

## ESTUDO EVOLUTIVO DA LEISHMANIOSE MUCOSA (7 A 17 ANOS DE SEGUIMENTO) CAUSADA POR *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS* EM TRÊS BRAÇOS, BAHIA

Maria Regina Fernandes de Oliveira, Vanize de Oliveira Macêdo, Edgar Marcelino de Carvalho, Aldina Barral, Jaqueline Guerreiro Marotti, Achilêa Bittencourt, Maria Virgínia Avelar de Abreu, Maria de La Glória Orge Orge, Hélio de Andrade Lessa e Philip Davis Marsden

No período de agosto a dezembro de 1993 realizou-se um levantamento de 77 pacientes da casuística de leishmaniose mucosa do programa de Três Braços, registrada no período de 1976 a 1986. Encontrou-se 65 pacientes vivos e 12 falecidos. Os primeiros foram submetidos a exame clínico geral e otorrinolaringológico e à pesquisa de anticorpos por imunofluorescência indireta. Os pacientes com lesões ativas foram submetidos à biópsia da mucosa nasal para isolar o parasita em meio de cultura NNN a partir da inoculação direta do material ou das lesões desenvolvidas no hamster e para estudo histopatológico. Todos os isolados foram caracterizados como *Leishmania (Viannia) braziliensis* utilizando anticorpos monoclonais. Cinqüenta e seis (86%) pacientes estavam curados e nove (13%) encontravam-se com lesões ativas. Entre os pacientes falecidos, cinco (41%) estavam curados no momento do óbito. O programa teve 79% de pacientes curados ao longo de 17 anos. O tempo médio de seguimento clínico foi de 10 anos (7-17 anos). A doença como causa-mortis foi sugerida em 3 casos.

*Palavras-chaves:* Leishmaniose mucosa. *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Evolução clínica. Três Braços, Bahia.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) encontra-se entre as principais endemias existentes em nosso país, tendo incidência crescente variando de 3,70/100.000 habitantes em 1980 para 14,91/100.000 habitantes em 1991<sup>18</sup>.

A leishmaniose mucosa (LM) tem sido descrita principalmente associada ao subgênero (*Viannia*) e *Leishmania (Viannia) braziliensis (L(V)b)* é o agente etiológico mais importante<sup>7, 13</sup>. No Brasil, no litoral sul do Estado da Bahia, nas localidades de Três Braços e Corte de Pedra, há áreas endêmicas

de ocorrência quase exclusiva de *L(V)b*<sup>21</sup>. Levantamentos realizados em Corte de Pedra evidenciaram que um surto epidêmico de LTA ocorreu nesta localidade em 1984, com incidência de 83/1.000 habitantes, declinando marcadamente nos dois anos subseqüentes<sup>5</sup>. Nas duas localidades (dez fazendas em Três Braços e cinco em Corte de Pedra) foram realizados estudos longitudinais por cinco anos mostrando a ocorrência de metástases mucosas em menos de 5% dos casos, sendo que 46% desses pacientes desenvolveram a doença mucosa dentro de dois anos após a leishmaniose cutânea (LC). Em 90% dos pacientes evidenciou-se a cicatriz da LC<sup>13</sup>. O objetivo deste trabalho foi estudar o comportamento clínico-evolutivo da LM através de reavaliação da casuística de Três Braços registrada no período de 1976 a 1986.

### MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo das fichas de registro dos pacientes, avaliando-se dados de identificação, clínica, diagnóstico, terapêutica e evolução. Foi realizado exame físico geral com ênfase no tegumento e exame

Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição, Universidade de Brasília, DF Laboratório de Imunologia, Departamento de Patologia e Medicina legal e Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

Apoio financeiro do Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição/UnB e da "Cornell University" e o apoio do Ministério da Saúde através da Fundação Nacional de Saúde.

Endereço para correspondência: Dra. Maria Regina F. de Oliveira. Tv. Pe. Eutíquio 1908, 66033-000 Belém, PA.

