



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Ana Paula Venuto Moura

**Avaliação histomorfológica das lesões de pacientes com Leishmaniose  
Tegumentar Americana (LTA) atendidos no município  
de Montes Claros – Minas Gerais.**

**MONTES CLAROS-MG**

**Fevereiro 2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



Ana Paula Venuto Moura

**Avaliação histomorfológica das lesões de pacientes com Leishmaniose  
Tegumentar Americana (LTA) atendidos no município  
de Montes Claros – Minas Gerais.**

Dissertação de mestrado acadêmico, apresentada ao Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde, PPGCS, da Universidade Estadual de Montes Claros/Unimontes, como parte das exigências para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Cristina de Carvalho Botelho

Co-orientador: Prof. Dr. Alfredo Batista de Paula

**Banca Examinadora:**

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Cristina de Carvalho Botelho

Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Alessandra Rejane Ericsson de Oliveira

**Suplentes:**

Prof. Dr. André Luiz Sena Guimarães

Prof. Dr. Roberto Ananias Ribeiro

Montes Claros – Minas Gerais – Brasil

Fevereiro de 2009



**Mestranda:** Ana Paula Venuto Moura

**Título da dissertação:** Avaliação histomorfológica das lesões de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) atendidos no município de Montes Claros – Minas Gerais.

**BANCA (TITULARES)**

**ASSINATURAS**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Ana Cristina de Carvalho Botelho. - ORIENTADORA /PRESIDENTE

\_\_\_\_\_

Prof<sup>a</sup>. Dra. Alessandra Rejane Ericsson de Oliveira- UNIMONTES

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior – UNIMONTES

\_\_\_\_\_

**BANCA (SUPLENTES)**

**ASSINATURAS**

Prof. Dr. André Luiz Sena Guimarães

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Roberto Ananias Ribeiro

\_\_\_\_\_

APROVADA

REPROVADA

*Dedico esse trabalho aos  
meus pais (in memoriam) Egnaldo e Márcia que me ensinaram  
a acrescentar amor em todas as minhas atitudes.  
Aos meus filhos Júlia e Rodrigo, presentes de Deus,  
que mesmo sem compreenderem muito bem a  
importância desse trabalho, torceram e mantiveram o meu  
coração alegre.*

*“É em meio à travessia do sertão/mundo, onde há de tudo, que o homem tem a tarefa de fazer-se, construir-se, tornar-se adulto, conquistar a autonomia.”*

*João Guimarães Rosa*

## AGRADECIMENTOS

Os meus eternos agradecimentos aos meus pais (*in memoriam*) Egnaldo e Márcia!

Aos meus irmãos Marcinha, Flávio e Gustavo por fazerem parte de mim e caminharem comigo incondicionalmente, misturados!

À querida Tia Elzinha, pelo seu amor de mãe e por suas orações.

À minha orientadora Professora Ana Cristina pelo convite ao estudo da Leishmaniose Tegumentar e por me contagiar com sua vontade de contribuir para uma melhor qualidade de vida das pessoas acometidas por essa doença.

Ao meu co-orientador Professor Alfredo Batista de Paula e ao Prof. Dr. André Luiz Sena Guimarães, por terem me recebido no laboratório de Pesquisa em Saúde da Unimontes e pelos exemplos na pesquisa.

Aos professores e colegas do PPGCS, pelas horas partilhadas de muita aprendizagem.

Aos grandes meninos e meninas do Laboratório de Pesquisa em Saúde da UNIMONTES, Camila, Érica, Patrícia, Carlos, Marcos e Lucas.

Aos novos amigos Erivelton, Agostinho, Ludmila e Lucyana pelos ensinamentos, pela paciência, presteza, seriedade e agradáveis momentos de convivência durante a execução da parte laboratorial desse estudo. Agradecimento especial ao Eri, pela confecção impecável das lâminas.

Ao Prof. Dr. Paulo Bonan, por ter me atendido com tanta gentileza e competência na realização das fotografias.

Aos meus alunos da UNIMONTES e da FUNORTE, por me fazerem amar a missão acadêmica.

À Comissão Técnica de Concursos (COTEC) da UNIMONTES, por ter compreendido minhas ausências e por sempre me atender quando preciso.

Aos Professores Dr. Antônio Caldeira Prates e Dr. Roberto Ananias Ribeiro por participarem da minha qualificação.

Aos meus amigos Luiz Cláudio, Graça, Roberto, Maurício, Andréa e Fábio, juntos comigo nas dúvidas, nas certezas, nas lágrimas e nas comemorações. Agradecimento especial ao Fábio, por ter me atendido nos momentos finais com a revisão lingüística, e a Graça, na formatação do trabalho.

A UNIMONTES por ter me acolhido em Montes Claros e por ter me ensinado tanto.

Embora exista uma seqüência desses agradecimentos, ela é meramente didática, todos tiveram igual importância para a realização desse trabalho. Como instrumentos de uma bela orquestra, todos foram essenciais.

*"Viver sem amigos não é viver." (Cícero)*



**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

DNA	Ácido Desoxirribonucléico
HIV	Vírus da Imunodeficiência adquirida
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
IL-4	Interleucina - 4
IL-10	Interleucina - 10
IL-12	Interleucina - 12
IFN- $\gamma$	Interferon - gama
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LVA	Leishmaniose Tegumentar Visceral
MAX	Maxadilan
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
T CD4+	Linfócitos T auxiliares
Th1	Células T auxiliaadoras do tipo 1
Th2	Células T auxiliaadoras do tipo 2
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1	Epitélio com hiperkeratose, acantose, exocitose e degeneração hidrópica da camada espinhosa. (Coloração HE)	60
Figura 2	Epitélio com hiperkeratose, acantose, disceratose e papilomatose. (Coloração HE)	60
Figura 3	Infiltrado exudativo celular. (Coloração HE)	60
Figura 4	Infiltrado exudativo celular com predominância de mononucleares. (Coloração HE)	60
Figura 5	Infiltrado exudativo celular com presença de mastócitos. (Coloração Azul de Toluidina)	60
Figura 6	Infiltrado exudativo celular com presença de mastócitos. (Coloração Azul de Toluidina)	60
Figura 7	Formação de granuloma epitelióide. (Coloração HE)	61
Figura 8	Formação de granuloma epitelióide. (Coloração HE)	61
Tabela 1	Características sociodemográficas da população estudada.	56
Tabela 2	Características clínicas e terapêuticas.	57
Tabela 3	Achados histopatológicos encontrados no epitélio de revestimento.	58
Tabela 4	Achados histopatológicos encontrados nos tecidos conjuntivos subepiteliais.	59

**RESUMO:**

Realizamos uma avaliação descritiva de 54 pacientes com Leishmaniose Tegumentar atendidos no município de Montes Claros/MG durante os anos de 2002 a 2006 com biopsia realizada. Foram utilizados dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação para avaliação clínica e sociodemográfica, e lâminas com colorações histológicas de rotina e histoquímicas para avaliação morfológica. Os pacientes procediam do meio urbano e rural. O gênero masculino foi o predominante, com idade média de 42,3 anos. A principal forma clínica observada foi a cutânea, e o antimonial pentavalente foi aplicado em 98,1% dos pacientes. As principais alterações epiteliais foram: degeneração hidrópica da camada espinhosa, disceratose, hiperkeratose e exocitose. Na derme, a principal reação observada foi a exsudativa celular, com células mononucleares, mastócitos, eosinófilos e polimorfonucleares. Foi ainda observada em 22,2% dos casos reação crônica granulomatosa epitelióide e em 51,9% focos de necrose. As alterações histopatológicas foram variadas, não se enquadrando em um padrão histopatológico característico.

**Palavras-chaves:** Leishmaniose. Histopatologia. Epidemiologia.

**ABSTRACT:**

We realized a descriptive evaluation of 54 patients with American Tegumentary Leishmaniasis lesions assisted in the Montes Claros/MG city from 2002 to 2006 year with performed biopsies. Information System of Notification of Diseases data were used in order to make social demographic and clinical evaluation and slides with hystological coloration of routine and hystochemical to make morphological evaluation. Patients were come from urban and rural region and male people were predominant, with average age 42.3 years old. Cutaneous clinical form was observed mainly and pentavalent antimonial was applied in 98.1% of the patients. The most important epithelial alterations were hidropic degeneration of the prickle layer, disceratosis, hyperkeratosis and exocitosis. In the dermis, cellular exsudative reaction was observed mainly, occurring monocytes, mastocytes, eosinophils and neutrophils. Moreover, epithelioid granulom chronic reaction and focus of necrosis were found. Hystopathological alterations were varied, not adjusting in a characteristic hystological standard.

**Key words:** Leishmaniasis. Pathology. Epidemiology .

## SUMÁRIO

<b>1- Introdução</b> .....	<b>13</b>
<b>2- Revisão de literatura</b> .....	<b>15</b>
2.1- Definição e histórico .....	<b>15</b>
2.2- Importância e situação epidemiológica .....	<b>16</b>
2.3- Transmissão .....	<b>17</b>
2.4- Histopatologia .....	<b>20</b>
2.5- Resposta Imune .....	<b>26</b>
2.5.1-Aspectos imunológicos da LTA em modelo murino .....	<b>26</b>
2.5.2 - Resposta imune humana e suas formas clínicas .....	<b>27</b>
2.6- Diagnóstico .....	<b>28</b>
2.6.1 - Diagnóstico clínico e epidemiológico .....	<b>28</b>
2.6.2- Diagnóstico laboratorial .....	<b>29</b>
2.7-Tratamento .....	<b>32</b>
<b>3- OBJETIVOS</b> .....	<b>35</b>
3.1 - Objetivo Geral .....	<b>35</b>
3.2 - Objetivos Específicos .....	<b>35</b>
<b>4- METODOLOGIA</b> .....	<b>36</b>
<b>5- RESULTADOS</b> .....	<b>37</b>
5.1. Artigo Científico .....	<b>37</b>
<b>6- CONCLUSÕES</b> .....	<b>62</b>
<b>7- REFERÊNCIAS</b> .....	<b>63</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>69</b>
1- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes .....	<b>70</b>

## 1- INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania* (1), transmitida ao homem pela picada de flebotomíneos (Ordem Díptera; Família Psychodidae; Sub-Família Phlebotominae). É uma doença que acompanha o homem desde a Antiguidade, existindo relatos e descrições encontrados na literatura a partir do séc. I d.C. (2).

A LTA é uma doença de evolução crônica, que acomete as estruturas da pele e cartilagosas da nasofaringe, de forma localizada ou difusa, cujas manifestações clínicas dependem da presença da espécie de *Leishmania*, dos flebótomos vetores e dos reservatórios vertebrados nas diferentes áreas geográficas. Causam primariamente infecções de caráter zoonótico, acometendo o homem e seus animais domesticados de maneira secundária (3). Seja como for, é importante assinalar que as formas da leishmaniose no Brasil polarizam-se em dois grandes grupos: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e a Leishmaniose Visceral Americana (LVA) ou Calazar Americano.

As leishmanioses estão em expansão devido às graves modificações nos ecossistemas, sobretudo no desflorestamento para assentamentos populacionais, aberturas de estradas, projetos de irrigação, construção de usinas hidrelétricas e urbanização desmedida, entre outros. Agravam a situação desnutrição, susceptibilidade genética, síndrome da imunodeficiência adquirida e resistência do parasito aos antimoniais pentavalentes (4,5).

O Brasil figura entre os cinco países onde se encontram 90% dos casos de leishmaniose visceral e entre os seis com 90% dos casos de leishmaniose tegumentar no mundo (4). A urbanização das leishmanioses no país é um problema de saúde pública e, nas últimas décadas, ocorreram surtos em várias capitais. A incidência da doença aumentou substancialmente e a sub-notificação de casos impede conhecer a magnitude do problema (4).

O controle das leishmanioses é prioridade da Organização Mundial da Saúde (OMS) e medidas como eliminação de vetores com inseticidas no domicílio, peridomicílio, não têm causado o impacto esperado (6, 7).

Neste estudo fez-se uma avaliação sociodemográfica, clínica, terapêutica e histomorfológica de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) atendidos no município de Montes Claros – Minas Gerais no período de 2002 a 2006.

## 2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1-Definição e histórico

A primeira referência de LTA no Brasil encontra-se no documento da Pastoral Religiosa Político-Geográfica de 1827, citado no livro de Tello, intitulado “Antigüedad de la Syphilis en el Peru”, onde ele relata a viagem de Frei Dom Hipólito Sanches de Fayas y Quiros de Tabatinga (AM) até o Peru, percorrendo as regiões do Vale Amazônico (8). O primeiro a observar o parasito do gênero *Leishmania* foi Cunningham em 1885, na Índia, em casos de leishmaniose visceral. Entretanto, no Brasil, a natureza leishmaniótica das lesões cutâneas e nasofaríngeas só foi confirmada, em 1909, por Lindenberg, que encontrou formas de *Leishmania*, idênticas à *Leishmania tropica* da leishmaniose do Velho Mundo, em lesões cutâneas de indivíduos que trabalhavam nas matas do interior do Estado de São Paulo (9). Gaspar Vianna, por considerar o parasito diferente da *L. tropica*, o batizou de *Leishmania braziliensis*, ficando assim denominado o agente etiológico da “úlcera de Bauru”, “ferida brava” ou “nariz de tapir” (10).

