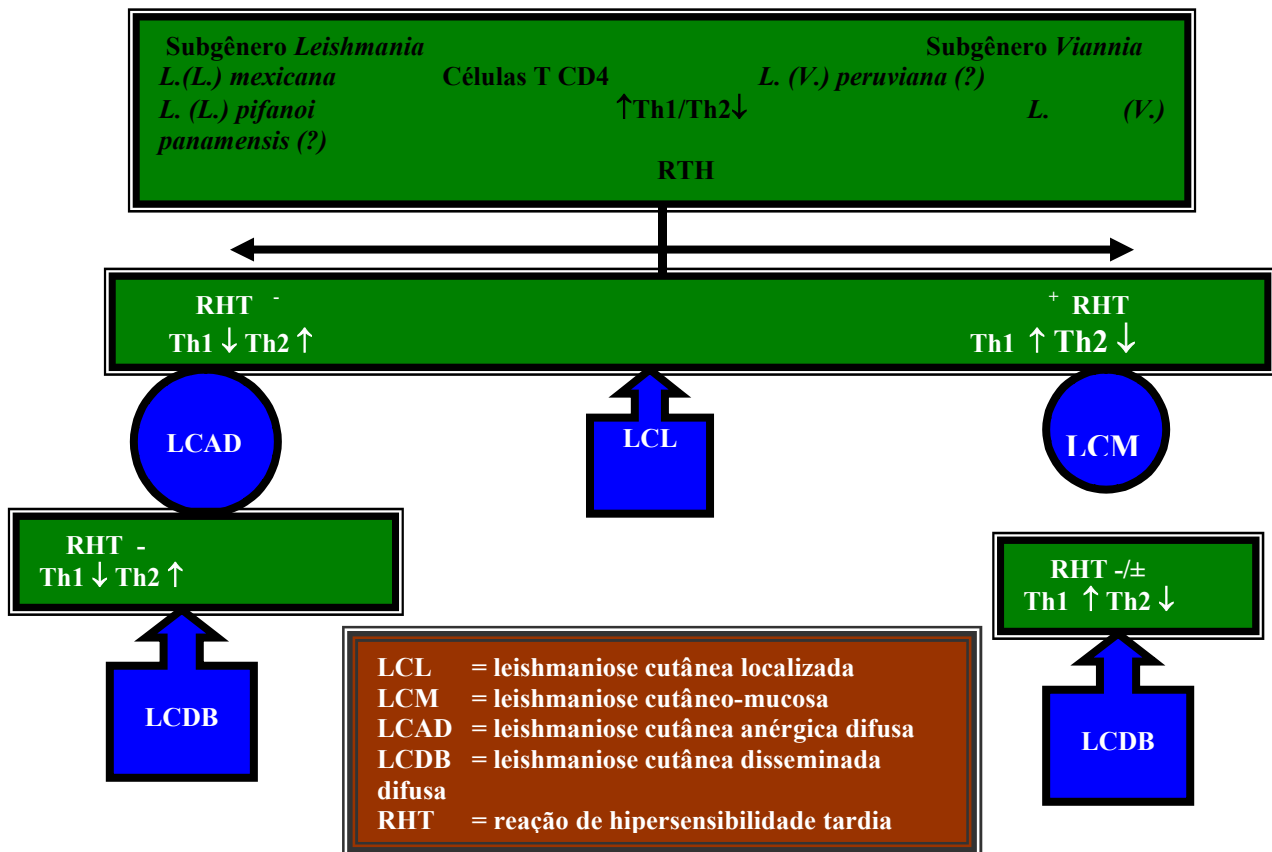


FIGURA 14 - Correlação clínico-imunológica na LTA

1.1.6 Aspectos Clínicos

A Leishmaniose Tegumentar apresenta um amplo espectro de manifestação clínica. Seja a forma tegumentar pura, seja forma A mucosa, sejam formas mistas, (WANKE e cols. 1991). De mais a mais, comentam PEARSON & SOUSA, 1995, que uma única espécie de leishmania poderá manifestar qualquer das formas citadas; bem como uma determinada apresentação clínica poderá ser determinada por espécies diversas de leishmanias. O espectro clínico da Leishmaniose Tegumentar poderá ser bizarro na duração como o de casos autóctones com duração de 28 anos (SILVA & PERYASSÚ, 1945); como formas excêntricas de apresentação em nódulos e placas hiperpigmentadas (SILVA, 1945), ou lingual (SILVA, 1945). De modo geral, os seguintes quadros clínicos podem ser observados.

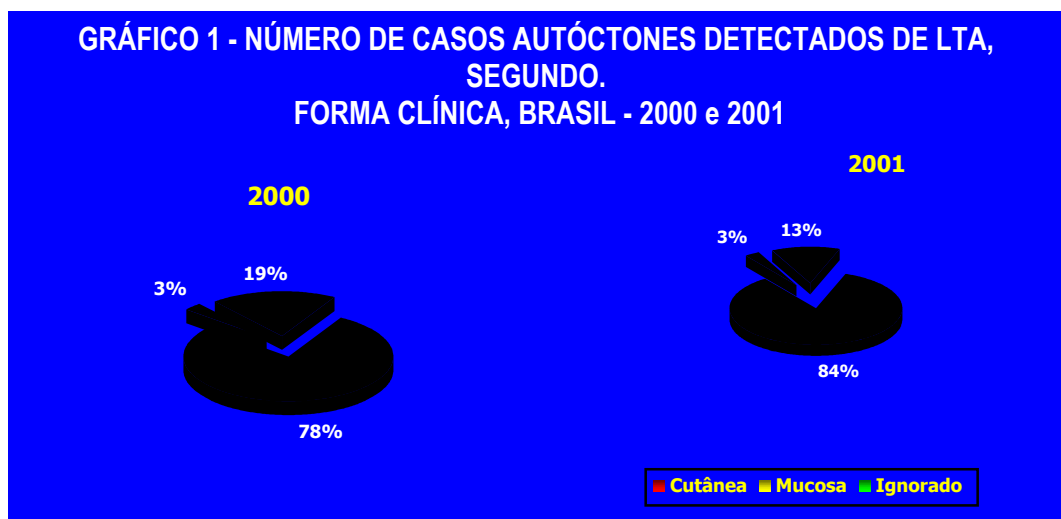
1.1.6.1 Infecção Assintomática e Leishmaniose Oligossintomática

Trata-se de quadro observado em pacientes que não manifestam as lesões clássicas, quando sim de forma frustra. Amiúde são indivíduos de zona endêmica com importante reação imunológica de padrão Th1, manifesta por altos níveis de interferon Gama, intradermorreação de Montenegro positiva, bem como resposta linfoproliferativa *in vitro* positiva a antígenos de leishmania (MAASHO e cols., 1998). Não espere encontrar úlceras nestes pacientes ou isolar leishmanias de lesões, caso existam.

1.1.6.2 Leishmaniose cutânea localizada (LCL)

Esta forma, bastante comum no Brasil, como mostra o gráfico um, abaixo, caracteriza-se por lesão solitária ou, ocasionalmente, algumas poucas lesões na pele

desprovida de proteção, no geral membros, em particular, os inferiores. O quadro inicial é de pápula ou nódulo no sítio da picada do flebótomo, posteriormente úlcera única de bordas elevadas, bem delimitadas e de fundo granuloso, raramente forma vegetações ou verrugas. Quando múltiplas, quase sempre é função de diversas picaduras de flebótomos. Não raro este quadro é precedido por linfadenite granulomatosa (BARRAL-NETO e cols. 1995). É morbidade de curso crônico inclinando-se à resolução espontânea sem tratamento (COSTA e cols. 1990). Trata-se da forma mais comum no Sul do Ceará (figura 15 e 16).



FONTE: FUNASA/CENEPI/CGVEP/COVEV



FIGURA 15 - leishmaniose cutânea - úlcera.
Foto do autor



FIGURA 16 – LCL úlcero-vegetante.
Foto do autor

1.1.6.3 Leishmaniose Cutâneo-Mucosa (LCM)

Esta forma caracteriza-se pela afetação mucosa, em geral rinofaringea, podendo envolver o palato, tonsilas e laringe. O comprometimento mucoso é precedido de lesão tegumentar, não tratada ou tratada de forma inadequada. Felizmente a casuística no território brasileiro não é significativa, como mostra o gráfico acima (gráfico um). Cerca de 42% dos pacientes apresentam perfuração do septo, com deformação do nariz (figura 17), que assume, não raro, forma de “focinho de anta” (PESSOA & MARTINS, 1978). Um curso fatal pode ser observado na vigência de infecções bacterianas secundárias do trato respiratório (WALTON, 1987).

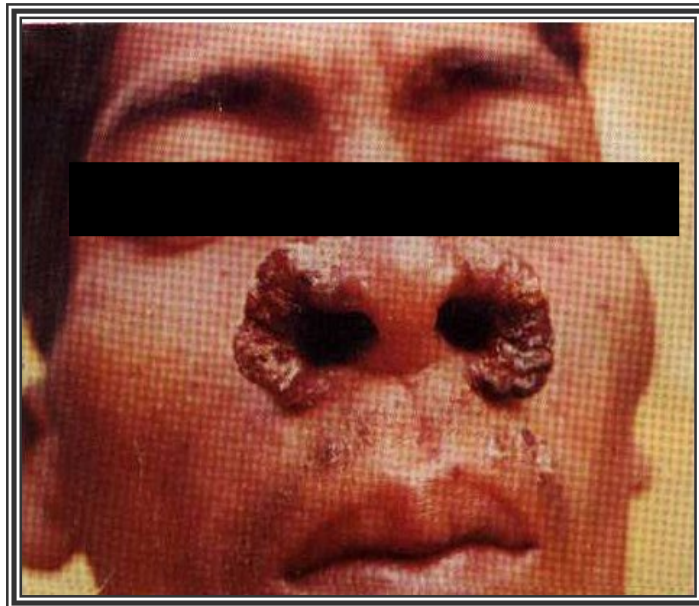


FIGURA 17 - LTA forma cutâneo-mucosa
FONTE: CAL.

1.1.6.4 Leishmaniose Cutânea Disseminada (LTD)

Como sugere o nome, trata-se de indivíduo com múltiplas lesões seqüentes a disseminação, provavelmente por via hematogênica (COSTA e cols. 1986; CONVIT e cols.

1965), a partir de foco infeccioso leishmaniótico único. As lesões têm aspecto papular ou acneiforme podendo alcançar a casa das centenas por todo o corpo, inclusive mucosas (figura 18). Trata-se de apresentação mui ocasional, cerca de 1% de todos os casos de Leishmaniose Tegumentar no Brasil.

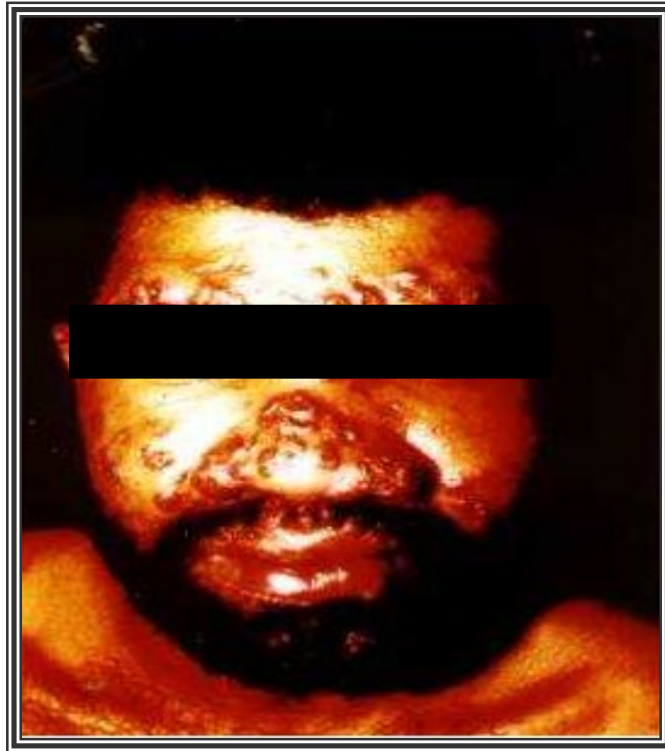


FIGURA 18 – LTA forma disseminada (LTD)
FONTE: CAL.

1.1.6.5 Leishmaniose cutânea difusa (LCD)

Menos comum ainda caracteriza-se por lesão em placa ou nodular inicial com disseminação, inclusive, não raro, para mucosas. Raramente se observa ulceração, tão somente nos estados de completa anergia. O padrão de resposta imunológica é do tipo Th2, anérgica (SILVA, 1982). Embora exiba espectro de apresentação, qualquer que seja, não é responsiva ao tratamento (figura 19).



FIGURA 19 – – LTA forma difusa (LCD)
FONTE: CAL.