Recebido para publicação em 10/10/94.

otorrinolaringológico através de rinoscopia anterior e posterior, laringoscopia indireta e otoscopia. Realizou-se inquérito com a família dos pacientes falecidos. Para a classificação clínica foram obedecidas as seguintes definições:

Lesão ativa: superfície mucosa apresentando qualquer um dos seguintes achados: hiperemia, edema, ulceração, lesão granulosa ou vegetante. Cura: remissão das lesões por um período mínimo de um ano, sob acompanhamento médico. Recidiva pós-cura: reativação das lesões após um período de cura clínica. Doença persistente: ausência de cura clínica, apesar de tratamento específico adequado.

Os pacientes que mostraram sinais de lesão ativa foram submetidos à biópsia das lesões para realização de cultura direta, inoculação em hamster e estudo histopatológico. O material obtido foi semeado em NNN. Os hamsters (*Mesocricetus auratus*) foram inoculados nas patas traseiras e focinho e quando desenvolveram a lesão, procedeu-se a aspiração com agulha e biópsia para realização de esfregaço e cultivo em NNN. A identificação taxonômica foi realizada através de anticorpos monoclonais.

Realizou-se intradermoreação de Montenegro (IDRM) nos pacientes com reação prévia negativa e naqueles que ainda não a tinham realizado. Foi inoculado 0,1ml de suspensão de antígeno contendo  $5 \times 10^6$  promastigotas/ml de *Leishmania Leishmania amazonensis*, cepa MHOM/BR/87/BA125. A leitura foi feita dentro de 48-72 horas considerando positivas as que apresentaram diâmetro de endureção igual ou maior a 5mm. A imunofluorescência indireta (IFI) utilizou como antígeno promastigotas de *Leishmania Leishmania donovani*.

Cinco pacientes que apresentavam lesões ativas receberam tratamento com Glucantime® de um único lote do Ministério da Saúde (nº 9206L-004/MS-0044.0071), mantido a 4°C, protegido da luz e submetido a medições periódicas de pH e osmolaridade para avaliar a sua estabilidade. Três pacientes receberam esquemas alternativos com aminosidina e pentamidina.

Para a análise de dados foi criado um banco no programa EPI info, versão 5,01, utilizando-se qui-quadrado e teste exato de

Fischer com um nível de significância igual ou menor a 0,05.

## RESULTADOS

Durante o período de 1976 a 1986 foram registrados 113 pacientes portadores de LM. Desses, 77 (68,1%) foram estudados no período de agosto a dezembro de 1993, sendo reavaliados, clínica e laboratorialmente, 65 pacientes e realizado um inquérito com a família de 12 pacientes falecidos. O tempo médio de acompanhamento foi de 10,34 anos (desvio-padrão = 2,99). Sessenta (77,9%) pacientes eram do sexo masculino e 17 (22,1%) do sexo feminino; 11 (14,3%) pacientes eram negros, 50 (64,9%) pardos e 16 (20,8%) brancos. Sessenta (77,9%) eram lavradores e 17 (22,1%) tinham outras ocupações.

No momento do diagnóstico da LM havia evidência de lesão cutânea em 67 (87%) pacientes, sendo que 10 desenvolveram a doença mucosa simultaneamente à cutânea. Os demais apresentaram cicatrizes sugestivas de LC. Trinta e oito (56,7%) pacientes desenvolveram a doença cutânea primária até os 20 anos de idade (média = 24,46 anos, desvio-padrão = 17,32). Houve apenas seis pacientes com idades abaixo de cinco anos. Trinta (44,8%) pacientes apresentaram lesão cutânea única e 37 (55,2%), lesões múltiplas. Três pacientes apresentaram mais de 20 lesões. Trinta e quatro (50,7%) tiveram lesões localizadas na região infradiafragmática, sendo os membros inferiores os mais atingidos (46,3% dos casos); em 18 (26,9%) as lesões localizaram-se em posições supradiafragmáticas e 15 (22,4%) apresentaram lesões tanto supra quanto infradiafragmáticas.