No Brasil, até a década de setenta, do século XX, todos os casos de LTA eram atribuídos à *L. braziliensis*. Com o aprimoramento das técnicas de análise e a intensificação dos estudos ecológicos e epidemiológicos, outras espécies foram descritas sendo registradas até o momento seis espécies causadoras da LTA encontradas no Brasil: *Leishmania (Viannia) braziliensis*; *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Viannia) lainsoni*, *Leishmania (Viannia) shawi*, *Leishmania (Viannia) naiffi* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (11, 12).



Em estudo realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, 96% dos casos de Leishmaniose Cutânea foram atribuídos à *Leishmania (Viannia) braziliensis* e apenas 4% à *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (13).

## **2.2 – Importância e situação epidemiológica**

A sexagésima Assembléia Mundial de Saúde, em 2007, reconheceu que as leishmanioses estão entre as doenças tropicais mais negligenciadas. A Organização Mundial de Saúde estima que mais de 12 milhões de pessoas estejam atualmente infectadas por *Leishmania* no mundo inteiro, surgindo 2 milhões de novos casos por ano (um número que está a crescer), e 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco. A Leishmaniose Cutânea está presente em 82 países, com uma estimativa de incidência anual de 1,5 milhões de casos em todo o planeta (14).

No Brasil, a LTA é uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção devido à sua magnitude, e por ser considerada, na maioria dos casos, uma doença ocupacional. Apresenta ampla distribuição com registro de casos em todas as regiões brasileiras, sob diferentes perfis epidemiológicos. A partir da década de 80 verifica-se aumento no número de casos registrados, variando de 3.000 (1980) a 37.710 (2001), vale ressaltar que a partir de 2003 foi confirmada a autóctonia em todos os estados brasileiros. No período de 1985 a 2005 verifica-se uma média anual de 28.568 casos autóctones registrados e coeficiente de detecção médio de 18,5 casos/100.000 habitantes, verificando-se coeficientes mais elevados nos anos de 1994 e 1995, quando atingiram níveis de 22,83 e 22,94 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (15).

Em dados não publicados (16), a equipe de Controle de Zoonoses da Secretaria de Estado de Minas Gerais, informou em Seminário sobre as Leishmanioses, que o número de casos confirmados aumentou de 1491, no ano de 2001, para 1811 em 2005. Na região do Norte de Minas, o número de casos confirmados entre os anos de 2001 e 2006 totalizou em 3396, representando 30% dos casos confirmados no Estado de Minas Gerais no mesmo período (16). Esse aumento da incidência de LTA tem sido atribuído a fatores ambientais, migrações massivas, novos esquemas de irrigação, como também a fatores de risco individuais: Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), desnutrição e fatores genéticos (4).

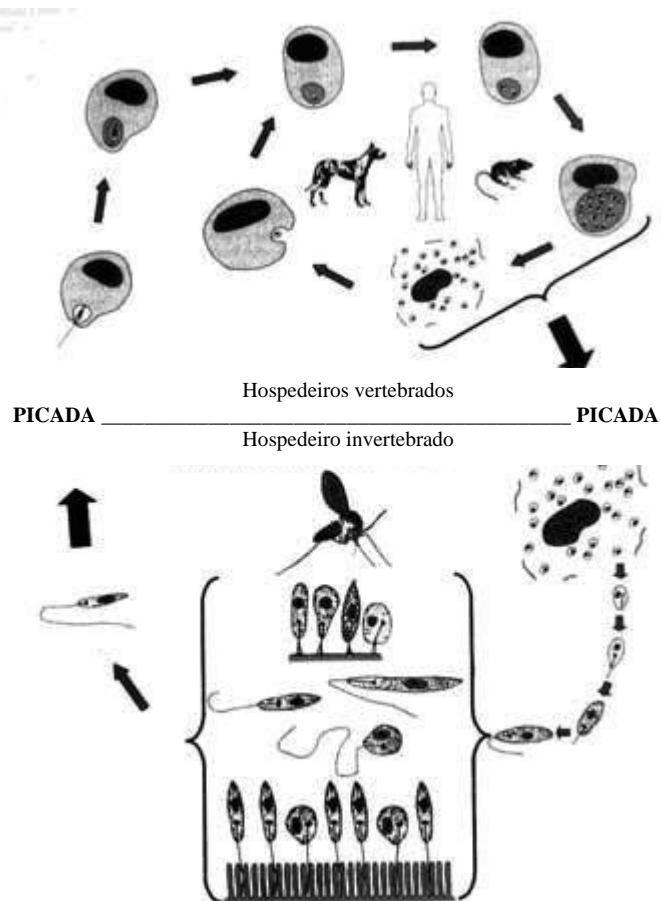
Não só no Brasil, mas em outros países da América Latina, a LTA constitui problema de Saúde Pública. Sua importância reside não somente na sua alta incidência e ampla distribuição geográfica, mas também na possibilidade de assumir formas que podem determinar lesões destrutivas, desfigurantes e também incapacitantes, com grande repercussão no campo psicossocial do indivíduo (17).

### **2.3 - Transmissão**

As espécies do gênero *Leishmania* são transmitidas pela picada de fêmeas infectadas de dípteros da subfamília Phlebotominae, pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* e *Psychodopygus*(18) no Novo Mundo, e *Phlebotomus* , no Velho Mundo(3).

O gênero *Leishmania* compreende protozoários parasitas, com um ciclo de vida digenético (heteroxênico), vivendo alternadamente em hospedeiros vertebrados e insetos vetores, estes últimos sendo responsáveis pela

transmissão dos parasitos de um mamífero a outro. Nos hospedeiros mamíferos, representados na natureza por várias ordens (roedores, marsupiais, edentados e primatas), os parasitos assumem a forma amastigota, arredondada e imóvel, que se multiplica obrigatoriamente dentro de células do sistema monocítico fagocitário. A medida que as formas amastigotas vão se multiplicando, os macrófagos se rompem liberando parasitas que são fagocitados por outros macrófagos. Nos flebotomíneos as leishmanias vivem no meio extracelular, na luz do trato digestivo. Ali, as formas amastigotas, ingeridas durante o repasto sangüíneo, diferenciam-se em formas flageladas, morfológica e bioquimicamente distintas das amastigotas (19, 20), sendo posteriormente inoculadas nos mamíferos durante a picada. O ciclo evolutivo da *Leishmania* está demonstrado em seguida na figura 1 (9).



(Figura 01- Ciclo evolutivo da *Leishmania*. Neves, 2004 )

Com raras exceções, as leishmanioses constituem zoonoses de animais silvestres e, mais raramente, domésticos, incluindo marsupiais, edentados, carnívoros e mesmo primatas (17). A susceptibilidade ou resistência da infecção no hospedeiro vertebrado está relacionada com a espécie de *Leishmania*, com os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro e com a imunidade adquirida por exposições anteriores. Surgem aí quadros clínicos diferentes. A propósito, uma mesma espécie de *Leishmania* pode eventualmente determinar no homem um amplo espectro de manifestações

clínicas (21), que vão desde formas frustas ou sub-clínicas até lesões disseminadas de pele, nas mucosas, ou forma visceral (22).

#### **2.4 – Histopatologia**

O estudo histopatológico da leishmaniose tegumentar surgiu com a identificação da doença no Brasil. Vários autores, desde então, contribuíram significativamente para o esclarecimento do perfil histopatológico das lesões, estabelecendo padrões morfológicos da doença utilizados até hoje (21, 23, 24, 25, 26). O quadro histopatológico varia desde um infiltrado inflamatório de células mononucleares e neutrófilos até reações granulomatosas com células gigantes com ou sem necrose (23).

Em um estudo com amostras de diferentes regiões, o aspecto histopatológico das leishmanioses da pele parece ser essencialmente o mesmo nas suas diversas variedades observadas em diferentes partes do mundo (24). Outro estudo posterior onde foram realizadas observações nas diferentes fases evolutivas da doença verificou-se que o aspecto histopatológico não se modifica no curso evolutivo da lesão (25). Entretanto, em estudos de LTA nas regiões Amazônica e Centro-Oeste, foram demonstradas diferenças clínicas e histopatológicas distintas numa e noutra região (26).

A primeira classificação histopatológica para a LTA foi em 1960 e proposta por Azulay (27). Em 1978, foi elaborada uma classificação da leishmaniose considerando três fases histopatológicas: 1) fase granulomatosa, caracterizada por um infiltrado granulomatoso na derme; 2) fase

microtuberculóide, caracterizada por pequenas estruturas tuberculóides sem células gigantes e áreas de necrose e células plasmáticas; 3) fase recidivante ou tardia (*The recidivans or late phase*), caracterizada por tubérculos circundados por intenso infiltrado celular, no qual prevalecem linfócitos e histiócitos (28).

Em um estudo de casos de leishmaniose do velho mundo, baseada na escala de RIDLEY-JOPLING, elaborada para hanseníase, foi proposta uma classificação histopatológica para a leishmaniose cutânea que compreendia seis grupos: Macrofágico, Macrofágico-intermediário, Intermediário, Intermediário-Tuberculóide, Tuberculóide, Tuberculóide-fibrose (29).

Em 1980, 60 biópsias de pacientes com formas cutânea e cutâneo-mucosa de LTA foram classificadas em cinco grupos (30). Os grupos apresentaram as seguintes características: grupo I, derme quase normal, exceto pela degeneração do colágeno; grupo II, predomínio de necrose fibrinóide severa; grupo III, intenso infiltrado inflamatório na derme, na sua maioria com ausência de necrose e granuloma. Os Grupos IV e V foram associados à presença de células epitelíoides e células gigantes. Os pacientes dos Grupos II e IV representaram casos da forma cutânea, os quais responderam bem ao tratamento, e os do Grupo III consistiram de 68% da forma cutânea, cuja resposta à terapêutica foi variável, com 55% de recaídas e longa evolução da doença (30).

Em estudo de 48 fragmentos da pele de pacientes portadores de LTA da localidade de Três Braços - Bahia, Magalhães e colaboradores em 1982 (31) associaram a classificação histopatológica com prognóstico. A proposição de uma nova classificação se deu porque os autores consideravam inadequada a

classificação de Bryceson de 1969 (29) e complexa a de Ridley de 1980 (30). Esta nova classificação constava de três grupos: **grupo Necrótico Granulomatoso** bom prognóstico; **grupo Exsudativo** prognóstico misto; **grupo Tuberculóide**- prognóstico reservado (31).

Em outro trabalho, foi concluído que a necrose focal, existente geralmente na área central da lesão, levava a um bom prognóstico. Neste mesmo estudo as lesões da leishmaniose foram enquadradas em um ou outro dos três mecanismos histopatológicos: a) resposta de macrófagos intactos que podem ser anérgicos ou envolver degradação de parasitos por macrófagos ativados; b) lises de macrófagos, com conseqüente aparecimento de necrose focal; c) lise de pequeno grupo de macrófagos que podem ser associados com necrose de tecido circunjacente (32).

Em 1986, foram analisados 162 fragmentos de pele, de pacientes portadores das formas cutânea e cutâneo-mucosa da LTA e foi proposta outra classificação histopatológica (33). Nesse estudo foi feita ainda a associação entre os grupos da classificação, os dados clínicos, evolução e resposta terapêutica da doença. A classificação histopatológica proposta pelos autores foi: grupo I - reação exsudativa celular; grupo II - reação exsudativa e necrótica; grupo III - reação exsudativa e necrótica-granulomatosa; grupo IV - reação exsudativa e granulomatosa; grupo V - reação exsudativa e tuberculóide. O Grupo IV foi dado como sendo de excelente prognóstico, a terapêutica apenas apressando o processo de cura. Os Grupos I, II e III foram associados a um bom prognóstico e a terapia simplesmente reduziu o tempo de cura. O Grupo V teve um mau prognóstico, embora pudesse ter resposta favorável em pacientes

jovens. O envolvimento da mucosa nos Grupos I e V correspondeu a um prognóstico desfavorável (33).