Recentemente, o Ministério da Saúde utilizando seus principais órgãos de assessoramento e seus recursos humanos, do mais alto nível de conhecimento em Leishmaniose Tegumentar, projetou importante jornada de informação e treinamento técnico, em Recife, Pernambuco, primeiro semestre de 2003. De lá, foi colhida a classificação acadêmica da LTA no Brasil, elaborada por Marzochi (organograma três).



ORGANOGRAMA 3 - Modalidades de LTA no Brasil

1.2 Padrões Histológicos da Leishmaniose Tegumentar

A penetração do parasito nos tecidos dos vertebrados se dá em sua forma promastigota metacíclica infectante, juntamente com a saliva do flebótomo, que pratica repasto sanguíneo no hospedeiro vertebrado para maturação de seus ovos. Num período de quatro a oito horas, células fagocíticas presentes no foco da injúria como macrófagos e células de Langhans, saboreiam o caldo de parasitos.

A interiorização do parasito é mediada pelas proteínas LPG e gp63, presentes à superfície de todas leishmanias virulentas. Após a ingestão do parasito, há transformação do mesmo para forma amastigota, aparentemente mais resistente à ação das enzimas líticas lisossomiais. Parte destes parasitos será processada e encaminhada ao linfonodo satélite, outros serão destruídos por lise, outros ainda proliferam no interior dos fagócitos, destruindo os mesmos e mantendo a replicação noutro macrófago.

Além das células citadas, linfócitos T citotóxico e do tipo TCD4⁺ e uma recente célula TCD4⁺CD25⁺CD30⁺, conhecida como Th3, podem ser avistadas no momento inicial da infecção (POMPEU, 2002). Demais a mais, citocinas estão presentes nestes eventos: interferon γ , interleucina 12, interleucina 10 e TGF beta, dentre outras tantas conhecidas e desconhecidas. Desta forma observa-se o complexo quadro morfofisiológico presente no início da infecção leishmaniótica; quadro este que assumirá um dos seguintes cursos na dependência da espécie de leishmania, sua virulência, do estado imunitário do hospedeiro, do tipo de célula e citocinas presentes no foco da injúria: 1- auto-resolução; 2- ulceração; 3- lesões vegetativas. Delinear-se-á, portanto, um determinado padrão morfológico identificável à histologia.

O interesse pelo estudo morfológico existe há algum tempo, em parte para encontrar um possível correlato na clínica, em parte como técnica de auxílio diagnóstico, em

parte para determinar possível curso da doença – prognóstico. Montenegro (1924, apud Pessoa, 1978, p. 121), já utilizava a microscopia para chamar a LTA de verdadeiros *plasmomas*, face ao denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos observados em alguns casos.

No início dos anos 1960, uma nova abordagem histológica foi proposta. Desta feita acreditando-se que a reação flogística exsudativa fosse o princípio e a reação granulomatosa o momento final da lesão (AZULAY, 1960). Abordagem histológica tentando correlacionar com formas clínicas e/ou padrões de resposta imunológica, pode ser pesquisada na literatura científica; inclusive bons trabalhos nacionais. Ridley e cols. 1980, publica importante obra intitulada: UMA CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA NO BRASIL E SUA AVALIAÇÃO CLÍNICA. O autor caracterizou cinco padrões histológicos, avaliando 60 pacientes não tratados, portadores de Leishmaniose Cutânea ou Mucocutânea. Cinquenta e um pacientes de Três Braços (Bahia) e nove do hospital de Brasília, assim discriminados:

PADRÃO I - Derma sem alterações de interesse. Alguma degeneração colagênica, raramente escassos focos de necrose fibrinóide, exsudato fantasma, ausência de granulomas. Epiderme amíude normal. Lesões com média de 1,6 anos, envolvimento mucoso em cerca de 90% dos pacientes. Parasitos detectados em 11% dos casos e a sorologia por imunofluorescência positiva em 56%. Montenegro positivo em 100%;

PADRÃO II – Derma edematoso, necrose fibrinóide mais proeminente, exsudato misto com elementos mononucleares bem representados, proliferação fibroblástica e ausência de granulomas. Epiderme acantótica ou pseudoepiteliomatosa. Ausência de envolvimento mucoso, cerca de seis meses de duração. Em 28% da amostra foi identificado parasito. O Montenegro foi positivo em 85% dos pacientes e a sorologia por imunofluorescência em 25%;

PADRÃO III – Derma com denso exsudato linfoplasmocítico e grupos esparsos de macrófagos, sem granuloma. Ocasionalmente raros gigantócitos multinucleados tipo corpo

estranho. Vasculite capilar com trombose. Epiderme pseudoepiteliomatosa. Envolvimento mucoso em 32%. Média de duração de 2,7 anos. Parasitos identificados em 59% dos casos. Montenegro positivo em 91% e a sorologia por imunofluorescência positiva em 77%;

PADRÃO IV - Derma com denso exsudato linfocítico, alguns plasmócitos, gigantócitos multinucleados tipo Langhans, células epitelióides em granulomas caricatos, eventualmente com necrose central, elementos do PADRÃO II, ausência de granulomas verdadeiros. Epiderme pseudoepiteliomatosa. Ausência de envolvimento mucoso neste grupo, média de duração de 1,3 anos. Parasitos identificados em 28% dos casos. Montenegro positivo em 79% e sorologia por imunofluorescência positiva em 60%, e

PADRÃO V – Derma com verdadeiros granulomas epitelióides, com ou sem gigantócitos tipo Langhans. Linfócitos escassos, alguma plasmocitose. Eventualmente nenhum exsudato. Necrose ausente. Fibrose bem representada. Epiderme acantótica. Envolvimento mucoso em 67%, média de duração de 6,5 anos. Parasitos identificados em 83% dos casos. Montenegro positivo em 100% e sorologia por imunofluorescência positiva em 83%.

O aspecto conclusivo mais contundente no trabalho de Ridley é que não existe um único padrão histológico ou padrões unificados, mas em seu estudo foi possível agrupá-los em cinco formas com possível correlação clínica e prognóstica. A necrose pareceu ser o único aspecto histológico, revelando prognóstico favorável.

Ainda nos anos oitenta, precisamente 1986, ALBINO VERÇOSA MAGALHÃES, publica série de trabalhos na revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, considerando diversos aspectos histopatológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana. Trata-se de jóia rara do estudo científico envolvendo a LTA. O autor, em parceria com outros investigadores de envergadura, avalia 378 casos de Leishmaniose tegumentar de pacientes oriundos de Três Braços (Bahia); sendo 307 portadores de lesões exclusivamente cutâneas, 54

portadores de lesões exclusivamente mucosas e 17 pacientes com lesões mistas (cutânea e mucosa). Ensimesmado em trabalho próprio (MAGALHÃES e cols., 1982) e na publicação **“Lymphocyte transformation test in leprosy”** (BJUNE e cols., 1976), elabora classificação histológica com os seguintes padrões: PADRÃO I – (Reação exsudativa celular) infiltrado linfoplasmocitário dérmico ou do córion da mucosa com proporções celulares que tendem para equivalência; PADRÃO II – (Reação exsudativa e necrótica) necrose tissular no derma ou córion da mucosa de amplitude variável, arredondada ou oval, além do infiltrado linfoplasmocitário. A necrose pode apresentar-se sob os tipos granulocitário, poeira nuclear ou eosinofílica; PADRÃO III – (Reação granulomatosa desorganizada ao redor ou nas proximidades da área de necrose tissular, caracterizada pela presença de macrófagos ativados e de células gigantes). Presença de infiltrado linfoplasmocitário; PADRÃO IV – (Reação exsudativa e granulomatosa) reação granulomatosa desorganizada sem a presença de necrose tissular. Presença de infiltrado linfoplasmocitário; PADRÃO V – (Reação exsudativa e tuberculóide) reação granulomatosa constituída por macrófagos, células epitelióides e células gigantes, dispostas em arranjos tuberculóides bem delimitados, além do infiltrado linfoplasmocitário. O autor observou que houve mudança do padrão histológico em 49 casos em estudo evolutivo das lesões, mas que a resposta exsudativa celular constitui o quadro inicial e final da lesão, com os outros padrões interpondo-se no curso da doença.

Ridley e Magalhães (1989) publicaram **“HISTOLOGICAL ANALYSIS AND THE PATHOGENESIS OF MUCOCUTANEOUS LEISHMANIASIS”**, sem interesse em delinear padrões histológicos, sim aspectos histológicos relacionados com a eliminação do parasito na LMC, bem como sua inter-relação com o curso da doença. Concluíram que a resposta inflamatória inespecífica é a mais freqüente e a menos efetiva. Que a ruptura de

macrófagos ocupados de protozoários parece ser o mecanismo mais efetivo na redução parasitária.

Bittencourt e Barral (1991) publicaram: “**EVALUATION OF THE HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF AMERICAN CUTANEUS AND MUCOCUTANEUS LEISHMANIASIS**”. Os autores utilizando vinte casos de LC e oito de LMC, oriundos de diferentes regiões da Bahia, propuseram classificação simplificada considerando três padrões histológicos: TIPO I-exsudato de linfócitos, plasmócitos e macrófagos sem células epitelióides e gigantócitos multinucleados; TIPO II - células epitelióides e/ou gigantócitos multinucleados em meio a exsudato inflamatório; TIPO III – granulomas com células epitelióides e gigantócitos multinucleados associados ou não a elementos dos outros dois tipos. Os autores relatam existência simultânea de diferentes padrões histológicos em um mesmo paciente; e concluem que a classificação da LC e LCM em base histopatológica não é possível.

Por último e não menos importante, ainda em mil novecentos e noventa e um, encontramos estudo realizado no Instituto de Patologia da Universidade Case Western Reserve, Ohio, em parceria com o Departamento de Microbiologia da Universidade do Vale, Cali – Colômbia (GUITERREZ e cols., 1991). Cerca de 221 pacientes com Leishmaniose Tegumentar causada pela *Leishmania braziliensis sp.* Foram avaliados quanto a histopatologia, natureza quantitativa e qualitativa do infiltrado inflamatório, presença de parasitos, aspectos clínicos e resposta ao tratamento. O cruzamento destes dados revelou: 1- Evidência física de lesão prévia estava associada à ausência de formas amastigotas; 2- Presença de células epitelióides e gigantócitos multinucleados relacionava-se com lesão ativa; 3- E a presença de parasitos estava relacionada inversamente ao tempo de duração da lesão e a presença de eosinófilos; 4- adenopatia, necrose, histiócitos e títulos séricos de anticorpos elevados, relacionavam-se diretamente com a parasitemia; 5- a resposta de transformação

linfocitária estava relacionada com a presença de granuloma, sem correlação com a hipersensibilidade tardia; 6-gigantócitos multinucleados e células epitelióides relacionavam-se com menores títulos de fármacos para se alcançar a cura; 7- por outro lado a presença de necrose mostrava relação com maiores títulos de fármacos para se alcançar a cura (GUITIERREZ e cols.,1991).

Pelo exposto, as seguintes considerações histológicas sobre as principais formas clínicas da Leishmaniose Tegumentar podem ser elaboradas:

I - LEISHMANIOSE TEGUMENTAR FORMA ULCERADA (LC): A infecção cutânea inicial cursa com importante parasitismo, seja no interstício ou no interior de macrófagos. O processamento antigênico determina acantose epitelial e necrose dérmica pela flogose granulocitária, determinando ulceração. Após o que são substituídos por linfócitos, plasmócitos e histiócitos, não raro com gigantócitos multinucleados e elementos epitelióides podendo reproduzir estruturas granulomatosas. Sobrevém a granulação, reparação e cura, com redução progressiva e desaparecimento de parasitos (RIDLEY, 1980). Os seis primeiros meses da LC são conhecidos como fase inicial, representada por parasitismo importante, no intra e extracelular, exsudato mononuclear, rico em histiócitos e linfócitos; menos freqüente eosinófilos, neutrófilos e plasmócitos. Ocasionais são os gigantócitos multinucleados e mais raros os granulomas. Após os seis meses de evolução instala-se a fase tardia, com granulomas epitelióides e células gigantes, raramente associação com necrose. A fase inicial, amiúde, se mostra fácil ao diagnóstico histológico em virtude do parasitismo. Por outro lado, a fase tardia deve apresentar alguma dificuldade quanto ao diagnóstico histológico, tendo em vista que a reação granulomatosa é vista em morbidades que comprometem o tegumento exibindo aspectos semelhantes. Destarte, hanseníase, Sarcoidose, Tuberculose de pele, Lupus vulgar e infecções fúngicas; realmente apontam certo nível de dificuldade no discernimento com LC. Contudo, informações clínicas e epidemiológicas, histoquímica para microorganismos e a

imunofluorescência fornecem subsídios importantes na implantação de diagnóstico histológico em definitivo. O estudo realizado em Três Braços, Bahia, mostrou que os infiltrados inflamatórios de linfócitos, plasmócitos, histiócitos e a reação fibrinóide se tratavam de resposta inespecífica de inflamação, seqüente a antígenos parasitários ou complexos antígeno-anticorpo; diferentemente na LCM em que estes achados parecem relacionar-se a resposta auto-imune. Aspectos que devem ser ressaltados são: 1- Plasmócitos evidentes na fase inicial e escasso na fase tardia. Sua persistência relacionando-se à tendência de recidiva; 2- Mastócitos e Eosinófilos intimamente relacionados e demonstráveis nas fases iniciais, relacionando-se, deste modo, com a reação exsudativa e necrótica; 3- Dois aspectos granulomatosos foram observados, um granuloma caricato relacionado à necrose tissular, outro epitelióide típico, relacionado ao fenômeno de hipersensibilidade tardia (MAGALHÃES e cols. 1986b). Em conclusão, a LC mostra-se à histologia como inflamação crônica com tendência granulomatosa envolvendo o córion ou derma, e resposta hiperplástica reativa epitelial, em que o diagnóstico definitivo só deve ser considerado com o encontro do parasito;

II - LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA (LMC): A LMC é doença de etiologia parasitária e provável natureza auto-imune, aspecto este que continua em estudo. Entrementes, duas justificativas são apontadas para explicar a reação granulomatosa necrosante, com denso exsudato inflamatório e míngua parasitária (GRIMALDI & TESH, 1993). Ao que parece alguns parasitos apresentam obstáculos à destruição, expressando antígenos alergênicos, determinando resposta inflamatória seqüente a fenômeno imune de hipersensibilidade. Outra forma de justificar a LMC é a presença de antígenos parasitários desencadeando resposta inflamatória com reação cruzada a antígenos do tecido do hospedeiro (GRIMALDI & TESH, 1993). Os padrões histológicos da LMC assemelham-se aos

observados na LC, todavia há particularidade chamativa: a vasculite, que assume padrão do tipo leucocitoclástico, e

III - LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA (LCD): Muito característico o aspecto histológico da LCD. Derma com alguns linfócitos, plasmócitos e muitos histiócitos locupletos de parasitos, proliferando contínua e indefinidamente até à exaustão do paciente. Não há, de um modo geral, necrose ou granulomas (BITTENCOURT & FREITAS, 1983). Os macrófagos exibem balonização xantomatosa e encontram-se intensamente parasitados, lembrando a forma Virchowiana da Hanseníase (MARDENSEN e cols. 1986). O quadro descrito é observado nos momentos iniciais da infecção. Em fase tardia há redução do parasitismo, ocasionalmente necrose e fibrose. Ao que parece este quadro deve estar relacionado à resposta imune celular do hospedeiro. O macrófago é incompetente, literalmente, para destruir e processar a leishmania deglutida (fagocitada), dos elementos do complexo “*amazonensis*”, fenômeno denominado anergia específica. Justificando, assim, a ausência de resposta imune celular, e resistência ao tratamento (CONVIT e cols. 1972). Macrófagos não funcionam como CAAG (Células apresentadoras de antígenos), pois não conseguem processar antígeno deste complexo de leishmanias, não funcionando como CAAG via MHC classe II, sem expressão da resposta Th1 (SCOTT, 1989).

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

O presente trabalho visa identificar os aspectos histopatológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana, a partir do estudo de material de arquivo incluído em parafina, oriundo de biópsias em borda de lesão ulcerada de pacientes provenientes de região endêmica do sul do estado do Ceará (Cariri).

2.2 Específicos

Avaliar a correlação existente entre os diversos aspectos histopatológicos observados e comparar com os estudos disponíveis na literatura.

JUSTIFICATIVA

3 JUSTIFICATIVA

A LTA na região do CARIRI é doença endêmica, aparentemente aos moldes da LTA existente na serra de Baturité e na Zona Norte do estado do Ceará. Nestas duas últimas regiões, vários estudos foram realizados, como o estudo vetorial da *Leishmania whitmani* no município de Baturité (QUEIROZ e cols., 1994); caracterização da espécie de leishmanias oriundas de flebótomos e vertebrados de Baturité (VASCONCELOS, 1996); caracterização de cepas de leishmanias oriundas de Baturité e zona norte do estado do Ceará – Sobral, Meruoca e Tianguá (VASCONCELOS e cols., 1987); Leishmaniose Tegumentar forma bubônica de pacientes oriundos de Baturité (SOUSA e cols., 1995); caracterização dos flebotomíneos da serra de Baturité (QUEIROZ, 1995), dentre outros vários. Por outro lado, o Sul do estado do Ceará, distante cerca de quase 600 quilômetros, carece de estudo sobre o assunto. Os únicos dados disponíveis estão relacionados, particularmente, à casuística apurada pela FUNASA na região.

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Tipos de Pesquisa

Descritivo, individual – tipo corte transversal.

4.2 População (Casos Estudados)

Dos noventa e um histopatológicos oriundos de biópsias incisionais da borda de lesões suspeitas de LTA; todas processadas no laboratório APACIC (anexo 01 e 02), laboratório clínico e patológico em Juazeiro do Norte, funcionando desde 1989; e do laboratório de patologia do Núcleo de Medicina Tropical da Faculdade de Juazeiro do Norte, funcionando desde 2000 (anexo 03); somente 64 se prestaram para o presente estudo, posto que vinte e sete (29,6%) foram excluídos por não confirmarem a suspeita de LTA. O material estudado teve sua origem em pacientes com suspeita de LTA, oriundos dos municípios do Cariri, quase todos de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha. Trata-se, portanto, de material de arquivo. O diagnóstico de LTA foi comprovado pelo encontro de parasitos no histopatológico. Quando da ausência de parasitos no histopatológico utilizou-se a anuência de dados clínico-epidemiológicos, associados sempre a um dos métodos auxiliares diagnósticos: Montenegro e/ou sorologia por imunofluorescência indireta; bem como a eficácia ao tratamento com antimonial (GLUCANTIME) efetiva em todos os casos.

4.3 Equipamentos Utilizados

O material adquirido para estudo estava incluído em parafina de aspecto, não raro, ANTIGO. Desta forma, foi novamente re-incluído por técnica manual, sem a utilização de

processadores automáticos de tecidos. Para os cortes histológicos utilizamos micrótomo rotativo, tipo Minot da AMERICAN OPTICAL, 1978 (anexo 04). A montagem dos preparados foi realizada por técnica manual; não foram utilizados processadores automatizados. A análise dos preparados foi otimizada em microscópio óptico binocular, da MICRONAL, modelo CBA (anexo 05). O processamento das informações obtidas teve lugar em microcomputador pessoal PENTIUM quatro, com processador da INTEL (anexo 06).

4.4 Metodologia do Processamento Empregada

O material em estudo foi re-processado segundo a técnica manual de MASSON modificada (MICHALANY, 1998), incluído em parafina REAGEN. Fatiado o bloco a cinco micra em micrótomo rotativo tipo Minot – AMERICAN OPTICAL. Material colhido em lâmina ponta fosca e corado pela técnica da Hematoxilina-Eosina, segundo a metodologia do Instituto de Patologia das Forças Armadas Americanas (PROPHERT e cols., 1994) e Giemsa modificado, segundo técnica preconizada por Michalany, 1998. Preparados histológicos montados com Bálsamo do Canadá e lamínula 22x40mm. Observados em microscópio binocular, marca Micronal CBA. Quando necessário realizamos as colorações WADE e PAS para diferenciação de infecções por BAAR e fungos, utilizando técnica padrão (MICHALANY, 1998).

4.5 Metodologia da Análise Histopatológica

A análise histopatológica realizada, inicialmente, com o estudo da HE, anotando as alterações epidérmicas e dérmicas (anexo 07), segundo a presença ou ausência. As alterações epidérmicas estudadas foram: Pseudoepiteliomatose, exocitose, ceratose, hiperplasia, atrofia e apoptose. Os eventos estudados nos conjuntivos (derma ou córion) foram: fibrose, presença

de mastócitos e de plasmócitos, presença de parasitos, presença de granuloma imaturo e maduro. Em seguida, praticamos o estudo pelo GIEMSA, na busca de parasitos, plasmócitos e mastócitos; novamente computando-se a presença ou ausência. A semi-quantificação só foi executada na observação de mastócitos e plasmócitos. Quando necessário foi utilizada histoquímica complementar, para o diferencial com outras infecções, particularmente fungo e BAAR. Foi realizado controle de coloração para o GIEMSA, WADE e PAS. Ressalta-se que a avaliação semiquantitativa de plasmócitos e mastócitos foi realizada utilizando-se os critérios: ausente, pouco (até dois por 10 campos de grande aumento), moderado (até 20 por 10 campos de grande aumento) e muito (mais de 20 por 10 campos de grande aumento). Utilizou-se o rastreamento em zigue-zague para avaliação semiquantitativa.

4.6 Metodologia Estatística

Para a execução desta tarefa utilizamos protocolo elaborado especificamente para este fim (anexo 07); abordando os vários aspectos histopatológicos. Os dados primários tratados estatisticamente estão apresentados nas tabelas de nº 01 a 11 e no gráfico 02. Para a análise estatística se utilizou os programas eletrônicos: EPI INFO 2002 e EXCELL, na tabulação os dados. A comparação entre frequências de variáveis pareadas foi realizada pelo teste do χ^2 de Mc Nemar (χ^2 MN) e o Coeficiente de Contingência de Pearson.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Os resultados dos sessenta e quatro casos estudados foram reunidos em dois grupos: I – ALTERAÇÕES EPIDÉRMICAS E CORRELAÇÕES; II - ALTERAÇÕES DÉRMICAS E CORRELAÇÕES, que podem ser observadas nas páginas seguintes.

5.1 Alterações Epiteliais e Correlações

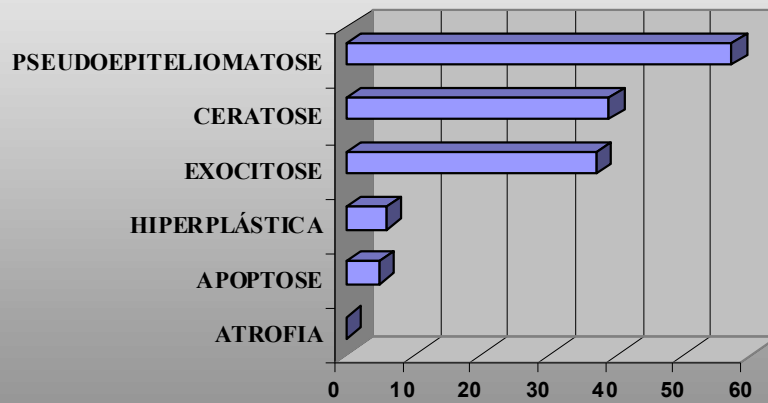
A infecção leishmaniótica determina reação inflamatória que envolve o derma e a epiderme, culminando quase sempre com destacamento desta, a ulceração. No presente estudo, além da ulceração, flagramos a reação pseudoepiteliomatosa (f= 57, figura 20) que representa importante hiperplasia epidérmica simulando não raro carcinoma escamoso bem diferenciado; a ceratose (f=39, figura 21) que representa a corneificação da epiderme por morte de escamócitos da granulosa; exocitose (f= 37, figura 21) que representa a migração de células inflamatórias para a epiderme. Em pequena monta (f=5, figura 22) visualizou-se a apoptose, morte celular geneticamente programada. Todos estes achados podem ser observados na tabela 01 e gráfico 02. A análise estatística de correlação não mostra achados de interesse, exceto no tocante a freqüência da reação pseudoepiteliomatosa que é aspecto histopatológico de destaque, presente em 89,0% dos casos.