A terapêutica para a LC foi avaliada nos pacientes que tiveram esta forma prévia à LM. Dezesesseis (28,1%) receberam um esquema completo considerando a dose total recebida. O Glucantime® foi a droga mais utilizada, (65,6%).

Quarenta e seis (68,7%) pacientes desenvolveram a LM em um intervalo de até cinco anos após a LC, achado estatisticamente significativo quando comparado com a frequência nos outros intervalos de tempo ( $\chi^2 = 102,9$  p < 0.005). Trinta evoluíram nos dois primeiros anos (incluindo os 10 pacientes que

cursaram com lesões concomitantes), número significativamente maior ( $\chi^2 = 4,26$   $p < 0,05$ ), quando comparado aos 16 que evoluíram entre dois e cinco anos.

Quarenta e dois (54,6%) pacientes, apresentaram a LM nas três primeiras décadas de vida (média = 30,09 anos, desvio padrão = 16,84, intervalo de 4 a 68 anos). Um apresentou a doença em idade abaixo dos cinco anos.

Observou-se lesão única na mucosa em 41 (53,2%) pacientes e múltipla em 36 (46,8%). A disseminação para a mucosa por contiguidade foi considerada em cinco (6,5%) pacientes que apresentavam lesões concomitantes na face e mucosa nasal. Nos demais, considerou-se a possibilidade de disseminação linfática e/ou hematogênica a partir de lesões distantes. A mucosa nasal foi acometida em 74 (96,1%). Foram, secundariamente, envolvidas as mucosas do faringe, boca, laringe e ouvidos, nesta ordem. No faringe, o comprometimento fez-se ao nível da parede de orofaringe, rinofaringe e, secundariamente, amígdalas e pilares amigdalianos. Na boca, estiveram envolvidos principalmente o palato duro e, secundariamente, úvula, palato mole e lábios. No nariz, o septo nasal foi o local mais atingido, não estando afetado em três pacientes (dois com lesão em asas do nariz e um com lesão única na columela). A perfuração do septo foi encontrada em 38 (53,5%) dos 71 pacientes com lesão septal. O ouvido médio foi acometido em dois pacientes, na forma de retração e espessamento do tímpano, tendo um deles apresentado lesão na trompa de Eustáquio, evoluindo com otite média serosa bilateralmente e com alterações da função auditiva. Estes dois pacientes tiveram doença prolongada e lesões múltiplas no nariz, faringe, laringe e boca. As lesões múltiplas, principalmente, com acometimento de laringe e/ou com mutilação grave em nariz, constituíram os casos mais graves da doença. A lesão nasal com perfuração para a pele foi observada em um paciente.

O tempo médio de uso de terapêutica para a LM foi de 13,8 meses (desvio = padrão 16,8) com intervalos entre cada curso de medicamento amplamente variados. Seis pacientes não realizaram terapêutica, quatro encontravam-se com lesões inativas no momento da entrada no programa LTB por

evolução espontânea para a cura e dois não retornaram para seguimento. A resposta terapêutica aparece com detalhe na Tabela 1. Cinquenta e um (73,9%) pacientes foram tratados com Glucantime®, sete (10,1%) iniciaram o tratamento com nifurtimox e, devido aos resultados insatisfatórios, subseqüentemente, utilizaram Glucantime®. Um (1,4%) paciente fez uso de alopurinol e 10 (14,4%) fizeram uso de várias drogas alternativas em virtude de falta de resposta inicial com o antimonial padrão; desses, seis curaram com anfotericina B, um com Pentostam® e um com nifurtimox (este último após ter feito um curso de anfotericina B). Outro paciente curou com Pentostam®, porém, recidivou seis anos depois, estando com lesão ativa até o momento do estudo, apesar de ter sido tratado com Glucantime®, anfotericina B, pentamidina e aminosidine. Um paciente usou múltiplos esquemas: nifurtimox, anfotericina B, Pentostam®, alopurinol, pentamidina e aminosidine sem cura até o momento do estudo.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes em relação ao esquema terapêutico para a lesão mucosa e a evolução da doença.