O mesmo grupo de pesquisadores que foram citados no parágrafo anterior (34), estudando 378 pacientes de Três Braços (BA), sendo 307 portadores da forma cutânea, 54 da mucosa e 17 da cutâneo-mucosa, notou que as alterações dérmicas constituíram as modificações mais proeminentes da LTA e as agruparam em cinco padrões histopatológicos adotados pelos mesmos autores em estudo anterior. Foi feito um estudo evolutivo em biópsias seqüenciais de 49 dos pacientes da amostra e concluíram que houve mudança no padrão histopatológico observado. Os autores ainda registram ser possível afirmar que o padrão de Reação Exudativa Celular constitui o quadro inicial e final da lesão, com os demais padrões aparecendo interpostos durante a evolução da doença (34).

Em 1991 outros pesquisadores (23) estabeleceram uma terceira classificação simplificada com apenas três padrões histopatológicos. Tais padrões foram: A) um infiltrado inflamatório de células plasmáticas, linfócitos e macrófagos, na ausência de células epitelióides e gigantes; B) um infiltrado inflamatório com a presença de células gigantes e/ou epitelióides, num arranjo incomum; C) presença de granulomas circunscritos, bem formados, com células epitelióides e/ou células gigantes associadas ou não com os outros dois padrões. Os autores concluíram que os padrões histopatológicos não representam uma particularidade ou um estágio da forma tegumentar, por isso, eles não podem ser correlacionados com prognósticos e respostas terapêuticas, como sugeriu Magalhães em 1986 (33, 34). E ainda, que os



padrões mais freqüentemente associados no mesmo paciente, são A e B ou A e C. Em 54% dos pacientes os três padrões histopatológicos, foram encontrados simultaneamente (23).

Em relação à análise da histopatologia de fragmentos coletados das lesões e cicatrizes de casos humanos de LTA, após diferentes tratamentos, foram caracterizados padrões histopatológicos destes dois momentos. A avaliação histopatológica da cicatriz demonstrou ser de grande importância para avaliação da cura, pois em fragmentos retirados de 32 pacientes observou-se que o quadro histopatológico apresentado depois do tratamento nem sempre correlacionava com a cura anátomo-clínica. Ou seja, mesmo após o tratamento, quando o paciente foi considerado clinicamente curado, em alguns casos, as lesões dérmicas continuaram em atividade com a persistência do processo inflamatório, apesar da epitelização da cicatrização (cura clínica) (35).

Em outra avaliação de biópsias de cicatrizes de pacientes clinicamente curados depois do tratamento quimioterápico, que variaram de 6 meses a 11 anos de cura, utilizando-se a técnica de PCR (Reação em Cadeia da Enzima Polimerase), foi identificada a presença do DNA (Ácido desoxirribonucléico) de *Leishmania* indicando a persistência do parasito mesmo após anos da cura clínica. Através de análise histopatológica encontraram-se também resíduos inflamatórios compostos predominantemente de células mononucleares (36).

Em um estudo objetivando correlacionar as formas clínicas de LTA com a resposta inflamatória tecidual e o índice de parasitismo, observaram que a lesão predominante foi do tipo úlcera (90%), e quando houve mais de três

lesões em um mesmo paciente (20%) não houve formação de granulomas (37). Verificaram ainda que quando houve reação granulomatosa (40%), o grau de parasitismo foi menor, sendo classificado como leve pelos parâmetros estipulados. Dessa maneira, concluíram que a presença de granuloma deixa a lesão mais contida, mais superficial e com menor número de parasitas (37).

Vários estudos têm demonstrado que apesar da resistência ou suscetibilidade à *Leishmania* ser mediada por células T, uma variedade de células, incluindo os mastócitos, pode estar envolvida na defesa do hospedeiro contra o parasito (38, 39, 40, 41).

Embora os macrófagos sejam as principais células alvo das formas amastigotas da *Leishmania*, outras células como os neutrófilos são capazes de internalizar as formas amastigotas de *Leishmania*. Os neutrófilos, apesar dessa capacidade, não são considerados como células hospedeiras das leishmanias devido ao seu curto tempo de vida. Experimentos *in vitro* e *in vivo* foram conduzidos para verificar se a *Leishmania* pode modificar a apoptose espontânea dos neutrófilos. Os resultados encontrados sugeriram um efeito antiapoptótico o que pressupõe que a infecção com *Leishmania* prolonga o tempo de sobrevivência dos neutrófilos (42).

O papel dos mastócitos foi avaliado em infecção experimental com *L. (L.) major* e com *L. (L.) donovani*, em linhagens de camundongos resistentes (C57BL/6 e CBA/T6T6) e susceptíveis (BALB/c) para a infecção de ambas as espécies. Os resultados mostraram que o recrutamento e a função de mastócitos são diferentes entre as linhagens de camundongos. Observaram maior quantidade de células na linhagem resistente, independente da espécie

de *Leishmania* infectante. Os resultados sugerem que em hospedeiros susceptíveis os mastócitos desempenham papel favorável ao estabelecimento da infecção, enquanto que em hospedeiros resistentes a ação destas células seja antiparasitária (41).

## **2.5 - Resposta Imune**

### 2.5.1-Aspectos imunológicos da LTA em modelo murino

A infecção experimental em camundongos tem sido utilizada para examinar aspectos da relação parasito-hospedeiro na leishmaniose, como o controle genético de susceptibilidade e resistência, o papel da resposta imune mediada por células e a interação parasito-macrófago (43). A infecção em camundongos com promastigotas de *Leishmania major* é o melhor modelo no estudo das doenças crônicas infecciosas que envolvem a ativação de células T CD4+ (Linfócitos T auxiliares) (44, 45). Os camundongos geneticamente susceptíveis desenvolvem lesões cutâneas no sítio de inoculação e falham no desenvolvimento de uma resposta imune ao parasito mediada por células; já os camundongos resistentes parecem curar-se rapidamente, graças a uma forte resposta imune celular e mostram-se resistentes a novas reinfecções. A resistência é conferida por células tipo Th1 (Células T auxiliaadoras do tipo 1), enquanto a susceptibilidade é conferida por células tipo Th2 (Células T auxiliaadoras do tipo 2) (45, 46). A dicotomia Th1 X Th2 é observada nesse modelo e está associada à produção de IL-4 (Interleucina - 4) em camundongos susceptíveis e de IFN- $\gamma$  (Interferon gama) em camundongos resistentes, no que concerne à *L. major* (47).

### 2.5.2 - Resposta imune humana e suas formas clínicas

Em humanos, a resposta imune à infecção por *Leishmania* não é tão bem caracterizada como a resposta em camundongos, em virtude de sua complexidade. Esta resposta envolve o papel das citocinas, das moléculas co-estimulatórias e da saliva do flebótomo (48).

Em todas as formas clínicas da LTA, a resposta imune é dependente de células T e, de maneira geral, se aceita que a diferença entre resistência e susceptibilidade à infecção por *Leishmania* está relacionada com o nível de expansão de células Th1 e Th2 (49).

Alguns estudos demonstram que a resposta Th1, formada após infecção por *L. braziliensis*, é acompanhada pela resposta de células T produtoras de IL-10 (50). Citocinas como IF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  (Fator de necrose tumoral - alfa) e IL-12 (Interleucina - 12) podem ser tóxicas quando produzidas em quantidades elevadas e a IL-10 (Interleucina -10) bloqueia a ativação de células Th1 e, conseqüentemente, previne a superprodução dessas citocinas, evitando dano tecidual (51).

Em um estudo onde foram determinados vários fenótipos imunológicos, para um grupo de pacientes com leishmaniose cutânea humana, e correlacionados com medições clínicas da doença (teste de Montenegro e tamanho da área da lesão) foi encontrada uma correlação positiva entre lesões maiores e freqüência maior de citocinas inflamatórias específicas como IFN - $\gamma$  e TNF-  $\alpha$  (52).

Outro fator que influencia a resposta do tipo Th1 ou Th2 é a saliva de algumas espécies de flebotomíneos que contém substâncias que facilitam a infecção (53). Das moléculas mais investigadas, a primeira é a Maxadilan (MAX), presente nas glândulas salivares de *Lutzomyia longipalpis*, que inibe as funções das células T e dos macrófagos em relação à produção de NO (óxido nítrico), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrogênio) e à secreção de TNF $\alpha$  e aumenta a secreção de prostaglandina E2 (43). A segunda é a Apyrase, molécula vasodilatadora mais abundante em *Phlebotomus papatasi*, que inibe as funções das células T e também a produção de citocinas Th1, aumentando a produção de IL-4 e ocasionando uma infecção exacerbada (43).

## **2.6 – Diagnóstico**

O diagnóstico da LTA abrange aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Frequentemente, a associação desses elementos é essencial para se chegar ao diagnóstico final. O diagnóstico de certeza da leishmaniose requer detecção do parasito em sítios de infecções. Embora tenham ocorrido avanços, incluindo as metodologias de biologia molecular, ainda não foi estabelecida uma forma de diagnóstico absoluta e precisa para todos os casos clínicos de LTA (54).

### **2.6.1 - Diagnóstico clínico e epidemiológico**

O diagnóstico clínico pode ser feito com base nas características da lesão associados aos dados epidemiológicos, principalmente se o paciente é procedente de área endêmica ou esteve recentemente em locais de possível transmissão. Entretanto deve ser feito o diagnóstico diferencial de outras dermatoses granulomatosas que apresentam lesões semelhantes à LTA. Nas

lesões cutâneas, devem ser excluídas as úlceras traumáticas, as de estase, as tropicais, as por diabetes, as por anemia falciforme, as piodermites, paracoccidiodomicose, esporotricose, cromoblastomicose, neoplasias cutâneas, sífilis e tuberculose, devendo a hanseníase virchowiana ser incluída quando se tratar de leishmaniose cutânea difusa. Nas lesões mucosas, devem ser excluídas a paracoccidiodomicose, hanseníase virchowiana, rinoscleroma, sarcoidose, boubá, sífilis terciária, granuloma médio facial e neoplasias (54).

### 2.6.2 - Diagnóstico laboratorial

Diferentes técnicas podem ser utilizadas para o diagnóstico laboratorial da LTA, tais como:

**Detecção do parasito em material de biópsia:** diretamente com pesquisa do parasito em esfregaços de pele corados com Giemsa ou indiretamente por meio de cultura e inoculação em animais susceptíveis (54).

**Imunofluorescência indireta (IFI) e enzimaensaio (ELISA):** as técnicas são baseadas na utilização de antígenos de *Leishmania*, submetidos a reações sorológicas com amostras suspeitas. Como as metodologias não são espécies específicas existe possibilidade de reações cruzadas com outros tripanossomatídeos, dificultando o seu uso em áreas endêmicas onde ocorrem casos de doença de Chagas e Leishmaniose Visceral (55).

**Intradermorreação de Montenegro (IDRM):** avalia a presença de hipersensibilidade tardia a antígenos de *Leishmania*. Embora existam diferentes preparados disponíveis todos utilizam proteínas extraídas de formas promastigotas. O teste pode ser negativo em casos de lesões ativas com

tempo de evolução inferior a trinta dias na leishmaniose cutânea-difusa (56, 57, 58).

**Detecção do DNA do parasito pela PCR:** essa técnica tem se mostrado como uma nova opção, principalmente devido a sua grande sensibilidade, sendo particularmente útil nos casos em que a quantidade de parasitos na lesão é escassa. Essa metodologia tem sido a mais bem sucedida técnica molecular utilizada para o diagnóstico, permitindo diferenciar espécies do agente etiológico, além de apresentar especificidade, sensibilidade e versatilidade superiores aos métodos convencionais (59, 60).

**Avaliação histopatológica** - no exame histopatológico, o fragmento de pele obtido pela biópsia é submetido a técnicas histológicas de rotina, com coloração hematoxilina-eosina (HE). O encontro de amastigotas ou de um infiltrado inflamatório compatível com a evolução da infecção, pode definir ou sugerir o diagnóstico. Em geral, a demonstração direta do parasito é inversamente proporcional à duração da infecção, sendo que em lesões recentes, os amastigotas podem ser encontrados com maior facilidade. No entanto, em lesões crônicas, as amastigotas são escassas, requerendo maior dedicação do patologista, o que também ocorre em casos de lesões cutaneomucosas (61).

O achado das formas amastigotas, que resultaria num resultado conclusivo, é mais difícil nos exames histopatológicos do que nos esfregaços por aposição, uma vez que os fixadores tendem a induzir uma retração tecidual, reduzindo ainda mais o tamanho do parasito (62). A pesquisa do parasito, nestas metodologias, exige um profissional experiente e persistente,

pois a chance de se encontrar o parasito é diretamente proporcional ao tempo dedicado ao exame da lâmina (63).