TABELA 01 - Freqüência de alterações morfológicas epiteliais em 64 histopatológicos oriundos de biópsia de úlceras leishmanióticas em pacientes nativos da região do Cariri. 1990-2003

ALTERAÇÕES EPIDÉRMICAS	FREQÜÊNCIA SIMPLES	FREQÜÊNCIA RELATIVA
ATROFIA	00	0%
APOPTOSE	05	7,8%
HIPERPLÁSTICA	06	9,3%
EXOCITOSE	37	57,8%
CERATOSE	39	60,9%
PSEUDOEPITELIOMATOSE	57	89,0%

FONTE: Pesquisa direta

**GRÁFICO 02 - FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES
HISTOPATOLÓGICAS EPITELIAIS EM 64
HISTOPATOLÓGICOS ORIUNDOS DE BIÓPSIA DE
ÚLCERAS LEISHMANIÓTICAS EM PACIENTES
NATIVOS DA REGIÃO DO CARIRI.**



FONTE: Pesquisa direta

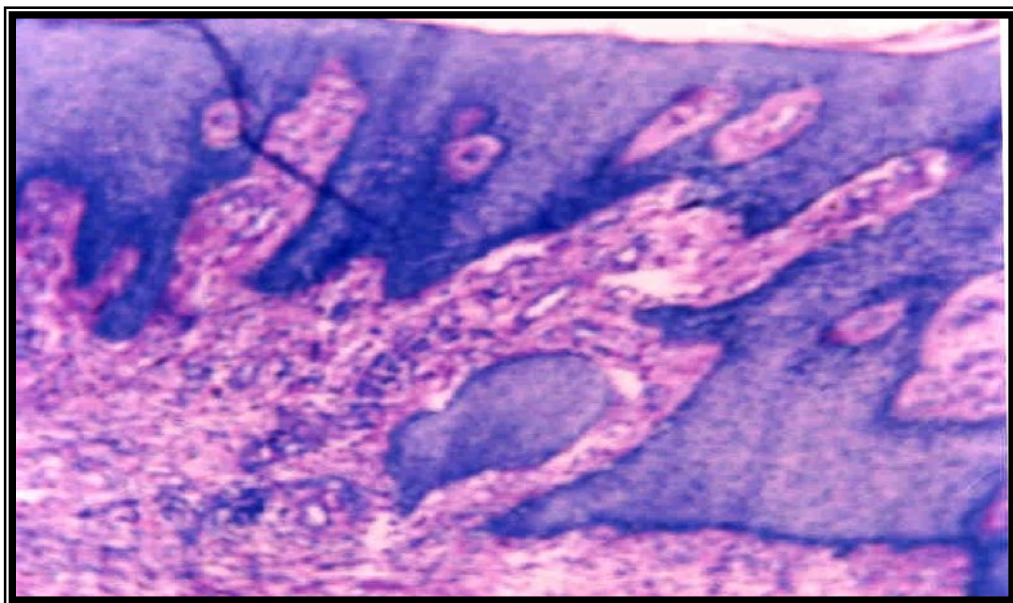


FIGURA 20 – Reação pseudoepiteliomatosa em úlcera de LTA
FONTE: Pesquisa direta

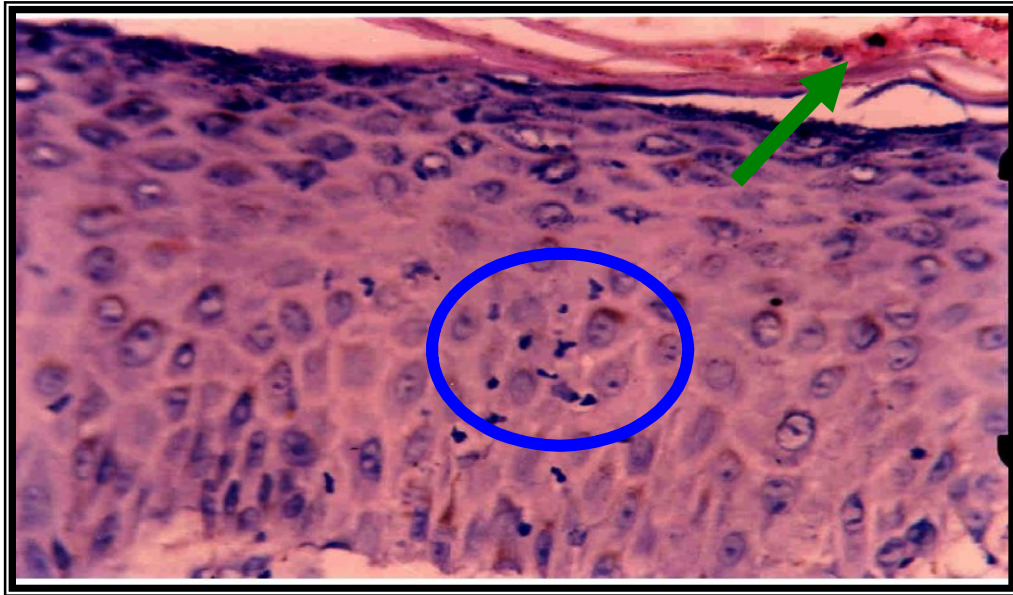


FIGURA 21 – Ceratose, Exocitose.
FONTE: Pesquisa direta

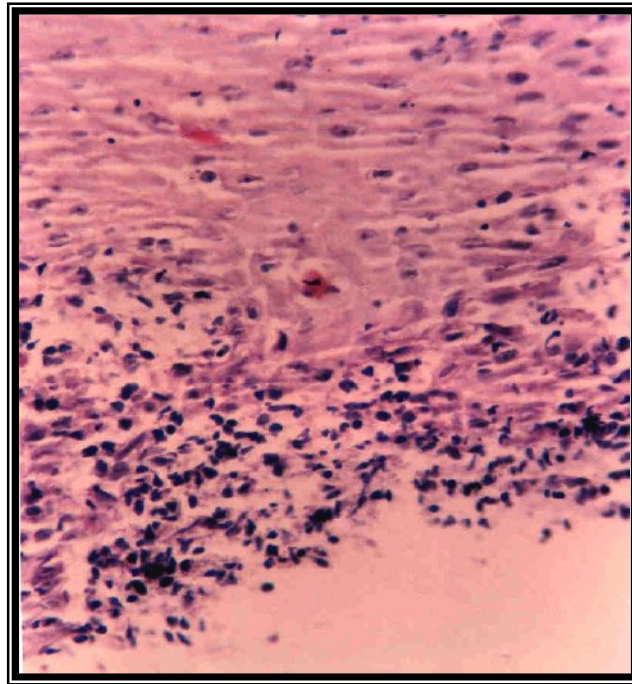


FIGURA 22 – Apoptose.
FONTE: Pesquisa direta

5.2 Alterações nos Conjuntivos e Correlações.

A reação inflamatória crônica, não raro agudamente sustentada, observada no derma tegumentar ou no córion mucoso de infecções leishmanióticas é complexa e

representada por diversos aspectos morfológicos, que no presente estudo destacamos: I - Fibrose cicatricial (f= 56 - 87,5%), II - Presença de parasitos (f= 18 - 28,1%, figura 23), III – Presença de mastócitos (f= 59 - 92,2%, figura 24), IV – Presença de granuloma imaturo (f= 19 - 29,7%, figura 25), Raros granulomas maduros (f= 2 – 3,1%, figura 26); alterações estas demonstradas na tabela 02.

TABELA 02 - Freqüência de alterações morfológicas nos conjuntivos em 64 histopatológicos oriundos de biópsia de úlceras leishmanióticas em pacientes nativos da região do Cariri.

1990-2003		
ALTERAÇÕES DÉRMICAS	FREQÜÊNCIA	FREQÜÊNCIA
	SIMPLES	RELATIVA
FIBROSE	56	87,5%
AUSÊNCIA DE MASTÓCITOS	05	07,8%
POUCO N° DE MASTÓCITOS	33	51,6%
MODERADO N° DE MASTÓCITOS	20	31,3%
IMPORTANTE N° DE MASTÓCITOS	06	09,4%
AUSÊNCIA DE PLASMÓCITOS	29	45,3%
POUCO N° DE PLASMÓCITOS	20	31,3%
MODERADO N° DE PLASMÓCITOS	03	04,7%
IMPORTANTE N° DE PLASMÓCITOS	12	18,8%
PARASITOS	18	28,1%
GRANULOMA MADURO	02	03,1%
GRANULOMA IMATURO	19	29,7%

FONTE: Pesquisa direta

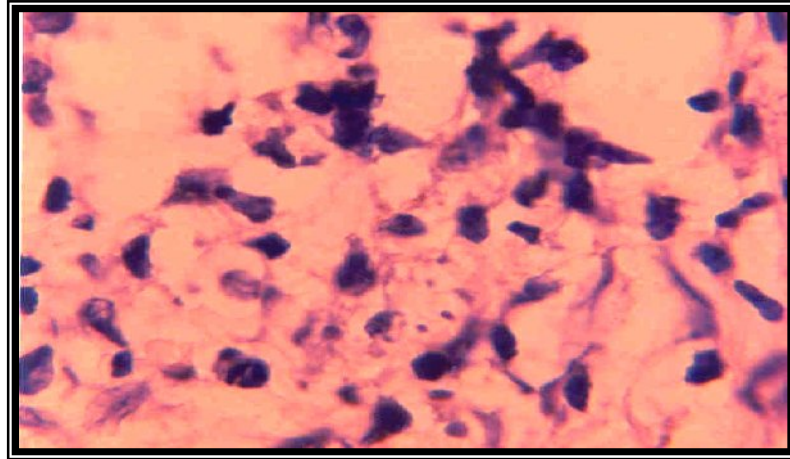


FIGURA 23 – Parasitos no intracelular.
FONTE: Pesquisa direta

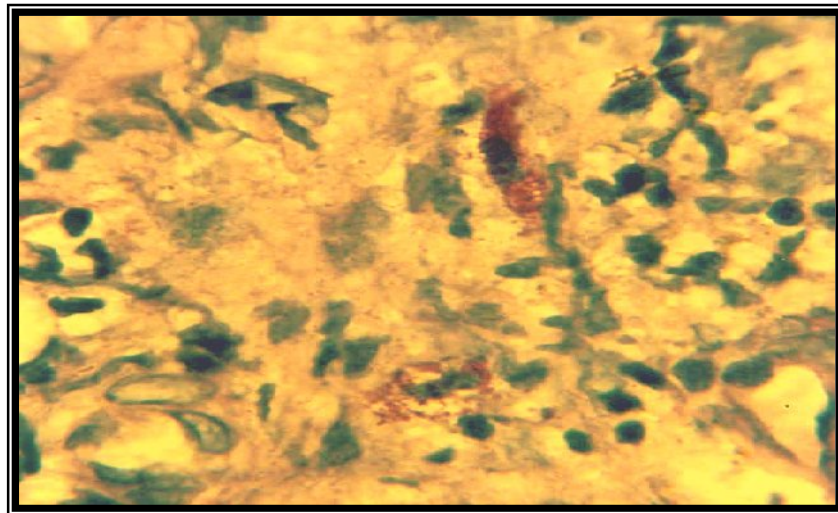


FIGURA 24 – Mastócitos.
FONTE: Pesquisa direta

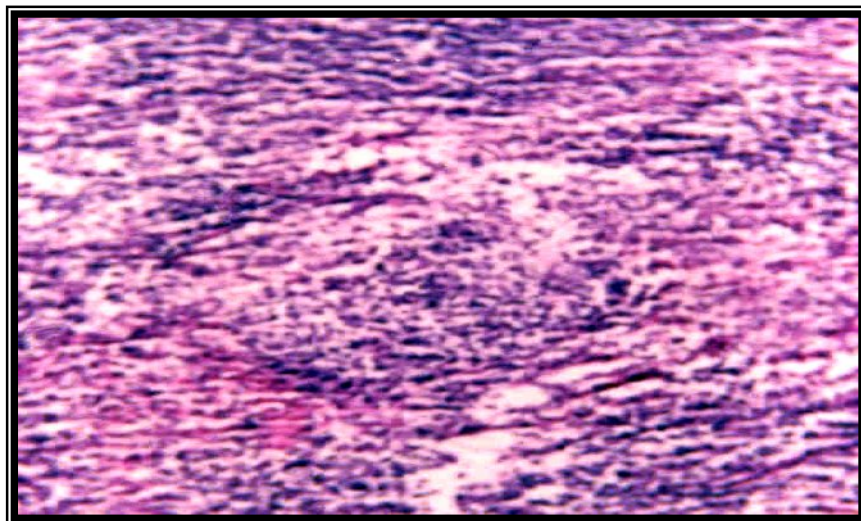


FIGURA 25 – Granuloma imaturo.
FONTE: Pesquisa direta

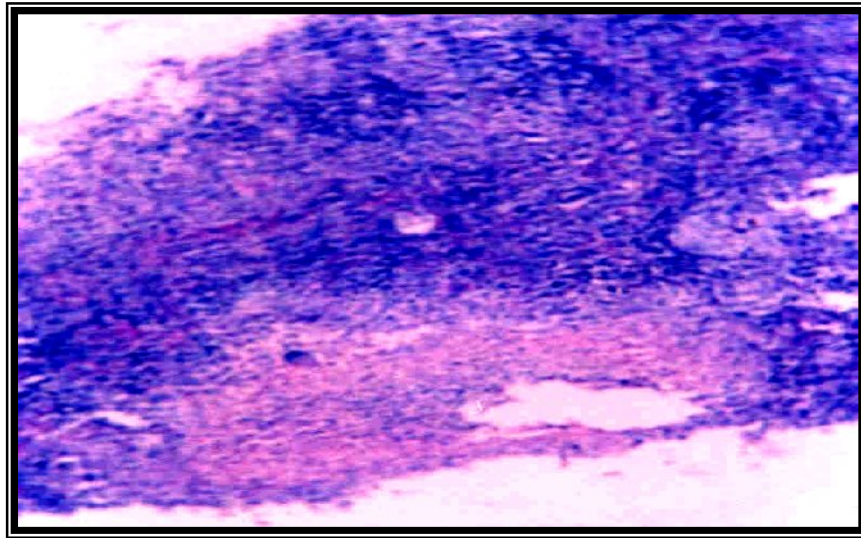


FIGURA 26 – Granuloma maduro.
FONTE: Pesquisa direta

No estudo analítico estatístico foi encontrada correlação entre a presença de mastócitos e parasitismo na lesão, como observado na tabela 03 abaixo; porque o χ^2 (qui-quadrado) calculado ($\chi^2= 37,2$) é maior que o χ^2 (qui-quadrado) tabelado ($\chi^2=3,841$), utilizando-se um grau de significância de 5% ($\alpha=0,05$) e um grau de liberdade.