Esquema terapêutico	Cura		Recidiva		Atividade permanente		Total
	nº	%	nº	%	nº	%	
Completo	43	70,5	7	70,0	4	80,0	54
Incompleto	13	21,3	2	20,0	0	0,0	15
Não realizado	3	4,5	1	10,0	1	20,0	5
Desconhecido	2	3,7	0	0,0	0	0,0	2
Total	61	100,0	10	100,0	5	100,0	76

Atualmente, dos 65 pacientes reavaliados, 56 (86,2%) encontram-se curados; seis (9,2%) encontram-se com lesões ativas por recidiva após período de cura clínica variável e três (4,6%) foram classificados como portadores de doença persistentemente ativa. Entre estes, um paciente não fez qualquer terapêutica específica, devido ao não retorno para o seguimento. Um dos pacientes que recidivou estava curado na admissão por provável cura espontânea. Desta forma, observamos nove (13,8%) pacientes com lesões ativas. Do estudo dos 12 pacientes falecidos pode-se inferir que cinco (41,7%) estavam curados no momento do óbito; quatro (33,3%) curaram mas recidivaram posteriormente em períodos variáveis, sendo que apenas um destes, encontrava-se novamente curado no momento do óbito; dois (16,7%) tiveram lesão persistentemente ativa e um apresentou evolução desconhecida.

O tempo transcorrido entre o diagnóstico e a cura clínica foi de seis meses em 26 (40,6%) pacientes e o mesmo número curou no intervalo entre seis meses e dois anos, perfazendo um índice de cura de 81,3% nos dois primeiros anos de acompanhamento. O tempo médio entre o diagnóstico e a cura clínica foi de 12,8 meses (desvio-padrão = 12,92). Nos 10 pacientes que recidivaram após cura clínica, o tempo médio entre a cura e recidiva foi de 4,7 anos (desvio-padrão = 2,0).

Correlacionando-se a evolução dos pacientes e a resposta ao esquema terapêutico para a lesão mucosa não foram observadas diferenças significativas (Teste exato de Fisher,  $p = 0,42$ ) (Tabela 1).

Observou-se que dos 51 pacientes que usaram exclusivamente Glucantime®, 42 (82,3%) curaram, seis (11,7%) curaram e recidivaram posteriormente e três (5,9%) não obtiveram cura. Entre os 10 que não responderam ao Glucantime®, oito curaram com drogas alternativas (já citado), um curou com Pentostam® e recidivou posteriormente, mantendo-se até o momento com lesão ativa e rebelde a múltiplos esquemas. Glucantime® isoladamente teve uma eficácia de 52,3% nos primeiros seis meses de tratamento e de 92,8% nos primeiros dois anos.

Entre os nove pacientes que no momento encontram-se com lesões ativas, seis têm sido acompanhados por mais de 10 anos e três por oito anos. Quanto à classificação da lesão mucosa, todos foram considerados como disseminação metastática, embora em dois não se tenha tido a evidência da lesão cutânea primária. Seis (66,6%) apresentam lesões múltiplas, envolvendo além do nariz, faringe e/ou boca e/ou laringe. Dois destes apresentam lesão em ouvido médio. Três pacientes apresentam lesão única em nariz. Entre os seis pacientes falecidos e que na evolução recidivaram após a cura ou permaneceram com lesões ativas, cinco (83,3%) apresentavam lesões múltiplas. A presença de lesões múltiplas foi significativamente relacionada com evolução mais complicada na forma de recidiva após cura ou atividade permanente da lesão ( $\chi^2 = 5,05$ ,  $p = 0,02$ ; Yates = 3,84,  $p = 0,05$ ).