O quadro histopatológico na LTA está representado por inflamação crônica, que compromete a derme da mucosa em extensão variável. Esse quadro é também observado em outras patologias, portanto não particulariza a doença, sendo necessário observar outras alterações peculiares da LTA. Alguns estudos sobre a histopatologia da LTA mostram como achados mais característicos a necrose tecidual, em suas diversas expressões morfológicas e a reação granulomatosa desorganizada que a ela frequentemente se associa (31, 32, 33, 34). Nos casos onde é observado principalmente um infiltrado histiolinfoplasmocitário, sem parasitos, o que corresponde à maioria, a plasmocitose constitui um elemento sugestivo (30).

O exame histopatológico, pode ser útil no diagnóstico diferencial, pois permite eliminar várias outras patologias, dentre elas paracoccidiodomicose e neoplasias, que são comumente confundidas com leishmaniose e fornece dados que associados aos dados clínicos e epidemiológicos, podem sugerir diagnóstico de leishmaniose (64).

Na prática, a conduta mais utilizada é a pesquisa direta de parasitos e a intradermorreação, aliadas ao aspecto clínico da lesão e ao antecedente epidemiológico. O despreparo das unidades de saúde para o diagnóstico de LTA é, sem dúvida, um grande obstáculo para uma abordagem precoce do doente. Normalmente, a maior parte dos serviços de saúde não está capacitada a realizar a pesquisa de parasitos em esfregaço da lesão e/ou não possuem o antígeno de Montenegro para se aplicar a intradermorreação (2).



## **2.7- Tratamento**

Os clínicos ligados a órgãos oficiais de Saúde Pública, no Brasil e no mundo, têm se preocupado sobre maneira tanto com o tratamento quanto com a prevenção das leishmanioses. Apesar das enormes dificuldades em se compreender os fenômenos biológicos envolvidos no combate da infecção pelo hospedeiro, vários pesquisadores têm se dedicado a estudos da patologia, imunopatologia e quimioterapia.

Até 1912, a quimioterapia era insatisfatória quando o tratamento sistêmico das leishmanioses com antimoniais foi introduzido pelo médico brasileiro Gaspar Vianna (63), utilizando o tártaro emético a 1%. Nesta mesma época, Row relatou estudos sobre o valor curativo das promastigotas de cultura de *Leishmanias* utilizadas como vacina no tratamento do Botão do Oriente (63).

Durante anos, o tártaro emético constituiu o único recurso terapêutico para a Leishmaniose. Em face de sua toxidez, dificuldade de aplicação e eficácia insatisfatória (reincidências freqüentes) acabou sendo substituído por antimoniais pentavalentes (64), substâncias menos tóxicas e de rápida eliminação renal. Embora contra indicada em casos de cardiopatias, nefropatias, senilidade e gravidez, representa terapêutica válida, constituindo mesmo no ocaso do século XX, a terapêutica padrão para as leishmanioses.

Atualmente, são utilizados dois antimoniais pentavalentes: o Estibogluconato de Sódio (Pentostan do Wellcome Foundation, London, UK), e o Antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime do Rhone Poulenc, Paris, France). Segundo Herwaldt & Berman (1992), o primeiro é mais usado em países de língua inglesa. Na orientação do Ministério da Saúde do Brasil, estes

dois medicamentos são de primeira linha na terapêutica de casos humanos de leishmanioses, no entanto o Glucantime é o único antimonial pentavalente disponível no Brasil, onde representa a droga de escolha para o tratamento de casos humanos (65).

Como recursos terapêuticos alternativos, têm-se antibióticos e Pentamidinas (Isotianato de Pentamidina). Entre os antibióticos, Anfotericina B e a Rifampicina são os mais recomendados.

Desde a década de 70, métodos imunoterápicos têm sido estudados no Ambulatório Paulo Araújo de Magalhães (66). A imunoterapia é uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento das leishmanioses, tendo sido introduzida por Row em 1912 e logo abandonada dada à eficácia do tártaro emético, introduzido por Gaspar Viana na mesma época (67).

Mayrink e colaboradores (68), utilizando como agente imunoterápico a vacina desenvolvida por eles em 1979, relatam o sucesso terapêutico com a percentagem de 75,8%, no tratamento de 62 pacientes, portadores da forma cutânea. O uso da quimioterapia associada à imunoterapia tem demonstrado ser efetiva no tratamento de pacientes com leishmaniose difusa (66, 67, 68, 69).

Finalmente, vale destacar que alguns autores, estudando o tratamento da Leishmaniose Tegumentar, destacam a importância de se conhecer a espécie de *Leishmania* causadora para definir o melhor tratamento (70).

Como as técnicas para identificação das espécies de *Leishmania* não são amplamente disponíveis, os clínicos tratam os pacientes sem a

identificação da espécie, inferindo a partir da definição geográfica dos pacientes e de dados epidemiológicos da região (70).

Além da discussão a respeito da melhor droga e do melhor esquema terapêutico, a falta do melhor critério de cura é também um ponto ainda bastante controverso (35).

### **3- OBJETIVOS**

#### **3.1 - Objetivo Geral**

Avaliar as lesões de Leishmaniose Tegumentar Americana em pacientes atendidos no município de Montes Claros – MG no período de 2002 a 2006.

#### **3.2 - Objetivos Específicos**

- 1- Descrever os aspectos sociodemográficos, clínicos, terapêuticos e histomorfológicos de pacientes da população estudada.
- 2- Caracterizar as alterações histopatológicas básicas da epiderme e da derme verificadas nas lesões de Leishmaniose Tegumentar Americana.

#### **4- METODOLOGIA**

O capítulo “Metodologia” apresenta-se aqui suprimido, uma vez que a presente dissertação foi confeccionada tendo como escopo a inserção de artigo científico. Sendo assim, a metodologia encontra-se descrita no próprio artigo científico.

O artigo produzido intitula-se:

***Avaliação sociodemográfica, clínica, terapêutica e histomorfológica de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) atendidos no município de Montes Claros – Minas Gerais.***

**Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**

**Submetido em 01/02/2009**

## 5- RESULTADOS

### 5.1. Artigo Científico

#### **Avaliação sóciodemográfica, clínica, terapêutica e histomorfológica de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) atendidos no município de Montes Claros – Minas Gerais.**

*Hystomorphological, therapeutic, clinical and social demographic evaluation of American Tegumentary Leishmaniasis lesions of patients assisted in the Montes Claros city – Minas Gerais*

Ana Paula Venuto Moura<sup>1</sup>, Agostinho Gonçalves Viana<sup>1</sup>, Erivelton Pereira dos Santos<sup>1</sup>, Alfredo Maurício Batista de Paula<sup>1</sup>, Ana Cristina de Carvalho Botelho<sup>1</sup>.

#### **Resumo:**

Realizamos uma avaliação descritiva de 54 pacientes com Leishmaniose Tegumentar atendidos no município de Montes Claros/MG durante os anos de 2002 a 2006 com biópsia realizada. Foram utilizados dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação para avaliação clínica e sociodemográfica, e lâminas com colorações histológicas de rotina e histoquímicas para avaliação morfológica. Os pacientes procediam do meio urbano e rural. O gênero masculino foi o predominante, com idade média de 42,3 anos. A principal forma clínica observada foi a cutânea, e o antimonial pentavalente foi aplicado em 98,1% dos pacientes. As principais alterações epiteliais foram: degeneração hidrópica da camada espinhosa, disceratose, hiperkeratose e exocitose. Na derme, a principal reação observada foi a exsudativa celular, com células mononucleares, mastócitos, eosinófilos e polimorfonucleares. Foi ainda encontrada, reação crônica granulomatosa epitelióide e focos de necrose. As alterações histopatológicas foram variadas, não se enquadrando em um padrão histopatológico característico.

**Palavras-chaves:** Leishmaniose. Histopatologia. Epidemiologia.

---

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES, Montes Claros, MG.

Endereço para correspondência: Dra. Ana Cristina Botelho de Carvalho. R. Geralda Gomes da Silva 561, 39401-059 Montes Claros, MG.

Tel.:55 38 3212-2247

e-mail: anacristina.botelho@yahoo.com.br

**Hystomorphological, therapeutic, clinical and social demographic evaluation of American Tegumentary Leishmaniasis lesions of patients assisted in the Montes Claros city – Minas Gerais**

***Abstract:***

We realized a descriptive evaluation of 54 patients with American Tegumentary Leishmaniasis lesions assisted in the Montes Claros/MG city from 2002 to 2006 year with performed biopsies. Information System of Notification of Diseases data were used in order to make social demographic and clinical evaluation and slides with hystological coloration of routine and hystochemical to make morphological evaluation. Patients were come from urban and rural region and male people were predominant, with average age 42.3 years old. Cutaneous clinical form was observed mainly and pentavalent antimonial was applied in 98.1% of the patients. The most important epithelial alterations were hidropic degeneration of the prickle layer, disceratosis, hyperkeratosis and exocitosis. In the dermis, cellular exsudative reaction was observed mainly, occurring monocytes, mastocytes, eosinophils and neutrophils . Moreover, epithelioid granulom chronic reaction and focus of necrosis were found. Hystopathological alterations were varied, not adjusting in a characteristic hystological standard.

***Key words:*** Leishmaniasis. Pathology. Epidemiology .

## 1- Introdução

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma antropozoonose, de evolução crônica, que acomete a pele e mucosas de forma localizada ou difusa, cujas manifestações clínicas dependem da espécie de *Leishmania*, dos flebotomíneos vetores e da resposta imunológica do hospedeiro vertebrado<sup>7 29</sup>.

No Brasil, até a década de setenta, todos os casos de LTA eram atribuídos à *Leishmania braziliensis*. Com o aprimoramento das técnicas de análise e a intensificação dos estudos ecológicos e epidemiológicos outras espécies foram descritas, sendo registradas até o momento seis espécies causadoras da LTA: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, responsável pela leishmaniose cutânea localizada, disseminada e mucocutânea; *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Viannia) lainsoni*, *Leishmania (Viannia) shawi*, *Leishmania (Viannia) naiffi*, responsáveis pela leishmaniose cutânea localizada e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, responsável pela leishmaniose cutânea localizada e difusa<sup>22 18</sup>. Em estudo realizado em Minas Gerais, 96% dos casos de Leishmaniose Cutânea foram atribuídos à *Leishmania (Viannia) braziliensis*, e apenas 4% à *Leishmania (Leishmania) amazonensis*<sup>33</sup>.

As leishmanioses estão em expansão devido às graves modificações nos ecossistemas, especialmente o desflorestamento para assentamentos populacionais, abertura de estradas, projetos de irrigação, construção de usinas hidrelétricas, urbanização desmedida. Agravam a situação, desnutrição, susceptibilidade genética, síndrome da imunodeficiência adquirida e resistência do parasito aos antimoniais pentavalentes<sup>12 3</sup>. Os principais focos de LTA



estão localizados em oito países: Afeganistão, Arábia Saudita, Argélia, Brasil, Irã, Peru, Síria e Venezuela. A incidência anual é estimada entre 1 e 1,5 milhão de casos. Em várias áreas do mundo observa-se o constante aumento do número de casos de LTA relacionados ao aumento na notificação de casos novos pela vigilância epidemiológica, ao desenvolvimento econômico e às modificações no comportamento e no meio ambiente, aumentando a exposição ao vetor <sup>46</sup>. No Brasil, a LTA acomete principalmente as populações rurais do norte, nordeste e centro-oeste. Estudos mais antigos relatam uma maior incidência em adultos jovens e do sexo masculino. Porém, de acordo com o Ministério da Saúde, o perfil mudou, passando a atingir a todas as idades e sexos de maneira quase que uniforme<sup>30</sup>.

A atual importância da LTA reside não somente na sua alta incidência e ampla distribuição geográfica. Há também a possibilidade de assumir formas que podem determinar lesões destrutivas, desfigurantes e também incapacitantes, com grande repercussão no campo psicossocial do indivíduo <sup>16</sup>

17.

As drogas de primeira escolha no tratamento das leishmanioses são os antimoniais pentavalentes. Foi padronizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que a dose deste antimonial seja calculada em mg Sb/kg/dia, havendo dois tipos de antimoniais pentavalentes que podem ser utilizados, o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogluconato de sódio, sendo este último não comercializado no Brasil <sup>30</sup>. Há drogas alternativas como stibugluconato de pentamidina e anfotericina B, utilizadas nas formas resistentes ao tratamento convencional. Vale enfatizar que, mesmo com o

tratamento adequado, a ocorrência de recidivas e/ou comprometimento mucoso é freqüente, sendo de 2% nos casos tratados e ao redor de 10% nos casos não tratados<sup>7</sup>.