TABELA 03 - Relação parasitismo x presença de mastócitos.

PARASITOS	MASTÓCITOS		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
PRESENTE	17	01	18
AUSENTE	42	04	46
TOTAL	59	05	64

FONTE: Pesquisa direta

A análise de correlação mostrou que a presença de mastócitos é mais intensa nos primeiros momentos da infecção, nas primeiras oito semanas, como demonstra a tabela 4

abaixo; porque o χ^2 calculado ($\chi^2=34,5028$) é maior que o χ^2 tabelado ($\chi^2=3,841$), utilizando-se um grau de significância de 5% ($\alpha=0,05$) e um grau de liberdade.

TABELA 04 - Relação entre a presença de mastócitos e o tempo de evolução da lesão em semanas.

TEMPO DE EVOLUÇÃO	MASTÓCITOS		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
≤ DE 8 SEMANAS	52	04	56
> DE 8 SEMANAS	07	01	08
TOTAL	59	05	64

FONTE: Pesquisa direta

Neste estudo não se dedicou a encontrar correlação entre a presença de parasitismo e granuloma maduro, parasitismo e granuloma imaturo. No primeiro caso, em face de existirem somente dois espécimes com granuloma maduro (tabela 02); no segundo, em face de que quase metade dos casos (43,75%) revelarem ausência de parasitos e granulomas imaturos, (tabela 05).

TABELA 05 - Relação Entre Granuloma Imaturo e Parasitismo.

GRANULOMA IMATURO	PARASITOS		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
PRESENÇA	01	18	19
AUSÊNCIA	17	28	45
TOTAL	18	46	64

FONTE: Pesquisa direta

No presente estudo se observou que os granulomas maduros foram detectados mais tardiamente, isto é, em lesões que tiveram pelo menos oito semanas de evolução (tabela 06).

TABELA 06 - Relação entre granuloma maduro e duração da lesão em semanas.

DURAÇÃO (semanas)	FREQÜÊNCIA SIMPLES	FREQÜÊNCIA RELATIVA	FREQÜÊNCIA ACUMULADA	
04	00	0,0%	0,0%	
05	00	0,0%	0,0%	
06	00	0,0%	0,0%	
08	01	50,0%	50,0%	
12	00	0,0%	50,0%	
16	00	0,0%	50,0%	
20	00	0,0%	50,0%	
24	01	50,0%	100,0%	
TOTAL	02	100,0%	100,0%	

FONTE: Pesquisa direta

Na pesquisa observou se que o granuloma imaturo esteve mais presente nos primeiros momentos da infecção, mais da metade, 73,7% dos casos, presentes até oito semanas de evolução (tabela 07).

TABELA 07 - Relação entre granuloma imaturo e duração da lesão em semanas.

DURAÇÃO	FREQÜÊNCIA SIMPLES	FREQÜÊNCIA RELATIVA	FREQÜÊNCIA ACUMULADA	
4	11	57,9%	57,9%	
5	0	0,0%	57,9%	
6	0	0,0%	57,9%	
8	3	15,8%	73,7%	
12	2	10,5%	84,2%	
16	2	10,5%	94,7%	
20	1	5,3%	100,0%	
24	0	0,0%	100,0%	
TOTAL	19	100,0%	100,0%	

Nesta pesquisa foi observada a correlação entre a presença de parasitos e a presença de plasmócitos (tabela 08); porque o χ^2 calculado ($\chi^2=12,1$) é maior que o χ^2 tabelado ($\chi^2=3,841$), utilizando-se um grau de significância de 5% ($\alpha=0,05$) e um grau de liberdade.

TABELA 08 - Relação entre plasmócitos e parasitismo.

PLASMÓCITOS	PARASITOS		TOTAL
	PRESENÇA	AUSÊNCIA	
PRESENÇA	16	19	35
AUSÊNCIA	02	27	29
TOTAL	18	46	64

FONTE: Pesquisa direta

O presente estudo revela correlação entre maior intensidade de parasitismo com os momentos iniciais da infecção, isto é, até oito semanas de evolução (tabela 09); porque o χ^2 calculado ($\chi^2=26,2$) é maior que o χ^2 tabelado ($\chi^2=3,841$), utilizando-se um grau de significância de 5% ($\alpha=0,05$) e um grau de liberdade.

TABELA 09 - Correlação entre parasitismo e o tempo de evolução em semanas.

TEMPO DE EVOLUÇÃO	PARASITOS		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
≤ OITO SEMANAS	16	34	50
> OITO SEMANAS	02	12	14
TOTAL	18	46	64

FONTE: Pesquisa direta

O presente estudo mostra que a plasmocitose está relacionada predominantemente com os momentos iniciais do quadro infeccioso, isto é, até as primeiras oito semanas (tabela 10); porque o χ^2 calculado ($\chi^2=7,2$) é maior que o χ^2 tabelado ($\chi^2=3,841$), utilizando-se um grau de significância de 5% ($\alpha=0,05$) e um grau de liberdade.

TABELA 10 - Relação entre o tempo de evolução e o número de plasmócitos.

TEMPO DE EVOLUÇÃO	PLASMÓCITOS		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
≤ DE OITO SEMANAS	29	21	50
> DE OITO SEMANAS	06	08	14
TOTAL	35	29	64

FONTE: Pesquisa direta

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

6 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Há muito se tentam encontrar aspectos morfológicos padrões para inferências no diagnóstico histopatológico da LTA (ROCHA, 1945; MAGALHÃES e cols., 1986a; RIDLEY, 1989; BARRAL & BITTENCOURT, 1991). Certo é que não existe, apesar dos esforços científicos envidados, alteração morfológica padrão (*gold standard*), no diagnóstico histopatológico da LTA, exceto o encontro do parasito no tecido estudado (BARRAL & BITTENCOURT, 1991). Mesmo o histopatológico não se prestando, quase sempre, como elemento diagnóstico, quando utilizado de forma única na LTA, o estudo morfológico não deve ser descartado da prática clínica investigatória. Neste trabalho, de forma enfática, descrevemos as alterações morfológicas observadas, classificando-as:

1- EPIDÉRMICAS;

2-DÉRMICAS.

Trata-se de elaboração descritiva com algum elemento analítico, certamente expondo elementos para futuras atividades investigatórias, visando esclarecer as causas e importância dos achados. Três alterações epidérmicas destacaram-se reação pseudoepiteliomatosa, ceratose e exocitose (tabela 01, gráfico 02). A hiperplasia epidérmica de grau variado, quadro clássico pseudoepiteliomatoso (figura 20), foi observada em 49 dos 56 casos, mostrando tratar-se de importante elemento morfológico no presente estudo.

A exocitose (figura 21), mostrou a presença em 30 dos 56 casos de LTA estudados e a ceratose pôde ser observada em 38 dos 56 casos. Alguns autores reportam a inespecificidade das alterações epidérmicas e relacionam-nas com a infiltração inflamatória nos conjuntivos (MAGALHÃES e cols., 1986b). Acredita-se que o exsudato inflamatório, determinado pela presença de antígenos de leishmanias nos tecidos, seja o responsável pelas

reações observadas, contudo acreditamos que se trata de resposta específica, visto que estas alterações não são observadas em outras lesões de natureza parasitária, como a Hanseníase, que pelo contrário, exibe atrofia epidérmica em muitos casos, e a exocitose e ceratose não são quase observadas (LEVER, 1983).

A apoptose no epitélio escamoso de revestimento (figura 22) foi observada em quatro dos 52 casos, pela microscopia óptica de rotina. Em vista da baixa frequência, não nos empenhamos em confirmar o achado morfológico por marcadores específicos de morte. Parece que os eventos apoptóticos na LTA estão relacionados com o equilíbrio de subpopulações linfocitárias TCD4+ e TCD8+ envolvidos nos mecanismos que podem levar a cura da lesão ou manutenção da doença (BERTHO e cols., 2000).

Por fim, acredita-se que as alterações epidérmicas na LTA não são simples adornos reacionais da resposta inflamatória no conjuntivo, como deixa transparecer MAGALHÃES e cols., 1986b; ou sem importância e esquecida (BARRAL & BITTENCOURT, 1991). O cortejo de alterações dérmicas é bem mais rico e enseja alguma discussão. No derma onde a leishmania é em geral regurgitada durante o repasto flebotômico, célula identificadora e processadora de antígeno como o macrófago fagocita o parasito, após o qual se dirige para o linfonodo satélite apresentando os antígenos processados a células TCD4+ e TCD8+; estas iniciam a produção de citocinas que irão modular a resposta imunológica no foco da injúria. Células de Langhans, na epiderme, apresentam função semelhante ao macrófago, anteriormente descrito no tópico da imunopatologia (1.1.5).

Ainda no foco inicial da lesão, células NK destroem os parasitos e produzem interferon gama e/ou interleucina 12. A participação do complemento, nestes primeiros momentos é descrita no tópico da imunopatologia (1.1.5), servindo como opsonizador para o parasito ou ativando a resposta inflamatória exsudativa inespecífica, com leucócitos granulocíticos, quando não sofrendo inativação pela leishmania. Ademais, parece que o

mastócito, normalmente presente nos conjuntivos dérmicos, deve interferir na resposta imunologicamente mediada como denuncia Márcia Pereira de Oliveira (IOC, 2003) em trabalho intitulado: PAPEL DE MASTÓCITOS NA IMUNOPATOGENIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA. Acredita-se que os produtos de degranulação dos mastócitos estejam envolvidos na hiperplasia epidérmica e na efetivação da resposta do tipo Th2 de algumas doenças imunologicamente mediadas, como a LTA (AOKI e cols., 1999).

A importância do mastócito e eosinófilo na patogenia da Leishmaniose Tegumentar parece estar relacionada, também, com exacerbação da lesão e persistência do parasito, em infecções experimentais por *L. major* (WERSHIL e cols., 1994).

Pelo exposto verifica-se a complexidade dos elementos que compõem o ecossistema nos conjuntivos onde se desenvolve a lesão leishmaniótica, que poderá assumir um dos vários perfis clínicos, que variam da cura espontânea à lesão crônica ulcerada ou nodulações ricas em leishmanias na forma difusa, na dependência da resistência imunológica do hospedeiro, virulência, tipo de cepa, tipos celulares presentes nos momentos iniciais da infecção e padrão de citocina produzida. Resultando desta forma em diversos padrões morfológicos que ao longo dos últimos 50 anos, incitou a pesquisa no sentido de encontrar aspectos morfológicos padrões que tivessem correlação com a clínica e a imunopatologia da LTA (AZULAY, 1960; BRYCESSON, 1969; RIDLEY, 1980; MAGALHÃES, 1986 e BITTENCOURT & BARRAL, 1991).

Acredita-se que esta última classificação elaborada por BITTENCOURT e BARRAL, não é prolixa como as demais, é simples e foi utilizada por nós para classificar os casos estudados. A classificação considera as alterações de natureza essencialmente inflamatória observada no derma; considerando três tipos:

I-reação inflamatória inespecífica, com plasmócitos, linfócitos, sem células epitelióides e sem gigantócitos multinucleados;

II-exsudato infamatório misto com elementos epitelióides e/ou gigantócitos, e

III-granulomas bem formados com elementos epitelióides e gigantócitos multinucleados. Foi utilizada esta classificação para avaliar os casos, realizando pequena modificação, acrescentando ao grupo II, granuloma imaturo, isto é, uma estrutura formada particularmente por linfócitos, que assumiriam conformação granulomatosa. Dito isto, forma encontrados, ao explorar a tabela 02, dezenove casos com granulomas imaturos, portanto do grupo II, dois casos com granulomas maduros, portanto do grupo III. Os demais casos, por conseguinte, 43 casos, pertencem ao grupo I. Os mastócitos foram observados em cinquenta e nove casos (tabela 02).

A análise estatística mostrou correlação entre a presença de mastócitos e parasitismo na lesão, como observado na tabela 03, bem como a presença de mastócitos mais intensa nos primeiros momentos da infecção, isto é nas primeiras oito semanas, como demonstra a tabela 4. Tais aspectos nos levam a conjecturar a possibilidade do papel dos mastócitos como mantenedores do parasito na lesão e, quiçá, relacionado a uma resposta Th2, como frisa AOKI e cols. 1999.