O resultado da IFI nos 65 pacientes reavaliados mostrou que 16 (24,6%) tiveram sorologia negativa; 23 (35,3%) titulação positiva em até 1/16 e 26 (39,9%) titulações

positivas iguais ou acima de 1/32. Quando são comparados os resultados da sorologia com o estado atual de cura ou atividade da lesão não se observam diferenças significativas (Teste exato de Fischer,  $p = 0,61$ ) (Tabela 2). Foi realizada a IDRM em três pacientes, com resultado positivo (17-30mm), tendo um paciente apresentado necrose local. Oito pacientes com lesões ativas foram submetidos à biópsia da mucosa nasal, um paciente recusou o procedimento. A cultura em NNN diretamente do macerado da biópsia foi positiva em quatro (50,0%) pacientes. A inoculação em hamster foi positiva em seis (75%) pacientes. Os dois hamsters que não desenvolveram lesão foram observados por mais de seis meses. A histopatologia mostrou processo inflamatório crônico granulomatoso inespecífico compatível com leishmaniose e ausência de amastigotas em 100% dos casos. A caracterização das cepas por anticorpos monoclonais foi realizada em três (37,5%) isolados; todos foram caracterizados como L(V)b.

Tabela 2 - Comparação entre o estado clínico atual da doença mucosa e a imunofluorescência indireta de 1993.

Títulos	Evolução						Total
	Negativa	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	
Cura	14	22	6	7	4	3	56
Recidiva	1	1	0	4	0	0	6
Atividade permanente	1	0	0	2	0	0	3
Total	16	23	6	13	4	3	65

Dos nove pacientes com lesões ativas, cinco foram tratados com Glucantime® (10 a 20mg/Sb<sup>3+</sup>/kg/dia por 30 dias), a dose menor foi utilizada em pacientes com mais de 50 anos. Um paciente realizou tratamento hospitalar com pentamidina (4mg/kg/dose, sete aplicações em dias alternados) por ter desenvolvido hipersensibilidade ao Glucantime® e dois já estavam em uso de aminosidine (20mg/kg/dia por 20 dias em duas a três séries) por tratar-se de casos rebeldes à terapêutica padrão. Um paciente recusou também o procedimento terapêutico.

A LM como *causa-mortis* foi suspeitada em três (25%) pacientes que apresentavam comprometimento múltiplo envolvendo o nariz (dois com perfuração do septo), palato duro, faringe e laringe (epiglote e cordas vocais). Um paciente apresentou quadro súbito de sufocação durante o sono, vindo a

falecer; os outros dois apresentaram dificuldade respiratória severa e progressiva, sendo um deles acometido por grave miíase secundária que agravou a insuficiência respiratória. Os três tiveram seguimento irregular por seis a oito anos, utilizaram várias séries de Glucantime® e apenas um fazia uso irregular da medicação à época do óbito.

## DISCUSSÃO

A predominância do acometimento no sexo masculino reflete possivelmente um padrão epidemiológico em que este grupo está mais exposto ao risco de adquirir a doença por condições de trabalho. A predominância de lavradores apoia a potencial transmissão a partir da entrada dos moradores em lavouras em áreas semidesmatadas. A ausência de cicatrizes características ou história prévia de LC no momento do diagnóstico de LM (10 pacientes) sugere que o quadro inicial tenha sido bastante leve para deixar cicatriz ou ser lembrado ou que tenha havido disseminação precoce sem lesão cutânea. Parece improvável que o local de inoculação seja a própria superfície mucosa<sup>13</sup>. Os pacientes que desenvolvem simultaneamente as lesões em pele e mucosa mostram o quão rápida pode ser a disseminação metastática. Na metade dos pacientes com lesões simultâneas foi hipotetizada a disseminação para as mucosas por contiguidade. Entretanto, mesmo nestes casos, não se pode descartar a possibilidade de disseminação por via linfohematogênica e a proximidade das mucosas seria também um fator para a mais rápida evolução. A disseminação por contiguidade é de difícil comprovação. Pelo risco de metástase rápida os pacientes devem ser precocemente tratados quando apresentam a infecção primária.

A presença de LC em crianças apóia a potencial transmissão peridomiciliar ou mesmo intradomiciliar, esta última nunca comprovada na área em estudo<sup>1</sup>. Quase a metade dos pacientes apresentou lesões localizadas acima do diafragma. Esta localização é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de LM<sup>11</sup>.