O estudo histopatológico da LTA surgiu com a identificação da doença no Brasil. Desde então, a maioria dos autores analisou a histopatologia das lesões dos pacientes tentando correlacioná-la a um prognóstico<sup>26</sup>, associá-la com a eliminação do parasito na evolução da lesão<sup>36</sup>, identificar padrões histopatológicos da evolução das lesões<sup>27</sup>, ou ainda, tentando correlacioná-la com o quadro clínico e/ou resposta imunológica<sup>20</sup>. O quadro histopatológico da LTA varia desde um infiltrado inflamatório de células mononucleares e neutrófilos, até reações granulomatosas com ou sem necrose. Nos estudos sobre a histopatologia da LTA, os achados mais predominantes foram a necrose tecidual, em suas diversas expressões morfológicas, e a reação granulomatosa desorganizada que a ela frequentemente se associa<sup>25 26 27 36</sup>. Nos casos onde é observado principalmente um infiltrado histiolinfoplasmocitário, sem parasitos, o que corresponde à maioria, a plasmocitose constitui um elemento sugestivo<sup>36</sup>. O aspecto histopatológico das leishmanioses da pele parece ser essencialmente o mesmo nas suas diversas variedades observadas em diferentes partes do mundo<sup>28</sup>. Não obstante, estudos de LTA nas regiões Amazônica e Centro-Oeste do Brasil demonstraram diferenças clínicas e histopatológicas distintas numa e noutra região<sup>24</sup>. Alguns autores propuseram classificações histopatológicas baseadas nos padrões morfológicos observados, e associações destes com a evolução das lesões e prognóstico<sup>21 25 26 27 35</sup>.

Embora a resistência ou susceptibilidade à *Leishmania* sejam mediadas por células T, vários estudos têm demonstrado que uma variedade de células, incluindo os mastócitos, pode estar envolvida na defesa do hospedeiro contra o parasito<sup>8 32 38 45</sup>.

O papel dos mastócitos foi avaliado em infecção experimental com *L. (L.) major* e com *L. (L.) donovani*, em linhagens de camundongos resistentes (C57BL/6 e CBA/T6T6) e susceptível (BALB/c) para a infecção de ambas as espécies, os resultados mostraram que o recrutamento e a função de mastócitos são diferentes entre as linhagens de camundongos. Foram observadas também maior quantidade de mastócitos na linhagem resistente, independente da espécie de *Leishmania* infectante. Os resultados sugerem que em hospedeiros susceptíveis os mastócitos desempenham papel favorável ao estabelecimento da infecção, enquanto que em hospedeiros resistentes, a ação destas células seja antiparasitária<sup>45</sup>.

Assim, o presente estudo teve por objetivo realizar uma avaliação descritiva sociodemográfica, clínica, terapêutica e histomorfológica dos pacientes com LTA atendidos no município de Montes Claros/MG entre os anos de 2002 a 2006 que realizaram biopsia.

## **População Estudada , Materiais e Métodos**

### **População de estudo**

A amostra estudada consiste de 54 pacientes portadores de LTA, atendidos pela Secretaria Municipal de Saúde de Montes Claros - MG durante o período de 2002 a 2006. O critério de inclusão nesse estudo foi a presença

de material de biópsia para ser analisado e ter registro no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O diagnóstico de LTA foi realizado através de exames histopatológico, parasitológico direto e/ou Intradermorreação de Montenegro (IDRM). Os pacientes apresentaram pelo menos um teste positivo para a LTA, e todos receberam tratamento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da UNIMONTES, parecer de nº 81807/2007.

### **Análise sociodemográfica, clínica e terapêutica**

Os dados sóciodemográficos, clínicos e terapêuticos dos pacientes foram obtidos a partir das fichas de cadastro de doenças de notificação compulsória do SINAN, obtidas na Secretaria Municipal de Saúde de Montes Claros. As variáveis avaliadas foram: *Sociodemográficas* gênero, cor da pele, anos de estudo, idade e moradia; *Clínicas*: forma clínica, co-infecção HIV e exames laboratoriais (histopatológico, IDRM, exame parasitológico direto); *Terapêuticas*: droga inicial administrada, dosagem de medicamento prescrita e número de dias em tratamento.

### **Análise histopatológica**

A partir do material de biópsia foram confeccionadas lâminas histológicas de 4 micrômetros ( $\mu\text{m}$ ) de espessura. As colorações utilizadas foram Azul de Toluidina (AT) para identificação dos mastócitos e Hematoxilina e Eosina (HE) para visualização das alterações presentes na epiderme e dos infiltrados inflamatórios presentes na derme. Para a coloração de AT fez-se a remoção da parafina com banhos de xileno; hidratamos em imersões aquosas

a partir do etanol absoluto numa concentração (v/v) decrescente (100; 80 e 70) em seguida mergulhamos em água corrente por 5 minutos. Na seqüência as lâminas foram coradas com o AT (0,1g de AT em 100mL de água destilada) por 30 minutos. A desidratação foi realizada em imersões rápidas no etanol em concentração (v/v) crescente (70; 80 e 100) em seguida foram mergulhadas em xileno por três vezes e montadas com lamínula e entellan. Para a coloração de HE foi seguido o protocolo de Bancroft<sup>5</sup>.

Estas preparações foram examinadas em microscópio óptico no aumento de 100 e 400X, sob o ponto de vista histopatológico e foram avaliadas de acordo com o critério de prevalência e a significância do elemento característico do processo inflamatório.

Para as alterações epiteliais adotamos o critério de presença ou ausência (tabela 3) e consideramos os seguintes achados morfológicos: *ulceração* quando se nota a perda parcial ou total da epiderme e parte da derme; *acantose* para um aumento expressivo da camada espinhosa; *exocitose* quando encontramos células inflamatórias no tecido epitelial; *papilomatose* quando observamos projeções de papilas dérmicas acima do nível da superfície cutânea; *hiperceratose* quando verificamos um aumento na espessura da camada córnea; *disceratose* para ceratinização precoce das células epidérmicas e *degeneração hidrópica da camada espinhosa* quando as células da camada espinhosa apresentavam-se vacuolizadas.

Para avaliar as alterações morfológicas presentes na derme classificamos as reações exsudativas dos tipos plasmática ou celular, de acordo com o predomínio de edema ou de células inflamatórias, sendo adotada

uma gradação nominal e crescente (ausente; leve/moderado; intenso). As células do infiltrado inflamatório consideradas foram: polimorfonucleares; eosinófilos; mononucleares; mastócitos; células gigantes multinucleares do tipo langhans e corpo estranho. Foram também avaliadas a presença de necrose e de granulomas dos tipos epitelióide e corpo estranho. Após uma avaliação geral das lâminas foi adotado um valor percentual aproximado para os polimorfonucleares; eosinófilos e mononucleares em valor menor, maior ou igual a 5%. As células gigantes foram contadas e quantificadas em menor, maior ou igual a 5. Os mastócitos, granulomas e necrose foram avaliados como presentes ou ausentes

### **Análise estatística**

Foi realizada análise descritiva das variáveis incluídas nesse estudo. As análises dos dados foi no software SPSS<sup>®</sup> (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 13.0 para Windows<sup>®</sup>.

### **Resultados**

No período entre os anos de 2002 e 2006 foram notificados 237 casos de LTA no município de Montes Claros - Minas Gerais, porém em apenas 54 pacientes foi realizada a biopsia para análise histopatológica, por esta razão estes foram os incluídos nesse estudo.

A tabela 1 apresenta as características sociodemográficas desses pacientes, onde se observa um predomínio (37=68,5%) do gênero masculino com idade média de 42,3 anos residentes nos meios urbano e rural.

A tabela 2 ilustra os aspectos clínicos registrados nas fichas de

investigação de LTA do SINAN, sem registro de co-infecção com o vírus HIV e a maioria (47=87%) apresentou a forma cutânea da doença. A tabela 3 e as figuras 1 e 2 apresentam os achados histopatológicos encontrados no epitélio de revestimento.

A Tabela 4 ilustra os achados histopatológicos encontrados nos tecidos conjuntivos subepiteliais. A reação exudativa predominante foi do tipo celular, onde o infiltrado inflamatório foi mononuclear difuso (figuras 3 e 4). Destacamos a presença de mastócitos na maioria (34=64,8%) das lesões (figuras 5 e 6). Foi observado ainda reação crônica granulomatosa epitelióide em algumas (12=22,2%) das lesões (figuras 7 e 8).

## **Discussão**

O perfil sócio-demográfico dos indivíduos deste estudo mostrou uma predominância de LTA em indivíduos do gênero masculino (37=68,55%) com idade média de 42,3 anos, o que está de acordo com outros trabalhos na literatura<sup>22 42 2</sup> podendo estar associado às atividades ocupacionais e de lazer em áreas consideradas de risco no Norte de Minas. A presença da doença em mulheres e crianças reforça as observações na literatura<sup>23 37</sup> de ocorrência da LTA no domicílio e peridomicílio. No entanto, outros autores<sup>17 30 39</sup> têm apontado uma mudança no perfil epidemiológico da LTA, eles observam um acometimento de indivíduos independentemente do gênero, idade, tipo de ocupação ou habitação.

Um dado relevante na nossa amostra foi o aspecto moradia, observa-se um número significativo de indivíduos (22=40%) residentes em meio urbano. Estudos sobre o processo de urbanização de espécies de flebotomíneos,

mostram a presença de espécies vetoradas em áreas alteradas, como plantações de monoculturas, mas também no peridomicílio e intradomicílio. A existência de ambiente favorável à reprodução de flebotomíneos associado à presença de animais domésticos pode justificar o grande número de insetos nesse ambiente<sup>13</sup>.

Neste trabalho verificou-se que entre as técnicas realizadas para diagnóstico laboratorial da LTA, a IDRМ apresentou positividade em 68,5%(37) dos indivíduos, seguindo-se o histopatológico de 57,4%(29) e o parasitológico direto de 48%(26). Observou-se também que a maioria dos pacientes foi diagnosticada através do exame IDRМ que tem sua origem descrita em 1926<sup>43</sup> e ainda hoje, apesar de não ser considerado o *padrão ouro*, é o mais utilizado com uma boa aplicabilidade clínica e baixo custo. A sensibilidade do método varia de 80 a 100% , dependendo da quantidade de proteína e da espécie de *Leishmania* utilizada no preparado e da forma de preservação dos antígenos<sup>1</sup>

15 .

A microscopia direta do esfregaço ou impressão possui uma baixa sensibilidade ao parasito (50-70%) ao passo que a identificação de granulomas, com ou sem parasitas, na análise histopatológica parece apresentar boa sensibilidade (70-100%)<sup>43</sup>. Outro aspecto sobre o diagnóstico é que a análise histopatológica é particularmente relevante sendo capaz de descartar importantes diagnósticos diferenciais, como lesões neoplásicas e outras doenças infecciosas de significância epidemiológica<sup>30</sup>.

A forma clínica apresentada pela maioria dos pacientes desse estudo foi a forma cutânea (87%=47). Resultados semelhantes foram observados nos



estados do Paraná e de São Paulo, enquanto que no estado da Bahia relataram 67,1% de pacientes apresentando a forma mucocutânea<sup>39 19 6</sup>.

O antimônio pentavalente foi administrado em 94,4%(47) dos pacientes. Este é indicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde (MS) para tratamento de todas as formas de leishmaniose tegumentar, embora as formas mucosas exijam maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas<sup>46 30</sup>.

Neste estudo as alterações epidérmicas observadas mais predominantes foram: degeneração hidrópica da camada espinhosa, hiperkeratose, exocitose e acantose estando de acordo com os achados referidos em estudos anteriores<sup>25 26</sup> que as consideraram como sendo inespecíficas e reacionais ao processo inflamatório sediado na derme. Com a regressão do processo inflamatório, sob terapêutica ou por involução espontânea, o epitélio retorna ao seu aspecto habitual. Entretanto, um estudo histopatológico de lesões de LTA após tratamento e cura clínica observou a persistência de um moderado infiltrado inflamatório, de hiperkeratose, embora menos acentuada; acantose e diskeratose, concluindo que nem sempre a cura anatomo-clínica coincide com a cura histopatológica<sup>10</sup>.

Embora não tenha sido objetivo deste estudo adotar as classificações de padrões histopatológicos propostas por diversos autores em estudos anteriores<sup>9 25 26 35</sup>, pode-se observar que a reação exudativa predominante foi a do tipo celular como um dos padrões propostos denominado de Reação Exudativa Celular (REC)<sup>25</sup>. Esse tipo de reação exudativa corresponde a um processo inflamatório crônico inespecífico constituído por um infiltrado

linfoplasmoistocitário. Em um outro estudo evolutivo de lesões de LTA, os autores registraram ser possível afirmar que o padrão de Reação Exudativa Celular constitui o quadro inicial e final da lesão<sup>26</sup>.

Nesse estudo foi feita análise das células presentes no infiltrado inflamatório, o que se justifica pelos estudos que têm demonstrado que apesar da resistência ou suscetibilidade à *Leishmania* ser mediada por células T, uma variedade de células, incluindo os mastócitos, pode estar envolvida na defesa do hospedeiro contra o parasito<sup>8 31 44</sup>.