A literatura comenta que a intensidade do parasitismo na lesão decresce com o tempo de evolução (MAGALHÃES e cols. 1986c). A compilação dos dados mostrou ser esta tendência verdadeira (tabela 10). Ademais, o parasitismo apresenta íntima correlação com a plasmocitose (tabela 09), que é mais intensa nos primeiros momentos do quadro infeccioso (tabela 11). Estes aspectos apresentam concordância com os dados observados na literatura (MAGALHÃES e cols. 1986c). Estes aspectos demonstram uma tendência de resposta imunológica de padrão Th2 nos eventos iniciais da infecção (até oito semanas). Os granulomas maduros, típicos de resposta imunológica do tipo Th1, foram observados a partir

de oito semanas. Por outro lado, os granulomas imaturos, *uma tentativa de resposta Th1*, (73,7%), foram detectados nas primeiras oito semanas.

Neste estudo, não houve a oportunidade de detectar se os granulomas imaturos e maduros estavam relacionados com resposta do tipo Th1, como frisa a literatura (AOKI e cols. 1999). Dentre os demais aspectos morfológicos merece destaque o achado de fibrose, encontrada em 56 casos. É possível que o fibroblasto tenha alguma participação na infecção leishmaniótica, não obstante sua correlação com LTA, não encontra consistentes dados na literatura. Os demais achados são resultados da resposta imunológica (MAGALHÃES, 1986b; RIDLEY, 1980).

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O padrão morfológico no material estudado é, amiúde, inespecífico, não se prestando como método único para diagnóstico de LTA na ausência de parasitos na lesão.

Os mastócitos participam dos eventos iniciais do processo infeccioso, mostrando correlação com o parasitismo, e o parasitismo com a plasmocitose, também observada, mais freqüentemente, nos momentos iniciais da infecção.

O granuloma maduro não é elemento habitual nos tecidos estudados, tendo sido observado nas lesões mais tardias. O granuloma imaturo é mais comum que o anterior (granuloma maduro), no entanto, também não exuberante em freqüência, tendo sido observado em cerca de quase dois terço de sua totalidade na fase inicial da infecção.

A fibrose foi um achado freqüente, contudo sem uma justificativa para sua observação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

RERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS. – **Imunologia Celular e Molecular**. 4ª edição, p. 431-432, Reivinter, Rio de Janeiro – 2003.

ALENCAR JE & SHERLOCK IA. – Fauna Flebotômica do Ceará. **Rev Fac Med Univ Fed Ceará**, 1(1), p. 10-26, 1961.

ALENCAR JE. – Leishmaniose Visceral no Brasil. - **Rev Fac Med Univ Fed Ceará**, 17/18, p. 129-148, 1977.

AOKI I, ITOH S, YOKOTA S, TANAKA I, ISHII N, OKUDA K, MINAMI M, KLINMAN DM. - Contribution of Mast Cells to the T Helper 2 Response Induced by Simultaneous Subcutaneous and Oral Immunization. **Immunology**, 98(4), p. 519, 1999.

AZULAY RD. – Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar. **Dermatol Iber Latin Amer**, 2, p. 7-15, 1960.

BASTOS NCB. – SESP FSESP: 1942 - **EVOLUÇÃO HISTÓRICA**-1991. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde 2ª edição, p. 15-27, 1995.

BELKAID Y, KAMHAWI S, MODI G, VALENZUELA J, NOBEN-TRAUTH N, ROWTON E, RIBEIRO J, SACKS DL. – Development of a Natural Model of Cutaneous Leishmaniasis: Powerful Effects of Vector Saliva Preexposure on the Long-term Outcome of *Leishmania major* Infection in the Mouse Ear Dermis. **J Exp Med**, 188(10), 1941-1943, 1998.

BELKAID Y, KARL FH, MENDEZ S, KAMHAWI S, UDEY MC, WYNN TA, SACKS D. - The Role of Interleukine (IL)-10 in the Persistence of *Leishmania major* in the Skin after Healing and Therapeutic Potential of anti-IL-10 Receptor Antibody for Sterile Cure. **J Exp Med**, 194(10), p.1497-1506, 2001.

BERTHO AL, SANTIAGO AM, COUTINHO SG, Da CRUZ. – Detection of Early Apoptosis and Cell Death in TCD4+ and CD8+ Cells from Lesions of Patients with Localized Cutaneous Leishmaniasis. **Brazil J Med Biol Res**, 33, p. 317-325, 2000.

BÍBLIA SAGRADA. - Sociedade Bíblica do Brasil. Brasília, 1969.

BITTENCOURT AL & FREITAS LAR. – Leishmaniose Tegumentar Difusa. Aspectos

Anatomopatológicos. **Med Cut**, 11, p. 265-270, 1983.

BITTENCOURT AL & BARRAL A. – Evaluation of The Histopathological Classifications of American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 86(1), p. 51-56, 1991.

BJUNE G, BARNETSON RST, RIDLEY D, KRONVAL G. – Lymphocyte Transformation Test in Leprosy. Correlation of the Response with inflammation of Lesions. **Clin Exper Immunol**, 25, p. 85-94, 1976.

BOGDAN C & ROLLINGHOFF M. – The Immune Response to Leishmania: Mechanisms of Parasite Control and Evasion. **Int J Parasitol**, 28, p.121-34, 1998.

BOMFIM G, NASCIMENTO C, COSTA J, CARVALHO EM, BARRAL-NETO M, BARRAL A. – Variation of Cytokine Patterns Related to Therapeutic Response in Diffuse Cutaneous Leishmaniasis. **Exp Parasitol**, 84(2), p. 188-94, 1996.

BRANDT E, WOERLY G, YOUNES AB, LOISEAU S, CAPRON M. – IL-4 Production By Human Polymorphonuclear Neutrophils. **J Leukoc Biol**, 68(1), p. 125-30, 2000.

BRAY RS & ALEXANDER J. - Leishmania and the Macrophage. In: PETERS W, KILLICK-KENDRICK R. The Leishmaniasis in Biology and Medicine. Orlando, Florida: Academic Press Inc. v I, cap. 4, p. 211-233, 1987. **Brazilian Journal of Genetics**, 20, p. 123-128, 1997.

BRIONES MRS, NELSON K, BEVERLY SM, AFFONSO HT, CAMARGO EP, FLOTTER-WINTER LM. – *Leishmania tarentolae* Taxonomic Relatedness Inferred from Phylogenetic Analysis of the Small Subunit Ribosomal RNA Gene. **Mol Biochem parasit**, 53, p. 121-128, 1992.

BRODSKYN C, BEVERLY SM, TITUS RG. – Virulent or Avirulent (dhfr-ts) Leishmania major Elicit predominantly a Type-1 Cytokine by Human Cells in vitro. **Clin Exp Immunol**, 119, p. 299-304, 2000.

CALDEIRA J. – Mauá Empresário do Império. 10ª reimpressão, Companhia das Letras, São Paulo, 1995.

CAMPOS JA. – Considerações sobre a Leishmaniose. Epidemiologia e Profilaxia no Estado de São Paulo. In: ANAIS DA I REUNIÃO ANUAL DOS DERMATOSIFILÓGRAFOS BRASILEIROS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA E SIFILOGRAFIA), Rio de Janeiro, p. 153-182, 1945.

CARNEIRO G. – HISTÓRIA DA DERMATOLOGIA BRASILEIRA, 1º edição, p. 41-46, Rio de Janeiro 2002.

CARVALHO EM, CORREIA FILHO D, BACELLAR O, LESSA H, ROCHA H. – A Characterization of the Immune Response in Subjects with Self Healing Cutaneous Leishmaniasis **Am J Trop Med Hyg**, 53, p. 273-7, 1995.

CARVALHO IS. – PALEONTOLOGIA. Interciência, Rio de Janeiro, 2000.

CASTÉS M & TAPIA FJ. – Immunopatologia de la Leishmaniasis Tegumentária Ammerica. **Acta Cient Venezol**, 49, p. 42-56, 1998.

CHAGAS C. – O Brasil sem Retoque: 1808-1964. A História Contada por Jornais e Jornalistas. Record, V. I, São Paulo, 2001.

CONNOR DH, CHANDLER FW, SCHWARTZ DA, MANZ HJ, LACK EE. Pathology of Infectious Diseases. Connecticut: Appleton & Lange, v. II, p. 1191-1204, 1997.

CONVIT J & VEGAS FK. – Disseminated Cutaneous Leishmaniasis. Inoculation to Laboratory Animals, Electron Microscopy and Fluorescent Antibodies Studies. **Arch Derm**, 91, p. 439-447, 1965.

CONVIT J, PINARD ME, RONDON AJ. – Diffuse Cutaneous Leishmaniasis: A Disease Due to an Immunological Defect of the Host. **Trans of Roy Soc of Trop Med and Hyg**, 66(4), p. 603-610, 1972.

COSTA JML, MARSDEN PD, LLANOS-CUENTAS EA, NETTO EM, CARVALHO EM, BARRAL A, ROSA AC, CUBA CC, MAGALHÃES AV, BARRETO AC. Disseminated Cutaneous Leishmaniasis in Field Clinic in Bahia, Brazil: A Report of Eight Cases. **J Trop Med Hyg**, 89, p319-23, 1986.

COSTA JML, VALE KC, FRANCA F, SALDANHA AC DA SILVA JO, LAGO EL, MARSEDEN PD MAGALHÃES AV SILVA CM, SERRA N. – Spontaneous Healing of

Leishmaniasis Caused by *Leishmania viannia braziliensis* in Cutaneous Lesions. **Ver Soc Bras Med Trop**, 23(4), p. 205-8, 1990.

COURA JR. – Disseminated American Cutaneous Leishmaniasis in Patient with AIDS. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 82, p 581-582, 1987.

COUTINHO SG, OLIVEIRA MP, DA-CRUZ AM, DE LUCA PM, MENDONÇA SCF, BERTHO AL, SOONG L, McMAHON-PRATT D. – T-Cell responsiveness of American Cutaneous Leishmaniasis Patients to Purified *Leishmania pifanoi* Amastigotes Antigens and *Leishmania braziliensis* Promastigotes Antigens: Immunologic Patterns Associated with Cure. **Exp Parasitol**, 84, p. 144-55, 1996.

COUTINHO SG. – Pathogenesis and Immunopathology of Leishmaniasis. **Mem Inst Oswaldo cruz**, 82, (1), p. 214-228, 1987.

CROAN D & ELLIS J. – Phylogenetic Relationships between *Leishmania*, *Viannia* and *Sauroleishmania* Inferred from Comparison of Variable Domain with the RNA Polymerase II Largest Subunit Gene. **Mol Biochem Parasit**, 79, p. 97-102, 1996.

CUNHA S, FREIRE M, EULALIO C, CRISTOVÃO J, NETTO E, JHONSON WD, REED JSG, BADARÓ R. Visceral Leishmaniasis in a New Ecological Niche Near a Major Metropolitan Área of Brazil. **Trans of Roy Soc of Trop Med and Hyg**, 89, p. 155-158, 1995.

CURSO DE ATUALIZAÇÃO EM LEISHMANIOSE, 03, 2003. Recife. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2003.

DING L, LINSLEY PS, HUANG LY, GERMAIN RN, SHEVACH EM. – IL-10 Inhibits Macrophage co stimulatory Activity by Selectively Inhibiting the Up-regulation of B7 Expression. **J Immunol**, 151(3), p. 1224-34, 1993.

ENCISO AJA, MARZOCHI MCA, SCHUBACH AO, NAVARRO MA, MARZOCHI KBF. – Surtos de Leishmanioses Tegumentares Durante o Ciclo da Borracha na Amazônia Brasileira: 1880-1910. Trabalho em curso realizado no Instituto Evandro Chagas – FioCruz (e-mail:alfredo@cpqhec.fiocruz.br), 2003.

FERNANDES AP, NELSON K, BEVERLEY SM. – Evolution of Nuclear Ribosomal RNAs in Kinetoplastid Protozoa: Perspective on the Age and Origins of Parasitism. **Proct Natl Acad Sci**, 90, p. 1608-1612, 1993.

GILLESPIE RD, MBOW ML, TITUS RG. – The Immunomodulatory Factors of Blood Feeding Arthropod Saliva. **Parasite Immunol**, 22(7), p. 319-31, 2000.

GRIMALDI GJr, TESH RB, McMAHON-PRAT D. – A Review of The Geographic Distribution of Leishmaniasis in the New World. **Am J Trop Med Hyg**, 41(6), p. 687-725, 1989.

GRIMALDI GJr & TESH R. – Leishmaniasis of the New World: Current Concepts and Implications for Future Research. **Clin Microbiol Rev**, 6(3), p. 230-250, 1993.

GUIMARÃES MC. – Antigenic Standardization for Mucocutaneous Leishmaniasis Immunofluorescence Test. **Rev Ins Med Trop São Paulo**, 16, p. 145-148, 1974.

GUIERREZ Y, SALINAS GH, PALMA G, VALDERRAMA LB, SANTRICH CV, SARAVIA NG. – Correlation Between Histopatology, Immune Response, Clinical Presentation, and Evolution in Leishmania Braziliensis Infection. **Ame J Trop Med Hyg**, 45(3), p. 281-289, 1991.