Em relação à terapêutica realizada para a LC, há uma percentagem importante de pacientes que não realizou tratamento medicamentoso. Este fato reflete várias

condições: alguns pacientes tiveram a LC anos antes da implantação do programa de controle não havendo drogas e/ou esquemas terapêuticos definidos. Também era prática na área a utilização de medicações caseiras tópicas como pó ou ervas e/ou produção de queimaduras com substâncias cáusticas em cima da úlcera<sup>19</sup>. O tratamento incompleto para a LC pode ter sido um dos condicionantes para o desenvolvimento de LM<sup>11</sup>. A LM atingiu população jovem, com metade dos pacientes acometida até os 30 anos de idade, sendo rara em pacientes menores de cinco anos. No momento atual, é evidente o efeito-cohorte em relação com o envelhecimento da casuística estudada.

A predominância de lesão no septo nasal está de acordo com relatos anteriores da área estudada<sup>11, 13</sup>, com séries de casos em outras áreas endêmicas<sup>7, 9</sup>, e com casuística hospitalar<sup>22, 23</sup>. Possivelmente, por contiguidade a partir do nariz, a lesão estenda-se para faringe, boca e laringe que foram as superfícies mucosas secundariamente envolvidas. Nos pacientes sem lesão no nariz, hipotetiza-se que a lesão primariamente tenha iniciado-se em outro órgão, o que é difícil de ser comprovado. Na boca, o palato duro foi a superfície mucosa mais atingida, provavelmente por contiguidade, a partir de lesão no soalho nasal. Quando atingiu o faringe e/ou laringe o curso da doença agravou-se importantemente. A alta eficácia do Glucantime® coloca-o como a droga de escolha dentre as alternativas existentes. Há necessidade de maior conhecimento da sua constituição, que pode ser uma mistura de antimoniais tri e pentavalentes<sup>6</sup> e medidas para a padronização das condições de armazenamento já que a exposição a temperaturas elevadas e à luz poderiam produzir alterações na sua composição química.

Somente 15 (19%) pacientes curaram com um curso de Glucantime® por 30 dias. A necessidade de cursos repetidos desta droga e/ou drogas alternativas contribuíram para a duração prolongada do tratamento. A anfotericina B foi a alternativa mais utilizada e a sua eficácia já foi mostrada em casuística hospitalar sendo a droga com melhores resultados em pacientes que não responderam inicialmente ao antimonial<sup>2, 22, 23</sup>. Um número pequeno de pacientes curou com Pentostam®.

É possível que diferenças nas concentrações do antimonial pentavalente nas duas apresentações, sejam responsáveis por respostas terapêuticas diferentes mas o número de pacientes é muito pequeno para conclusões definitivas.

O programa tem no total, 79,2% de pacientes curados, o que mostra uma grande eficiência em área endêmica ao longo de 17 anos. O número de pacientes com lesões persistentemente ativas é pequeno. Entre estes, está um paciente que se havia perdido do seguimento e não realizou terapêutica. Este paciente não apresentou progressão da doença, mantendo-a restrita ao nariz o que mostra a evolução tão diversa da LM<sup>14</sup>.

A metade dos pacientes curados nos dois primeiros anos, alcançou a cura nos primeiros seis meses, o que mostra uma percentagem importante de pacientes com evolução favorável e rápida.

Apenas 25% dos pacientes curados clinicamente apresentaram a IFI negativa. A sorologia não esteve significativamente relacionada ao atual estado clínico ( $p = 0,61$ ). O controle de cura por testes sorológicos é bastante controverso na literatura. Os resultados variam nos diversos trabalhos<sup>3 16 17 24 25</sup> mostrando negatificação, redução dos títulos, não alteração e até elevação dos títulos pós-terapêutica em percentagens variáveis e há um número menor de observações em casos de LM. As diferenças metodológicas impedem comparações. Também não se dispõe de IFI seriada da casuística estudada para fazer uma análise dos títulos ao longo do tempo. É possível que a persistência de anticorpos depois do tratamento indique a presença continuada de parasitos viáveis com possibilidade de recidiva<sup>25</sup>.