Nesse estudo foram visualizados polimorfonucleares neutrófilos em 37%(20) das lesões. Em um estudo, para verificar se a *Leishmania* pode modificar a apoptose espontânea dos neutrófilos, foram encontrados resultados que sugeriram um efeito antiapoptótico indicando que a infecção com *Leishmania* pode prolongar o tempo de sobrevivência dos neutrófilos<sup>14</sup>.

No infiltrado inflamatório houve predominância de mononucleares, o que está de acordo com diversos estudos que consideram que esse quadro histopatológico corresponde àquele, comumente descrito, como processo inflamatório crônico inespecífico, rico em mononucleares<sup>4 35 26</sup>.

Em relação ao encontro de mastócitos na maioria das lesões (34=64,8%), sugere-se uma participação importante desses na patogênese da LTA. Estudos têm mostrado o envolvimento de mastócitos na regulação da imunidade contra várias espécies de *Leishmania*<sup>45</sup>. Na infecção por *Leishmania* pode ocorrer a ativação de mastócitos, a liberação de mediadores pró-inflamatórios e a fagocitose pelos mesmos. Essas células podem produzir interleucina-4 (IL-4), o que parece ser requerido para o estabelecimento de

infecções de *Leishmania major* em camundongos<sup>32</sup>. Essa hipótese é corroborada por um grande número de mastócitos encontrados na pele de camundongos, predominantemente na derme superficial, onde a *L. major* foi encontrada após a picada do flebotomíneo<sup>34 45</sup>.

A formação de granuloma epitelióide é considerada um achado característico da LTA e já foi evidenciada por outros autores<sup>11 26</sup>. Foi verificado que a presença de reação granulomatosa limita o número de lesões e faz com que a lesão inicial tenha mais dificuldade em se ulcerar, o que sugere que a reação granulomatosa deixe a lesão mais superficial levando a um melhor prognóstico<sup>11</sup>. Magalhães e seu grupo também associaram a formação de granuloma a um melhor prognóstico<sup>26 27</sup>. Entretanto, outros autores<sup>9</sup> mostraram a presença de mais de um padrão histopatológico num mesmo paciente e sugeriram que estes não representam um estágio da doença não podendo ser correlacionados com prognósticos e respostas terapêuticas.

A necrose tecidual observada em 51,9%(28) dos casos aqui descritos está de acordo com estudos anteriores<sup>27 35</sup>. Outros autores<sup>36</sup> acreditam que a necrose seria resultado da expressão de antígenos dos parasitos, pelos macrófagos, em sua membrana, onde haveria a formação de complexos antígeno-anticorpo, que ativariam o complemento. O complemento e/ou os leucócitos por ele atraídos seriam os responsáveis pela necrose dos macrófagos. Estudando o comportamento evolutivo da lesão cutânea produzida em primatas da espécie *Cebus apella* foi observado necrose em maior intensidade nas lesões produzidas por *Leishmania braziliensis*<sup>40</sup>.

O padrão de acometimento da LTA na região do Norte de Minas mantém

algumas alterações histopatológicas de estudos realizados em outras regiões<sup>24</sup>  
<sup>28</sup> porém sem um padrão característico. As variáveis epidemiológicas são dinâmicas e exigem acompanhamento contínuo dos novos casos.

**Referências bibliográficas:**

1. Akuffo H et al. In vivo evaluation of immune response in leishmaniasis: the use of cross-species leishmanin preparations for skin testing. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 53: 16-22, 1995.
2. Araújo NS; Machado M I; Rocha A ; Cury MC. Aspectos Clínicos e Histopatológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana em Pacientes Atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brasil *Revista de Patologia Tropical* 37 (1): 23-31, 2008.
3. Ashford R. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonosis. *Int J Parasitol* 15: 17-24, 2000.
4. Azulay RD. Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar. *Dermatol. Iber. Latin. Am.* 1960; 2:7-15. Apud Bittencourt, AL, Barral, A. Evaluation of the histopathological classifications of American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 86(1):51-56, 1991.
5. Bancroft ID; Stevens A; Turner DR. *Theory and Practice of Histological Techniques* 4ed. Churchill, Livingstone, Nova York, 1996.
6. Barreto AC et al. Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica do Estado da Bahia. I – Leishmaniose humana. *Boletim Oficial Sanitário Panamericano* 90:415-22, 1981.
7. Bassano SA & Camargo L M A. Leishmaniose Tegumentar Americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 7( 3) 14-24, 2004 .
8. Belkaid Y, Mendez S, Lira R, Kadambi N, Milon G., Sacks D. A natural model of *Leishmania major* infection reveals a prolonged “silent” phase of parasite amplification in the skin before the onset of lesion formation and immunity. *Journal of Immunology* 165: 969–977, 2000.
9. Bittencourt AL & Barral, A. Evaluation of the histopathological classifications of American Cutaneous and mucocutaneous Leishmaniasis. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz* 86(1): 51-56, 1991.
10. Botelho, ACC *et al.* Histopathology of human american cutaneous leishmaniasis before and after treatment. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1998 ; 31:11-18.
11. D’Ávila SCGP. Estudo retrospectivo dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana diagnosticados no laboratório de patologia do Hospital de Base da FAMERP nos anos de 1995-2000, com enfoque clínico e anatomopatológico. *Arquivos Ciência e Saúde* 11(2): 2-5, 2004.

12. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative immunology. Microbiology Infect Disease* 27:132-141,2004.
13. Dias ES; França-Silva JC, Silva JC; Monteiro E M; De Paula KM, Gonçalves CM; Barata RA. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) de um foco de leishmaniose tegumentar no Estado de Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40(1):49-52, 2007.R
14. Eresso A, Dorthe MK, Ger van Za, Helmut L, Birgit H, Kerstin M, Werner S, Tama's L. Inhibition of the Spontaneous Apoptosis of Neutrophil Granulocytes by the Intracellular Parasite *Leishmania major*. *The Journal of Immunology* 169: 898–905, 2002.
15. Furtado T. Critérios para diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar Americana. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 65: 51-86, 1994.
16. Gontijo B & Carvalho, M. Leishmaniose tegumentar americana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36(1): 71-80, 2003.
17. Gontijo CMF, Silva ES, Fuccio MD, Sousa MCA, Pacheco RS, Dias JD, Andrade-Filho JD, Brazil RP, Melo MN. Epidemiological studies of outbreak of cutaneous leishmaniasis in the Rio Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil. *Acta Tropica* 81: 143-150, 2002.
18. Gramiccia M & Gradoni L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *Int J Parasitol* 35:1169-1180, 2005.
19. Guimarães MCS; Celeste BJ; Camargo ME & Diniz JMP. Seroepidemiology of cutaneous leishmaniasis from Ribeira do Iguape Valley IgM and IgG antibodies detected by means of an immunoenzymatic assay (ELISA). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 25:108-112, 1983.
20. Gutierrez Y, Graciela H, Salinas Glória P, Liliana, B et al. Correlation between histopathology, immune Response, Clinical presentation and evolution in *Leishmania braziliensis* infection. *Am J Trop Med Hyg* 45(3):281-289, 1991.
21. Lainson R & Shaw, JJ. Evolution, Classification and geographical distribution. In: Peters & Killick-Kendrick, *ed.* - *The Leishmaniasis in biology and Medicine*. London Academic Press 1, 1987.
22. Machado MI, Afonso-Cardoso SR, Meneses MA. Estudos bioecológicos em leishmaniose tegumentar americana (LTA) no Triângulo Mineiro (TM) e Alto Paranaíba (AP) 1982-2002. In: *Anais da VI Reunião de Pesquisa Aplicada em Leishmaniose*. Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2002.
23. Machado MI, Nishioka AS, Ferreira MS, Costa-Cruz JM, Rocha A, Silva AM, Silva M, Gonçalves-Pires MRF. Leishmaniose tegumentar americana no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil: Aspectos clínico-laboratoriais e epidemiológicos de uma microepidemia. *R Cent C Bioméd Univ Fed Uberlândia* 8: 17-28, 1992.

24. Magalhães, AV *et al.* Características clínico-patológicas diferenciais entre casos da região Amazônica e região Centro-Oeste na Leishmaniose Tegumentar. Anais do XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Natal, RN, 03 a 08 fevereiro, 1980.
25. Magalhães AV, Llanos A, Cuba C. *et al.* Nova classificação histopatológica da Leishmaniose Tegumentar. Anais do VI Congresso da Regional Centro-Leste da S. B. de Patologistas 03 a 06 Nov. Uberlândia – MG, 1982.
26. 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 28(4):253-262, 1986(a).
27. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick AN, Llanos – Cuentas Costa JML, Cuba CC, Marsden A. Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. 4. Classificação histopatológica. Rev. Inst. Med. Trop. 28(6): 421-430, 1986 (b).
28. Marroquin F & Biagi F. Estudio de 19 Biópsias de Leishmaniasis Tegumentaria de México. Rev. Latino Americana Anatomia Patológica 1:145-158, 1957.
29. Marzochi MCA, Sabroza PC, Souza MA. Observações sobre leishmaniose tegumentar, cinco anos após profilaxia. Rev Saúde Públ 22: 73-77, 1988.
30. Ministério da Saúde do Brasil. Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília 2ª ed: 15-17, 2007.
31. Modlin RL, Pirmez C, Hofman FM, Torigian V, Uyemura K, Rea TH, Bloom BR, Brenner MB. Lymphocytes bearing antigen-specific – T-cell receptors accumulate in human infectious disease. Nature 339: 544-548, 1989.
32. Oliveira MP; Lima MCR; Calheiros AS; Martins MA; Anta PRZ, De Luca PM, Pirmez C; *Leishmania (Viannia) braziliensis*: human mast cell line activation induced by logarithmic and stationary promastigote derived-lysates. Experimental Parasitology 109: 72-79, 2005.
33. Passos VMA. *Leishmania (Viannia) braziliensis* is the predominant species infecting patients with American cutaneous leishmaniasis in the State of Minas Gerais, southeast Brazil. Acta Tropica 72: 251–258, 1999.
34. Reiner SL; Locksley RM. The regulation of immunity to *Leishmania major*. Annu. Rev. Immunol 13: 151-177, 1995.
35. Ridley DS, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC. A Histological classification of mucocutaneous leishmaniasis in Brazil and its clinical evaluation. Trans. of the Royal Society of Trop. Med and Hyg 74: 4, 1980.
36. Ridley DS. Histopathogenic Mechanisms in Leishmaniasis. Pathologica 75:471-79, 1983.

37. Sabroza PC. O domicílio como fator de risco na leishmaniose tegumentar americana. Estudo epidemiológico em Jacarepaguá. Município do Rio de Janeiro. Esc Nac Saúde Públ 32: 123-26, 1981.
38. Scharton TM, Scott P. Natural killer cells are a source of interferon gamma that drives differentiation of CD4+ T cell subsets and induces early resistance to *Leishmania major* in mice. Journal of Experimental Medicine 178: 567–577, 1993.
39. Silveira TGV. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar em área endêmica do Estado do Paraná, Brasil. Cad. Saúde Pública 12(2): 141-147, 1996.
40. Silveira FT. Leishmaniose cutânea experimental. III - Aspectos histopatológicos do comportamento evolutivo da lesão cutânea produzida em *Cebus apella* (PRIMATES: CEBIDAE) por *Leishmania (Viannia)laisonii*, *L. (V.) braziliensis* e *L. (Leishmania) amazonensis*. Revista do Instituto Medicina Tropical. São Paulo, 32 (6), 1990.
41. Souza WJS et al. Montenegro skin test for american cutaneous Leishmaniasis carried out on school children in Rio de Janeiro, Brazil: an indicator of transmission risk. Acta Tropica 52:111-119, 1992.
42. Terra SA, Cyrino IFS, Reis MA, Teixeira VPA. Leishmaniose Tegumentar na região das Bacias do Baixo Rio Grande e Alto Paranaíba, Minas Gerais. In:Anais da VI Reunião de Pesquisa Aplicada em Leishmaniose. Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2002.
43. Vega-Lopez F. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis. Curr Opin Infect Dis 16: 97-101, 2003.
44. Von Stebut E; Metz M; Milon G.; Knop J; Maurer M. Early macrophage influx to sites of cutaneous granuloma formation is dependent on MIP-1alpha/beta released from neutrophils recruited by mast cell-derived TNFalpha. Blood 1(101): 210 -215, 2003.
45. Wershil, BK, Theodos CM, Galli SJ, Titus RG. Mast cells augment lesion size and persistence during experimental *Leishmania major* infection in the mouse. Journal of Immunology 152: 4563–4571, 1994.
46. World Health Organization – Division of Control of Tropical Diseases. 2008. <http://www.who.int./tdr./index.html> (3 Junho de 2008, última data acessada).



## TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Características sociodemográficas da população estudada.

<b>Aspectos Sociodemográficos</b>	<b>Categoria</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Gênero	Masculino	37	68,5
	Feminino	17	31,5
Cor da pele	Branca	14	25,9
	Não branca	33	61,2
	Ignorado	7	13,0
Anos de Estudo	Nenhum	1	1,8
	1 a 7	19	35,2
	Mais de 7	8	14,8
	Ignorado	26	48,2
Idade (em anos)	6 a 12	8	14,8
	17 a 19	2	3,7
	20 a 39	15	27,8
	40 a 59	17	31,5
	59 a 90	12	22,2
Moradia	Rural	19	35,2
	Urbana	22	40,7
	Ignorado	13	24,1

Tabela 2: Características clínicas e terapêuticas

	<b>Aspectos clínicos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Forma clínica	Cutânea	47	87,0
	Mucosa	5	9,3
	Mucocutânea	1	1,9
Co-infecção HIV	Ausente	54	100,0
Histopatológico	Encontro do parasito	16	29,6
	Compatível	36	66,7
	Não compatível	2	3,7
Exame parasitológico direto	Positivo	26	48,1
	Negativo	7	13,0
	Não realizado	21	38,9
IDRM	Positivo	37	68,5
	Negativo	10	18,5
	Não realizado	7	13,0
Dosagem de medicamento prescrita (nº de ampolas)	< 10	5	9,3
	≥ 10 ou < 15	21	38,9
	15	2	3,7
	> 15 ou < 20	4	7,4
	20	5	9,3
	> 20	5	9,3
Droga inicial administrada	Antimonial pentavalente	51	94,4
	Outros	1	1,9
Número de dias em tratamento	Média	222,8	
	Desvio-padrão	227,8	
	Min - Max	47 - 1500	
	P <sub>25</sub> ; P <sub>50</sub> ; P <sub>75</sub>	124; 180; 210	

Tabela 3: Achados histopatológicos encontradas no epitélio de revestimento

Alteração histopatológica		presente	
		n	%
<b>Alterações Epiteliais</b>			
Ulceração	Presente	22	40,7
	Ausente	32	59,3
Acantose	Presente	33	61,1
	Ausente	21	38,9
Exocitose	Presente	34	63,0
	Ausente	20	37,0
Papilomatose	Presente	25	46,3
	Ausente	29	53,7
Hiperkeratose	Presente	39	72,2
	Ausente	15	27,8
Diceratose	Presente	41	75,9
	Ausente	13	24,1
Degeneração hidrópica da camada espinhosa	Presente	44	81,5
	Ausente	10	18,5

Tabela 4: Achados histopatológicos encontrados nos tecidos conjuntivos subepiteliais.

Alterações histopatológicas		presente	
		n	%
<b>Reações Exsudativas</b>			
Edema	Leve/moderado	27	50,0
	Intenso	19	33,3
	Ausente	9	16,7
Celular	Leve/moderado	6	11,1
	Intenso	46	85,2
	Ausente	2	3,7
<b>Infiltrado inflamatório</b>			
Polimorfonucleares	Menor que 10%	20	37,0
	Ausente	34	63,0
Eosinófilos	≥ 10%	2	3,7
	< 10%	19	35,2
	Ausente	33	61,1
Mononucleares	≥ 10%	51	94,4
	< 10%	1	1,9
	Ausente	2	3,7
Mastócitos	Presente	34	64,8
	Ausente	20	35,2
<b>Células Gigantes Multinucleares</b>			
Langhans	≥ 5	13	24,1
	< 5	21	38,9
	Ausente	20	37,0
Corpo Estranho	≥ 5	3	5,6
	< 5	10	18,5
	Ausente	41	75,9
<b>Granulomas</b>			
Epitelióide	Presente	12	22,2
	Ausente	42	77,8
Corpo Estranho	Presente	1	1,9
	Ausente	53	98,1
<b>Necrose</b>	Presente	28	51,9
	Ausente	26	48,1

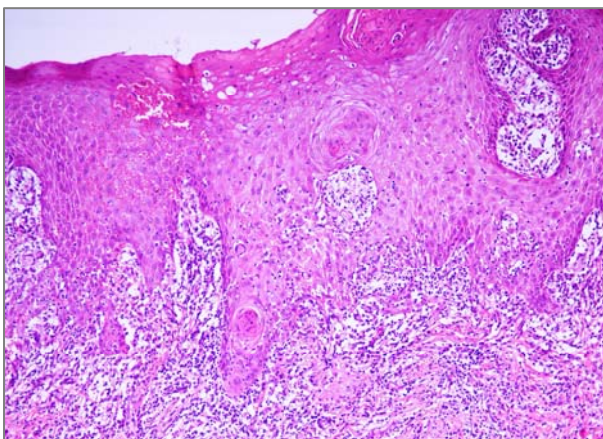


Figura 1- Epitélio com hiperqueratose,acantose exocitose e degeneração hidrópica da camada espinhosa. (Coloração HE)

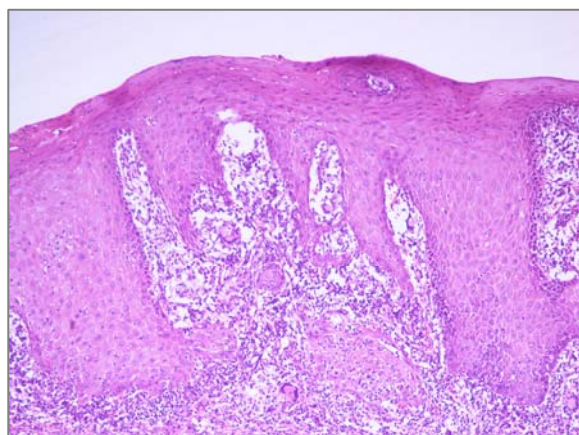


Figura 2- Epitélio com hiperqueratose, acantose, disqueratose e papilomatose. (ColoraçãoHE)

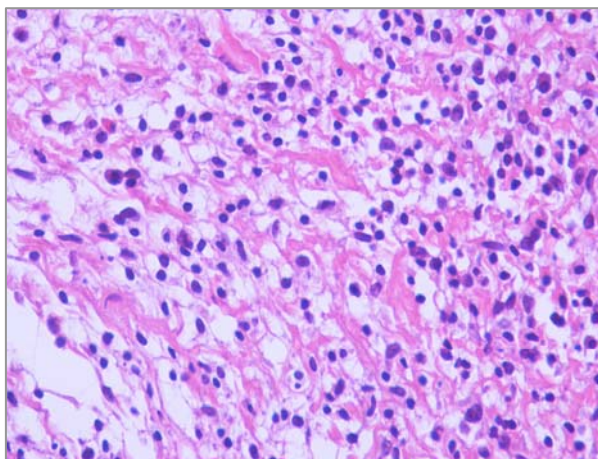


Figura 3-Infiltrado exudativo celular . (Coloração HE)

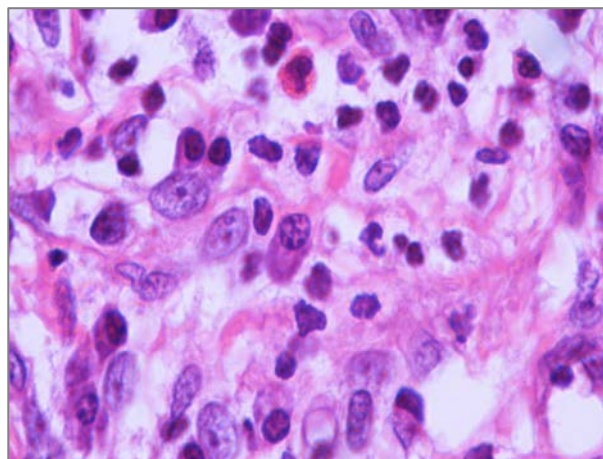


Figura 4- Infiltrado exudativo celular com predominância de mononucleares.(ColoraçãoHE)

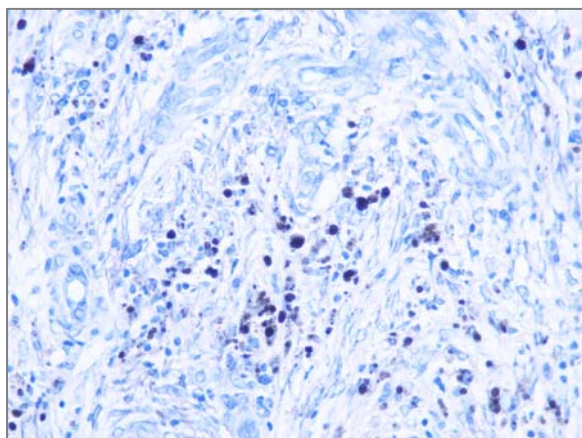


Figura 5- Infiltrado exudativo celular com presença de mastócitos. (Coloração Azul de Toluidina)

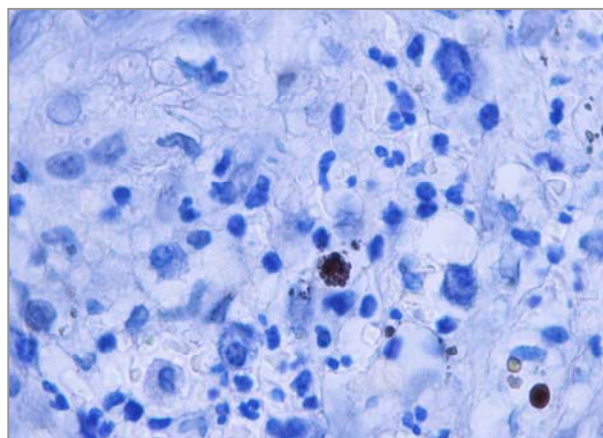
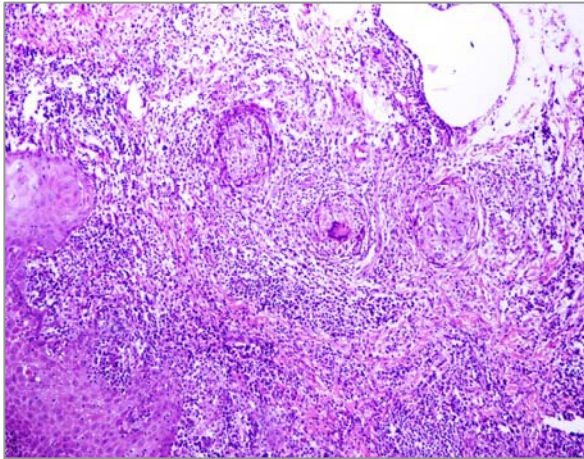


Figura 6- Infiltrado exudativo celular com presença de mastócitos. (Coloração Azul de Toluidina)



| Figura 7- Formação de granuloma epitelióide .  
(Coloração HE)

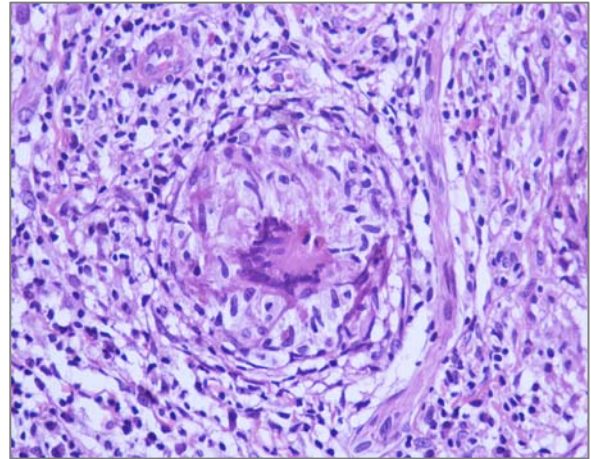


Figura 8 - Formação de granuloma epitelióide.  
(Coloração HE)

## **6- CONCLUSÕES**

Após a realização dos objetivos propostos no presente estudo, concluiu-se que:

- As alterações histopatológicas não podem ser enquadradas em um padrão morfológico característico, pois apresentam muitas variações;
- Os aspectos sociodemográficos, clínicos e terapêuticos da amostra estudada são diversos, necessitando de outros trabalhos para acompanhamento.