HARTY JT, TVINNEREIM AR, WHITE D. – CD8+ T Cell Effector Mechanisms in Resistance to Infection. **Annu Ver Immunol**, 18, p. 275-308, 2000.

HEINZEL FP, SADICK MD, HOLADAY BJ, COFFMAN RL, LOCKSLEY RM. – Reciprocal Expression of Interferon-gamma or IL-4 During the Resolution or Progression of Murine Leishmaniasis. Evidence for Expansion of Distinct Helper T Cell Subsets. **J Exp Med**, 169 p. 59-72, 1989.

HIRAN R, AGOSTINHO CGW, VIEIRA FAC, AQUINO RSL. – Sociedade Brasileira: Uma História através dos Movimentos Sociais. 3ª edição, Ed. Record, p. 199-200, Rio de Janeiro, 2000.

IBGE – Anuário do Censo Estatístico de 2000, 2000.

JACOBSON MD. – Programmed Cell Death in Animal Development. **Cell**, 88, p.347, 1997.

JERONIMO SMB, OLIVEIRA RM, PEARSON R. – An Urban Outbreak of Visceral Leishmaniasis in Natal, Brazil. **Trans Roy Soc Trop Med Hyg**, 88, p. 386-388, 1994.

JONES TC. – Epidemiology of American Cutaneous Leishmaniasis Due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. **J infectious Diseases**, 156(1), p. 73-83, 1987.

JOSÉ FF, da SILVA IM, ARAUJO MI, ALMEIDA RP, BACELLAR O, CARVALHO EM. Avaliação do Poder de Sensibilizante da Reação de Montenegro. **Rev Soc Med Trop**, 34(6), p. 537-542, 2001.

JOSEPH SB, MINER KT, CROFT M. – Augmentation of Naïve, Th1 and Th2 Effector CD4 responses by IL-6, IL-1 and TNF α . **Euro J Immunol**, 28, p. 277-289, 1998.

KANE MM & MORSE DM. – The role of IL-10 in Promoting Disease Progression in Leishmaniasis. **J Immunol**, 166(2), p. 1141-7, 2000.

KAWA H & SABROZA PC. 2002. Espacialização da Leishmaniose Tegumentar na cidade do Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**. 18(3), p. 853-865, 2002.

KEMP M, HEY AS, KURTZHALS JAL, CHRISTENSEN CBV, GAAFAR A, MUSTAFA MD, KORDOFANI AAY, ISMAIL A, KHARAZMI A, THEANDER TG. – Dichotomy of the Human T Cell Response to Leishmania Antigens. I. Th1-like Response to *leishmania major* Promastigotes Antigens in Individuals Recovered from Cutaneous Leishmaniasis. **Clin Exp Immunol**, 96, p. 410-15, 1994.

KERR JF. – Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide Ranging Implications in Tissue Kinetics. **Br J Cancer**, 26, p. 239, 1972.

LAINSON R & SHAW JJ. Ecology and Epidemiology: New World. In PETERS, W, KILLICK-KENDRICK, R. **The Leishmaniasis in Biology and Medicine**. Orlando, Florida: Academic Press Inc. v. I, cap. 7, p. 291-363, 1987.

LAINSON R. – The American Leishmaniasis: Some Observations on their Ecology and Epidemiology. **Trans of Roy Soc of Trop Med and Hyg**, 77, p. 569-596, 1983.

LAINSON R. & SHAW J.J. Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis in Latin

America. **Nature**. 273, p.595-600, 1978.

LEIBY DA, SCHREIBER RD, NACY CA. – IFN-gamma Produced in Vivo During the First two days is Critical for resolution of Murine *Leishmania major* Infections. **Microb pathog**, 14(6), p. 495-500, 1993.

LEVER WF. – HISTOPATHOLOGY OF THE SKIN. J B Lippincott Company, London, 6° edition, p.304-309, 1983.

LIEW FY, LI Y, MILLOT S. Tumor Necrosis Factor α Synergizes with IFN- γ in Mediating Killing of *Leishmania major* through the Induction of Nitric Oxide. **J Immunol**, 145(12), p. 4306-4310, 1990.

LOPEZ M. – Diagnosis of Leishmania using the polymerase Chain Reactions: A Simplified Procedure for Field Work. **Am J Trop Med Hyg**, 49(3), p. 348-356, 1993.

MAASHO K, SANCHEZ F, SCHURR E, HAILU A, AKUFFO H. – Indications of the protective Role of Natural Killer Cells in Human Cutaneous Leishmaniasis in an Area of Endemicity. **Infect Immunity**, 66(6), p. 2698-2704, 1998.

MAGALHÃES AV, CHIARINI LH, RAICK NA. - Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 24, p. 267-276, 1982.

MAGALHÃES AV, MORAES MAP, RAICK AN, LLANOS-CUENTAS A, COSTA JML, CUBA CC, MARSDEN PD. - Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis* 4. Classificação Histopatológica 1. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 28, p. 421-430, 1986a.

MAGALHÃES AV, MORAES MAP, RAICK AN, LLANOS-CUENTAS A, COSTA JML, CUBA CC, MARSDEN PD. - Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis* 1. Padrões Histopatológicos e Estudo Evolutivo das Lesões. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 28, p. 253-262, 1986b.

MAGALHÃES AV, MORAES MAP, RAICK AN, LLANOS-CUENTAS A, COSTA JML, CUBA CC, MARSDEN PD. - Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis* 3. Reação Celular nos Tecidos. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 28, p. 300-311, 1986c.

MAROVICH MA, MACDOWELL MA, THOMAS EK, NUTMAN TB. – IL-12p70 Production by *Leishmania major*-Harboring Human Dendritic Cells is a CD40/CD40 Ligand-Dependent Process. **J Immunol**, 164(11), p. 5858-65,2000.

MARSDEN PD & ZAMITH VA. Leishmaniose Tegumentar Americana (Leishmaniose Cutâneo-Mucosa). In: Doenças Infecciosas e Parasitárias. VERONESI R. p. 740-752, 7ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1983.

MARSDEN PD. – Mucosal Leishmaniasis (“Spundia” Escomel, 1911). **Trans of the Roy Soc of Trop Med and Hyg**, 80, p.859-876, 1986.

MAUEL J, CORRADIN SB, BUCHMULLER ROUILLER Y. – Nitrogen and Oxygen Metabolites and the Killing of *Leishmania* by Activated Murine Macrophages. **Res Immunol**, 142(7), p.7-80, 1991.

MAYRINK W, COSTA CA, MAGALHÃES PA, MELO MN, DIAS M, OLIVEIRA LIMA A, MICHALICK MS, WILLIAM P. – A field Trial of a Vaccine against American Dermal Leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 73, p.385-7, 1979.

MEDEIROS ACR, RODRIGUES SS, ROSELINO AMF. – Comparison of the Specificity and the Histopathological Detection of *Leishmania* for the Diagnosis of American Cutaneous Leishmaniasis. **Braz J Med Bio Res**, 35, p.421-424, 2002.

MELO MN, MAYRINK W, da COSTA CA, MAGALHÃES PA, DIAS M, WILLIAMS P, ARAUJO FG, COELHO MV, BATISTA SM. – Padronização do Antígeno de Montenegro. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 19(3), p. 161-164, 1977.

MENEZES R. - COISAS QUE O TEMPO LEVOU, Edições Demócrito Rocha, Fortaleza, 2000.

MICHALANY J. – Técnica Histológica em Anatomia Patológica. 3ª edição, Ed. Michalany, São Paulo, 1998. **J Clin Invest**, 72, p.1506-1510, 1983.

MURRAY HW, RUBIN BY, ROTHERMEL CD. – Killing of intracellular *Leishmania donovani* by Lymphokine-Stimulated Human Mononuclear Phagocytes Evidence That Interferon-gamma is activating Lymphokine. **J Clin Invest**, 72, p.1506-1510, 1983.

NETO L. – O poder e a peste – A Vida de Rodolfo Teófilo. Fundação Demócrito Rocha, Fortaleza, 1999.

NEVES DP, MELO AL, GENARO O, LINARDI PM. Parasitologia Humana. São Paulo. Atheneu, cap 06, 07, 08, 39, p. 34-382, 1997.

NEVES NT. – CARIRI: VISÃO HISTÓRICA, CULTURAL E ECONÔMICA. Edições IPESC-URCA, Juazeiro do Norte, 1997.

NOBEN-TRAUTH N, HU-LI J, PAUL WE. –Conventional Naïve CD4+ T-cells provide an Initial Source of IL-4 during Th2 Differentiation. **J Immunol**, 165(7), p 3620-5, 2000.

NOBRE MSS. – HISTÓRIA DA MEDICINA NO CEARÁ – PERÍODO COLONIAL. Imprensa Oficial do Estado do Ceará (IOCE), fortaleza, 1978.

OLIVEIRA LIMA JW. – Domestic Transmission of Cutaneous Leishmaniasis in Brazil. Boston 1995. Doctoral Thesis – Havard School of Public Health, 1995.

OLIVEIRA MP. – Papel de Mastócitos na imunopatologia da Leishmaniose Tegumentar Americana. IOC. PESQUISA EM CURSO, ACOMPANHADA PELA VPDIC, ATRAVÉS DA ASPLAN E DIRAQ, 2003.

ORSINI O. – Aspectos Epidemiológicos e Clínicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado de Minas Gerais. In: ANAIS DA I REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA E SIFILOGRAFIA), Rio de janeiro, p. 11-26, 1945.

PASSOS VMA, BARRETO SM, ROMANHA AJ, KRETTLI AU, VOLPINI AC, GONTIJO CMF, FALCÃO AL, LIMA-COSTA MFF. – Leishmaniose Tegumentar na Região Metropolitana de Belo Horizonte: Aspectos Clínicos, Laboratoriais, Terapêuticos e Evolutivos (1985-1995). **Rev Soc Bra Med trop**, 34(1), p. 5-12, 2001.

PEARSON RD & SOUSA AQ. - Leishmania species: Visceral (Kala-azar), Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis. In: MANDEL, DOUGLAS, BENETT. Principles and Practice of Infectious Disease. 4 edição. v. II, cap. 254, p-2428-2441, 1995.

PESSOA SB & BARRETO MP. – Sobre a Localização dos Parasitos nos Tecidos e a Intensidade do Parasitismo na Leishmaniose Tegumentar Americana. In: ANAIS DA I REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA E SIFIOLOGRAFIA), Rio de Janeiro, p. 123-136, 1945.

PESSOA SB & MARTINS AV. - Pessoa Parasitologia Médica. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 10ª edição, 1978.

PIEDRAFITA D, PROUDFOOT L, NIKOLAEV AV, XU D, SANDS W, FENG GJ, THOMAS E, BREWER J, FERGUSON MA, ALEXANDER J, LIEW FY. – Regulation of Macrophage IL-12 synthesis by *Leishmania* Phosphoglycans. **Eur J Immunol**, 29(1), p. 235-44, 1999.

POMPEU ML, FREITAS LAR SANTOS MLV, KHOURI M, BARRAL-NETTO. – Granulocytes in the Inflammatory Process of BAL/c Mice Infected by *Leishmania amazonensis*. A quantitative Approach. **Acta Tropica**, 48, p. 185-193, 1991.

POMPEU ML. – Avaliação da Resposta Imunitária Linfocitária Inicial na Leishmaniose Humana. Salvador, 2002, 112p. Tese (doutorado). Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Fundação Gonçalo Muniz, 2002.

PROPHET EB, MILLS B, ARRINGTON JB, SOBIN LH. – Laboratory Methods in Histotechnology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1994.

QUEIROZ RG, VASCONCELOS IAB, VASCONCELOS AW, PESSOA FAC, SOUSA RN, DAVID JR. - Cutaneous Leishmaniasis in Ceara State in Northeastern Brazil Incrimination of *Lutzomyia whitmani* (Diptera: Psychodidae) as vector of *L. braziliensis* in baturite Municipality. **Am J Trop Med Hyg.** 50(6), p. 693-698, 1994.

RABELLO FE, PORTUGAL H, SERRA O, ROCHA GL. – Leishmaniose Tegumentar: Formas Clínicas, Alergia Específica, Estrutura Histológica e Número de Germes. In: ANAIS DA I REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA E SIFIOLOGRAFIA), Rio de Janeiro, p. 37-71, 1945.

RASO P & GENARO O. - Leishmaniose Tegumentar Americana. In: BOGLIOLO, Patologia das Doenças Tropicais no Brasil. 6ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan,

p. 1207 –1214, 2000.

RIBEIRO D. – Aos Troncos e Barrancos como o Brasil Deu no que Deu. Guanabara, 2º edição, Rio de Janeiro, 1986.

RIBEIRO JM. – Blood-feeding Arthropods: Live Syringes or Invertebrate Pharmacologists? **Infect Agents Dis**, 4(3), p. 143-52, 1995.