A observação de IDRMs positiva em dois pacientes curados consubstancia a possibilidade de manutenção de positividade à IDRMs pós-cura<sup>18</sup>.

Na reavaliação atual, o método diagnóstico mais sensível foi a inoculação em hamster (75%). A ausência de amastigotas em 100% dos casos, vem afirmar a dificuldade deste achado na histologia<sup>12 20</sup>.

Um paciente desenvolveu grave quadro de urticária ao Glucantime®. A reação alérgica ao Glucantime® é um fenômeno descrito raramente na literatura, tendo sido observados

dois casos de urticária em casuística hospitalar<sup>22</sup> e um episódio de reação anafilática<sup>14</sup>.

Nos pacientes nos quais se pôde sugerir a LM como *causa-mortis*, havia em comum a apresentação clínica grave com comprometimento de múltiplas mucosas e tratamento irregular ou ausente no momento do óbito. A asfixia por aspiração de secreções das vias aéreas superiores durante o sono e a insuficiência respiratória crônica por lesões em laringe constituíram os possíveis mecanismos de morte. Um dos pacientes teve seu quadro agravado por miíase secundária, complicação freqüente em lesões graves<sup>13</sup>, devido às secreções acumuladas nas mucosas atraírem os dípteros. O achado de 25% dos óbitos estudados, tendo como provável causa direta a LTA, é uma evidência da potencial letalidade da LM.

O fato de que metade dos pacientes com LM pode desenvolver lesões múltiplas graves; a presença de casos rebeldes a qualquer esquema terapêutico; o potencial mutilante ou letal, especialmente quando não adequadamente tratada, constituem as principais características da LM demandando o seguimento de pesquisas em todos os aspectos desta doença. A presença de postos clínicos no campo, como ocorre em Três Braços e Corte de Pedra, é a melhor forma para o seguimento a longo prazo e controle da LTA. A presença do serviço no campo facilita a descoberta dos casos precoces, contribui para a adesão ao tratamento e dá condições para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos.

## SUMMARY

*Seventy seven (68%) patients with mucosal leishmaniasis recorded during the period 1976-1986 in the region of Três Braços, Bahia were traced and re-evaluated clinically, diagnostically and therapeutically. Sixty-five patients were alive. The families of 12 dead patients were interviewed about probable cause of death. The 65 patients had a fresh clinical examination supplemented when necessary by a skilled ENT examination. All had a titre of circulating immunofluorescent antibodies estimated at the time. Eight patients with active mucosal lesions had triturated biopsies which were cultivated in NNN medium and inoculated in hamsters to attempt to recover Leishmania. The isolates were identified by monoclonal antibodies as*

Oliveira MRF, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Marotti JG, Bittencourt A, Abreu MVA, Orge MGO, Lessa HA, Marsden PD. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* em Três Braços, Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28:325-332, out-dez, 1995.

*Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. Fifty-six (86%) patients were judged clinically cured. Nine (13%) had active lesions. Of the 12 patients who died 5 (41%) had no signs of activity at death. Mucosal leishmaniasis was thought to be the direct cause of death in 3 patients. The field treatment programme at Três Braços has managed to clinically cure 61 patients (79%) during 17 years. Follow-up periods were a mean of 10 years (range 7-17).