## 7- REFERÊNCIAS

1. Ross R. Further notes on *Leishmania's* bodies. British Medical Journal 1903;11:1401.
2. Camargo LMA & Barcinski MA. Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. Ciência e Cultura 2003;01:34-37.
3. Bassano SA & Camargo LMA. Leishmaniose Tegumentar Americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. Rev. Bras. Epidemiologia 2004;7(3):328-337.
4. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Comparative immunology. Microbiol Infect Dis 2004;27:132-141.
5. Ashford R. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonosis. Int J Parasitol 2000; 15:17-24.
6. Handman E. Leishmaniasis: current status of vaccine development. Clin Microbiol Rev 2001;15:112-17.
7. Armijos R, Weigel MM, Calvopina M, Mancheno M. Field trial of a vaccine against new world cutaneous leishmaniasis in an at-risk child population: how long does protection last? J Infect Dis 2003;7:135-142.
8. Paraguassu - Chaves CA. Geografia Médica ou da Saúde (Espaço e doença na Amazônia Ocidental), 2001.
9. Neves PD. Parasitologia Humana . Editora Atheneu, São Paulo, 10<sup>a</sup> edição, 2004
10. Silveira FT. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Leão RNQ. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico 1997. Belém: Editora CEJUP.
11. Lainson R & Shaw, J.J. Evolution, Classification and geographical distribution. In: Peters & Killick-Kendrick, ed. - The Leishmaniasis in biology and Medicine. London Academic Press 1987, 1.
12. Gramiccia M & Gradoni L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. Int J Parasitol 2005;35:1169-1180,.
13. Passos VMA. *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* is the predominant species infecting patients with American cutaneous leishmaniasis in the State of Minas Gerais, southeast Brazil. Acta Tropica 1999;72:251-258.
14. World Health Organization – Division of Control of Tropical Diseases. 2008. <http://www.who.int./tdr./index.html> (3 Junho de 2008, última data acessada).



15. BRASIL. Ministério da Saúde do. Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília, 2007;2ª ed:15-17.
- 16- Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais 2003. Apresentação Seminário sobre Leishmanioses realizado em Montes Claros em outubro de 2006.
17. Gontijo B & Carvalho, M. Leishmaniose tegumentar americana. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2003;36(1):71-80.
18. Gil LHS. Recent observations on the sand fly (Diptera: Psychodidae) fauna of the State of Rondônia, Western Amazônia, Brazil: the importance of *Psychodopygus davisii* as a vector of zoonotic cutaneous leishmaniasis. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 2003;98(6):751-755.
19. Killick - Kendrick R & Rioux JA. Intravectorial cycle of *Leishmania* in the sandflies. Annales de Parasitologie Humaine et Compareé 1991;66(1):71-74.
20. Lacerda MM. The Brazilian leishmaniasis control program. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1994 ;89:489-495.
21. Barral A. & Pedral-Sampaio, D *et al.* - Leishmaniasis in Bahia: evidence that *Leishmania amazonensis* reduces a wide spectrum of clinical disease. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1991;44:536-546.
22. Marzochi MCA. Leishmanioses no Brasil - As Leishmanioses Tegumentares. Rev. Bras. Méd. 1992;63(5/6):82-104.
23. Bittencourt AL & Barral, A. Evaluation of the histopathological classifications of American Cutaneous and mucocutaneous Leishmaniasis. Mem Inst. Osw. Cruz 1991;86(1):51-56.
24. Marroquin F & Biagi F. Estudio de 19 Biópsias de Leishmaniasis Tegumentaria de México. Rev. Latino Americana Anatomia Patológica 1957; 1:145-158.
25. Azogue E C. Diagnóstico histopatológico de la leishmaniasis cutánea y cutaneo-mucosa en Bolivia. Mem. Inst. Osw. Cruz 1983;78(1):13-20.
26. Magalhães, AV *et al.* Características clínico-patológicas diferenciais entre casos da região Amazônica e região Centro-Oeste na Leishmaniose Tegumentar. Anais do XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Natal, RN, 03 a 08 fevereiro, 1980.
27. Azulay RD. Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar. Dermatol. Iber. Latin. Am. 1960; 2:7-15. Apud Bittencourt, AL, Barral, A. Evaluation of the histopathological classifications of American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. Mem. Inst. Osw. Cruz 1991;86(1):51-56.
28. Nicolis GD, Tosca AD, Stratigos JD, Capetanakis JA. A clinical and histological of cutaneous leishmaniasis. Acta Dermatovener 1978;58:521-25.

29. Bryceson ADM. Difuse Cutaneous Leishmaniasis in Ethiopia. I the clinical and histopathological features of the disease. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1969;63:708-737.
30. Ridley DS, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC. A Histological classification of mucocutaneous leishmaniasis in Brazil and its clinical evaluation. Trans. of the Royal Society of Trop. Med and Hyg 1980;74: 4.
31. Magalhães AV, Llanos A, Cuba C. *et al.* Nova classificação histopatológica da Leishmaniose Tegumentar. Anais do VI Congresso da Regional Centro-Leste da S. B. de Patologistas 1982; 03 a 06 Nov. Uberlândia - MG .
32. Ridley DS. Histopathogenic Mechanisms in Leishmaniasis. Pathologica. 1983;75:471-79.
33. 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 1986(a);28(4):253-262.
34. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick AN, Llanos – Cuentas Costa JML, Cuba CC, Marsden A. Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. 4. classificação histopatológica. Rev. Inst. Med. Trop. 1986 (b);28(6):421-430.
35. Botelho, A. C. C. *et al.* Histopathology of human american cutaneous leishmaniasis before and after treatment. Rev Soc Bras Med Trop. 1998; 31:11-18.
36. Mendonça MG, Brito MEF, Rodrigues EHG, Bandeira V, Jardim ML, Abath FGC. Persistence of *Leishmania* parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there sterile cure J Infect Dis 2004; 189:1018-23.
37. D'Ávila SCGP. Estudo retrospectivo dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana diagnosticados no laboratório de patologia do Hospital de Base da FAMERP nos anos de 1995-2000, com enfoque clínico e anatomopatológico. Arq. Ciencia Saúde 2004;11(2):2-5.
38. Belkaid Y, Mendez S, Lira R, Kadambi N, Milon G., Sacks D. A natural model of *Leishmania major* infection reveals a prolonged “silent” phase of parasite amplification in the skin before the onset of lesion formation and immunity. Journal of Immunology 2000;165:969-977.
39. Modlin RL, Pirmez C, Hofman FM, Torigian V, Uyemura K, Rea TH, Bloom BR, Brenner MB. Lymphocytes bearing antigen-specific – T-cell receptors accumulate in human infectious disease. Nature 1989;339:544-548.

40. Schariton TM, Scott P. Natural killer cells are a source of interferon gamma that drives differentiation of CD4+ T cell subsets and induces early resistance to *Leishmania major* in mice. *Journal of Experimental Medicine* 1993;178: 567-577.
41. Wershil, BK, Theodos CM, Galli SJ, Titus RG. Mast cells augment lesion size and persistence during experimental *Leishmania major* infection in the mouse. *Journal of Immunology* 1994;152:4563-4571.
42. Eresso A, Dorthe M K, Ger van Za, Helmut L, Birgit H, Kerstin M, Werner S, Tama's L. Inhibition of the Spontaneous Apoptosis of Neutrophil Granulocytes by the Intracellular Parasite *Leishmania major* *The Journal of Immunology* 2002;169:898-905.
43. Reis L C, Brito MEF, Souza MA, Pereira VRA. Mecanismos Imunológicos na Resposta Celular e Humoral na Leishmaniose Tegumentar Americana. *Rev. Patologia Tropical* 2006;35 (2):103-115.
44. Scott P & Farrel JP. Experimental Cutaneous Leishmaniasis: Induction and Regulation of T Cells following Infection of Mice with *Leishmania major*. *Chem Immunol* 1998;70:60-80.
45. Locksley RM. *et al.* Murine cutaneous Leishmaniasis: susceptibility correlates with differential expansion of helper T-cell subsets. *Ann Inst Immunol* 1987;138:744-749.
46. Awasthi A. *et al.* Immune response to *Leishmania* infection. *Indian J Med Res* 2004;119:238-258.
47. Heinzl FP. *et al.* Reciprocal expression of IFN- $\gamma$  or IL-4 during the resolution or progression of murine leishmaniasis. Evidence for expression of distinct helper T cell subsets. *J Exp Med* 1989;169:59-72.
48. Rogers, KA, *et al.* Type 1 and type 2 responses to *Leishmania major*. *FEMS Microbiol Lett* 2002;209:1-7.
49. Pirmez C. F. *et al.* Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest* 1993;91:1390-1395.
50. Antonelli LRV *et al.* Activated inflammatory T cells correlate with lesion size human cutaneous leishmaniasis. *Immunology Letters* 2005;101:226-230.
51. Ribeiro-de-Jesus A, Almeida RP, Lessa H, Bacellar O, Carvalho EM. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. *Braz J Med Biol* 1998;31:143-148.
52. Antonelli LRV. *et al.* Antigen specific correlations of cellular immune responses in human leishmaniasis suggests mechanisms for immunoregulation. *Clin Exp Immunol* 2004;136:341-348.
53. Gillespie RD *et al.* The immunomodulatory factors of bloodfeeding

arthropod saliva. *Parasite Immunol* 2000;22:319-331.

54. Costa JML. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 2007.

55. Furtado T. Critérios para diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar Americana. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 1994;65:51-86.

56. Melo MN. Padronização do antígeno de Montenegro. *Revista do Instituto de medicina Tropical de São Paulo* 1977;19:161-164.

57. Souza WJS et al. Montenegro skin test for american cutaneous Leishmaniasis carried out on school children in Rio de Janeiro, Brazil: an indicator of transmission risk. *Acta Tropica* 1992;52:111-119.

58. FUNASA – Fundação Nacional de Saúde. BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana 2000. 5ªed. Brasília.

59. Singh S; Sivakumar R. Recent Advances in the Diagnosis of Leishmaniasis *Journal of Postg Medicine* 2003;49(1):55-60.

60. Tavares CAP, Fernandes AP, Melo MN. Molecular Diagnosis of Leishmaniasis. *Experimental Review of Molecular Diagnosis* 2003;3:657-665.

61. Lunedo SC. .Imunocitoquímica e imunoistoquímica para o diagnóstico de LTA (Tese). Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2007.

62. Castilho TM; Shaw JJ; Floeter-Winter LM. New PCR assay using glucose-6-phosphate dehydrogenase for identification of *Leishmania* species. *Journal of Clinical Microbiology* 2003;41:540-546.

63. Row R. Curative value of *Leishmania* culture vaccine in Oriental sore *Br Med J* 1912;9:540-541.

64. Furtado, T. An appraisal of chemotherapy of american leishmaniasis. *Dermatol. Ib. Lat. Am.* 1968;3:257-258.

65. Herwaldt B. L. & Berman J. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostan) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46(3):296-306.

66. Mayrink W et al. Relatório de atividades no ambulatório de leishmanioses de Caratinga, Minas Gerais, no Período de 1989-1992. Setor de Leishmanioses-Departamento de Parasitologia-ICB/UFMG 1993.

67. Mayrink W et al. A field trial of a vaccine against american dermal leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979;7:385-387.

68. Mayrink W. et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar utilizando vacina. An. Bras. Dermatol 1991;66(2):55-59.
69. Mayrink W. *et al.* Immunotherapy as treatment of american cutaneous leishmaniasis: preliminary studies in Brazil. Parasitologia 1992;34:159-165.
70. Minodier P , P Parola. Cutaneous leishmaniasis treatment Travel Medicine and Infectious Disease 2007;5: 150-158.

## **ANEXO**

## Anexo 1- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS  
COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO

Montes Claros, 17 de setembro de 2007.

Processo N.º 818/07

Título do Projeto Estudo histopatológico de lesões de Leishmaniose Tegumentar Americana de Pacientes atendidos no município de Montes Claros- MG.

Coordenador: Profa. Dr. Ana Cristina de Carvalho Botelho.

Relatora: Profª Ms Vânia Silva Villas Bôas Vieira Lopes.

#### Histórico

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitida ao homem pela picada de flebotomíneos. É uma doença que acompanha o homem desde a antiguidade, existindo relatos e descrições encontrados na literatura desde o século I d.C. As leishmanioses estão em expansão devido às graves modificações nos ecossistemas, sobretudo o desflorestamento para assentamentos populacionais, abertura de estradas, projetos de irrigação, construção de usinas hidrelétricas e urbanização desmedida, entre outros. Ademais, desnutrição, susceptibilidade genética, síndrome da imunodeficiência adquirida e resistência do parasito aos antimoniais pentavalentes em vários países, agravam a situação.

#### Mérito

Esse estudo tem por objetivo avaliar as lesões dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana em pacientes atendidos no município de Montes Claros-MG. Serão incluídos neste estudo, pacientes portadores de LTA, atendidos pela Secretaria Municipal de Saúde de Montes Claros.

#### Parecer

A presidência do Comitê de Ética da Unimontes, analisou o processo 818/07, e entende que o mesmo está completo e dentro das normas do Comitê e das Resoluções do Conselho Nacional da Saúde/Ministério da Saúde. Sendo assim, somos pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa.

  
**Profª Vânia Silva Villas Bôas Vieira Lopes**  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes





# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)