RIDLEY DS, MAGALHÃES AV, MARSDEN PD. – Histological Analysis and The Pathogenesis of Mucocutaneous Leishmaniasis. **J Pathol**, 159, p. 293-299, 1989.

RIDLEY DS, MARSDEN PD, CUBA CC, BARRETO ACA. – Histological Classification of Mucocutaneous Leishmaniasis in Brazil and its Clinical Evaluation. **Trans R Soc trop Med Hyg**, 74, p. 508-514, 1980.

ROCHA PN, ALMEIDA RP, BACELLAR O, RIBEIRO-DE-JESUS A, CORREIA FILHO A, CRUZ FILHO A, BARRAL A, COFFMAN RL, MARCELO EM. Down Regulation of Th1 Type of response in Early Human American Leishmaniasis. **J Infect Dis**, 180, p. 1731-4, 1999.

SAMPAIO RN & DE PAULA CDR. – Leishmaniose Tegumentar Americana no Distrito Federal. **Rev Soc Bra Med trop**, 32(5), p 523-528, 1999.

SCHARTON-KERSTEN T, SCOTT P. – The Role of the Innate Immune Response in Th1 Cell Development Following *Leishmania major* infection. **J Leukoc Biol**, 57, p. 515-22, 1995.

SCOTT P, NATOVITZ P, COFFMAN RL, PEARCE E, SHER A. – Immunoregulation of Cutaneous Leishmaniasis. T Cell Lines that Transfer Protective Immunity or Exacerbation belong to Different T Helper Subsets and respond to Distinct Parasite Antigens. **J Exp Med**, 168(5), p.1675-84, 1988.

SCOTT P, PEARCE E, CHEEVER AW, COFFMAN RL, SHER A. - Role of Cytokines and CD4+ T-cell Subsets in the Regulation of Parasite Immunity and Disease. **Immunol Rev**, 112, p. 161-82, 1989.

SHAW, J. - Ecological and Evolutionary Pressures on Leishmanial Parasites. **Brazilian**

Journal of Genetics, 20, p. 123-128, 1997.

SILVA CGLS. A Respeito da Doença de Dorfman no Cariri. In: VII OUTUBRO MÉDICO. **Anais do VII Outubro Médico**, Fortaleza, 10, p.50, 1991.

SILVA CGLS. A Respeito dos Linfomas no Cariri: Estudo Retrospectivo Inicial. In: VII OUTUBRO MÉDICO. **Anais do VII Outubro Médico**, Fortaleza, 10, p.52, 1991.

SILVA CGLS. Cromomicose: A respeito de um Caso no Cariri. In: VII OUTUBRO MÉDICO. **Anais do VII Outubro Médico**, Fortaleza, 10, p.51, 1991.

SILVA CGLS. Doenças Inflamatórias Crônicas Granulomatosas no Cariri. In: VII OUTUBRO MÉDICO. **Anais do VII Outubro Médico**, Fortaleza, 10, p.54, 1991.

SILVA DB. – Leishmaniose Anérgica Hansenóide. **Ana Bras Dermatol**, 57(3), p. 147-50, 1982.

SILVA F. Forma Raríssima de Leishmaniose Tegumentar: Leishmaniose Dérmica Não Ulcerada em Nódulos e Extensas Placas Infiltradas e Hiperpigmentadas. In: ANAIS DA I REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA E SIFILOGRAFIA), Rio de janeiro, p. 97-103, 1945.

SILVA JR & PERYASSÚ D. Leishmaniose autóctone com 26 anos de duração e ainda em atividade. In: ANAIS DA I REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA E SIFILOGRAFIA), Rio de janeiro, p. 95-7, 1945.

SOUSA AQ, PARISE ME, POMPEU MML, COELHO JMF, VASCONCELOS IAB, LIMA JWO, OLIVEIRA EG, VASCONCELOS AW, DAVID JR, MAGUIRE JH. – Bubonic Leishmaniasis: A commom manifestation of *Leishmania (V.) braziliensis* Infection in Ceará, Brazil. **The Am Trop Med and Hyg**, 53(4), p.380-385, 1995.

SOUSA OR. – HISTÓRIA GERAL. Ática, São Paulo, p. 236-255, 1977.

STUDART G. – DICCIONARIO BIO-BLIOGRAPHICO CEARENSE. Edições UFC, V I,

II e III, Fortaleza, 1980.

SUTTERWALA FS & MOSSER DM. – The Taming of IL-12: Suppressing the production of proinflammatory Cytokines. **J Leukoc Biol.**, 65, p. 543-51, 1999.

TAKAYAMA K, YOKOZEKI H, GHOREISHI M, SATHO T, KATAYAMA I, UMEDA T, NISHIKA K. – IL-4 Inhibits The migration of Human Langerhans Cells through the Down Regulation of TNF Receptor II Expression. **J Invest Dermatol**, 113(4), p. 541-6, 1999.

TAVARES LMSA & TAVARES ED. - Incidência, Distribuição Geográfica e Aspectos Ambientais das Áreas Endêmicas da Leishmaniose Visceral em Sergipe. **Informe Epidemiológico do SUS**, 8(1), p. 47-52, 1999.

VASCONCELOS IAB. - Epidemiologie de La Leishmaniose Cutanne dans um Foyer de L'etat du Cera (Bresil). Definition dès Parasites impliqués.These de Doctorat de L'Universite Paris XII, 1996.

VASCONCELOS IAB, VASCONCELOS AW, LOPES UG, SANTOS JR ANM, ABREU RMR, LIMA JWO, ALENCAR JE. – Reservoir Host of *L. b. braziliensis* in a Peculiar and Coastal-Sited Focus of Cutaneous Leishmaniasis in Ceará State. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 82, p. 200- 210, 1987.

WALTON BC. – American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis Clinical Aspects and Control. In: Peters W, Killick-Kendrick 5°. Academic, London, p. 637. The Leishmaniasis in Biology and Medicine. Vol 2, 1987.

WANKER NCF, BIRKENHAUER MC, MACIEIRA JMP, SILVA FC, PEREZ M. Leishmaniose Tegumentar – Estudo Retrospectivo de 65 casos. **Ana Bras Dermatol.** 6(2), p. 49-51, 1991.

WARBURG A & SCHLEIN Y. - The Effect of Post-Blood meal Nutrition of *Phlebotomus papatasi* on the transmission of *Leishmania major*. **Am J Trop Med Hyg**, 35 (5), p. 926-30, 1986.

WEIGLE K & SARAIVA NG. - Natural History, Clinical Evolution, and the Host-Parasite Interaction in new World Cutaneous Leishmaniasis. **Clin Dermatol**, 14, p. 433-450, 1996.

WEIGLE KA, SANTRICH C, MARTINEZ F, VALDERRAMA L, SARAIVA NG. – Epidemiology of Cutaneous Leishmaniasis in Colombia: A longitudinal Study of Natural History, Prevalence and Incidence of Infection and Clinical Manifestation. **J Infect Dis**, 168, p. 699-708, 1993.

WEIGLE KA, VALDERRAMA L, ARIAS AL, SANTRICH C, SARAIVA NG. – Leishmanin Skin Test Standardization and Evaluation of Safety, Dose, Storage, Longevity of Reaction and Sensitization. **Am j Trop Med Hyg**, 44(3), p.260-271, 1991.

WERSHIL BK, THEODOS CM, GALLI SJ, TITUS RG: Mast Cells Augment Lesion Size and Persistence During *Leishmania major* Infection in the Mouse. **J Immunol**, 152, p.4563-4571, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – Infectious Disease. Leishmaniasis. www.who.int/emc/disease/leish/leisdis1.html, capturado em 12 de dezembro de 2000.

ANEXOS

ANEXO 1 - Protocolo de coleta de dados.**FICHA EPIDEMIOLÓGICA DE PESQUISA****ÚLCERAS LEISHMANIÓTICAS****1- IDENTIFICAÇÃO**

IDADE: _____ SEXO: _____ COR: _____ PROFISSÃO: _____

MUNICÍPIO: _____ ZONA: _____ TIPO DE CASO: _____

N.º FAMILIARES SADIOS E DOENTES: _____ GRAU DE INSTRUÇÃO: _____

1º LEISHMANIOSE: _____ ENDEREÇO/TELEFONE: _____

2- EPIDEMIOLOGIA GEOGRÁFICA

ANIMAIS NO DOMICÍLIO: _____

ANIMAIS NO PERI-DOMICÍLIO: _____

MATA PRÓXIMA À RESIDÊNCIA: _____ IDENTIFICAÇÃO DO FLEBÓTOMO: _____

3- EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

TEMPO DE EVOLUÇÃO: _____ N.º DE LESÕES: _____ LOCALIZAÇÃO: _____

ASPECTO: _____ DOENÇAS ASSOCIADAS: _____

CONFUNDIDA COM OUTRA PATOLOGIA: _____

TRATAMENTO: _____ DURAÇÃO: _____

4- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

CLÍNICO: _____ MONTENEGRO: _____ SOROLOGIA: _____ HISTOPATOLÓGICO: _____

5- HISTOPATOLOGIA**EPIDERME**

NORMAL
 PSEUSOEPITELIOMATOSA
 ATRÓFICA
 ULCERADA
 APOPTOSE
 EXOCITOSE
 CERATOSE
 NÃO VISUALIZADA

DERMA

FIBROSE
 VASCULITE
 NECROSE FIBRINÓIDE
 GRANULOMA
 MASTÓCITOS
 EOSINÓFILOS
 PARASITOS
 GRANULOMA
 TIPO DE EXSUDATO

ANEXO 2 - Requisição de exame do laboratório APACIC

ENTR REGA: 15/11

PATOLÓGICA
- APACIC -

Análises Patológica e Citológica Caririense

C G C 12.478.434/0001-80

RUA PADRE CICERO, 576 - 1º. ANDAR - CENTRO - TELEFAX: (085) 511-0783
CEP 63010-020 - JUAZEIRO DO NORTE - CEARÁ

Patologista: CLÁUDIO GLEIDISTON LIMA DA SILVA
CREMEC 4418

16.11

REQUISIÇÃO DE EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

REG.: 6145/94

Nome: [REDACTED] Telefone: [REDACTED]

Idade 55a Sexo F.

Naturalidade: [REDACTED] Estado Civil

Cor: Profissão: Proced.: [REDACTED]

Natureza da lesão: Sede Pele.

Tratamento prévio Sim () Não ()

Tempo de Moléstia Dia do Ciclo Menst.

Informes Clínicos

Diagnóstico Clínico

Retirada em 14/11/94

Entrada no serviço de patologia 14/11/94

OBS.: O Material deverá estar em imerso em Formol a 10% ou na sua ausência álcool Etilítico Absoluto

ANEXO 3 - Prontuário do ambulatório de LTA da FMJ - NMTC.

FMJ
FACULDADE DE MEDICINA DE JUAZEIRO DO NORTE

FICHA INDIVIDUAL DE IDENTIFICAÇÃO Nº DO CASO: 15.

NOME: Aneliano Pedro dos Santos IDADE: 58 anos.
 DATA DE NASCIMENTO: 15/05/1944 SEXO: Mas. COR: Pardo.
 OCUPAÇÃO HABITUAL: Agricultor. → agricultor - sítio açucareiro → J. donable.
 RESIDÊNCIA: Rua Rur Barbosa, 961.
 MUNICÍPIO: J. do Norte URBANO/RURAL: URBANA.
 GRAU DE INSTRUÇÃO: Pracário.

DADOS COMPLEMENTARES DE IDENTIFICAÇÃO

TEMPO DE RESIDÊNCIA ATUAL: 4 anos TELEFONE: 511.9508. (casa - 1235)
 MORADIA PRÓXIMA A MATA: Setor açucareiro sítio.
 ORIGEM DO CASO: AUTÓCTONE IMPORTADO IGNORADO
 TIPO DE ENTRADA: CASO NOVO RETORNO RECIDIVA
 POSSUI ANIMAIS DOMÉSTICOS: SIM NÃO QUAL: poisur = cas. porco, galinha.
 ANIMAIS SILVESTRES NO PERI-DOMICÍLIO: SIM NÃO QUAIS:
Casaço, pass., as. pss.
 CASOS SEMELHANTES NA FAMÍLIA: SIM NÃO QUANTOS: _____
 NÚMERO DE MORADORES NA FAMÍLIA: 04.

PROTOCOLO CLÍNICO

INÍCIO DA DOENÇA: 4 meses.
 PORTADOR DE ALGUMA DOENÇA CONHECIDA: Não.
 TEMPERATURA: 37°C PULSO: 60. FREQ. RESPIRAT.: 17. P.A.: 120x80mm
 LOCALIZAÇÃO DA LESÃO: _____
 NÚMERO DE LESÕES: 05 LINFADENOPATIA: SIM NÃO
 ASPECTO DA LESÃO: ÚLCERA NÓDULO VEGETAÇÃO OUTRO
 ASPECTO QUAL? Faríngea, Coxas E. pernas E.

Copias em LTA - Insuficiência vascular periférica + úlceras LTA.