**Key-words:** Mucosal leishmaniasis. *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. Três Braços, Bahia. Long-term follow-up.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreto AC, Cuba CC, Marsden PD, Vexenat JA, De Beider M. Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica do Estado da Bahia, Brasil. I- Leishmaniose humana. *Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana* 90: 415-422, 1981.
2. Castro RM, Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 55: 87-89, 1980.
3. Chiari CA, Mayrink W, Magalhães PA. Reação de imunofluorescência indireta no controle de tratamento da leishmaniose tegumentar americana. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 5: 298-303, 1973.
4. Cuba CC, Marsden PD, Barreto AC, Roitman I, Vexenat A. Lima LMP, Sá MHP. Identification of human stocks of *Leishmania* spp. isolated from patients with mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 78: 708-709, 1984.
5. França F, Lago EL, Tada MS, Costa JML, Vale K, Oliveira J, Costa MA, Osaki M, Cheever L, Netto EM, Barreto AC, Johnson WD, Marsden PD. An outbreak of human *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* infection. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 86: 169-174, 1991.
6. Franco MA. Determinação de antimoniais (Sb<sup>III</sup> e Sb<sup>V</sup>) em fármacos. Tese de mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 1992.
7. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A, Berman JD. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Annals of Internal Medicine* 113: 934-940, 1990.
8. Furtado T. Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 55: 81-86, 1980.
9. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 46: 296-306, 1992.
10. Lessa HA, Carvalho EM, Marsden PD. Eustachian tube blockage with consequent middle ear infection in mucosal leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27: 103, 1994.
11. Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC, Campos M. Possible risk factors in the development of mucosal lesions in leishmaniasis. *Lancet* 2: 295, 1984.
12. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick AN, Llanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba CC, Marsden PD. Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis* I- Padrões histopatológicos e estudo evolutivo das lesões. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 28: 253-262, 1986.
13. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("Espundia", Escomel, 1911). *Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene* 80: 859-976, 1986.
14. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* L(V)b in Três Braços, Bahia-Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27: 93-101, 1994.
15. Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JML, Jones TC. Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Braços, Bahia- Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III- Mucosal disease presentation and initial evolution. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 17: 179-186, 1984.
16. Marzochi MC, Coutinho SG, Sabroza PC, Souza WJS. Reação de imunofluorescência indireta e intradermoreação para leishmaniose tegumentar americana em moradores na área de Jacarepaguá (Rio de Janeiro). Estudo comparativo dos resultados observados em 1974 e 1978. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 22: 149-155, 1980.
17. Mendonça SCF, Souza WJS, Nines MP, Marzochi MCA, Coutinho SC. Indirect immunofluorescence test in new world leishmaniasis: serological and clinical relationship. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 83: 347-355, 1988.

Oliveira MRF, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Marotti JG, Bittencourt A, Abreu MVA, Orge MGO, Lessa HA, Marsden PD. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em Três Braços, Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28:325-332, out-dez, 1995.

18. Ministério da Saúde/Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Informe epidemiológico do SUS, nº 5, p. 1-140. Brasília, 1992.
19. Netto EM, Tada MS, Golightly L, Kalter DC, Lago E, Barreto AC, Marsden PD. Conceitos de uma população local a respeito da leishmaniose mucocutânea em uma área endêmica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 18: 33-37, 1985.
20. Ridley DS, Magalhães AV, Marsden PD. Histological analysis and the pathogenesis of mucocutaneous leishmaniasis. *Journal of Pathology* 159: 293-299, 1989.
21. Rosa AC, Cuba CC, Vexenat A, Barreto AC, Marsden PD. Predominance of *Leishmania braziliensis braziliensis* in the regions of Três Braços and Corte de Pedra, Bahia, Brazil. *Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene* 82: 409-410, 1988.
22. Sampaio RNR, Rocha RAA, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC. Leishmaniose tegumentar americana - Casuística do Hospital Escola da UnB. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 55: 69-76, 1980.
23. Sampaio SAP, Godoy JT, Paiva L, Dillon NL, Lacaz CS. The treatment of american (mucocutaneous) leishmaniasis with amphotericin B. *Archives of Dermatology* 82: 627-635, 1960.
24. Souza WJS, Coutinho SG, Marzochi MCA, Toledo LM, Gottlieb MV. Utilização da reação de Imunofluorescência indireta no acompanhamento da terapêutica da leishmaniose tegumentar americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 77: 247-253, 1982.
25. Walton BC. Evaluation of chemotherapy of american leishmaniasis by the indirect fluorescent antibody test. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 29: 747-752, 1980.