

Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil*
*Clinical, epidemiological and therapeutic study of 402 patients with American cutaneous leishmaniasis seen at University Hospital of Brasilia, DF, Brazil**

Roberto Querido Name¹
João Herman Duarte Sampaio⁴

Karinne Tavares Borges²
Pedro Luiz Tauil⁵

Lucas Souza Carmo Nogueira³
Raimunda Nonata R. Sampaio⁶

Resumo: FUNDAMENTOS – A leishmaniose tegumentar americana é doença em expansão no Brasil. A região Centro-Oeste é hoje a terceira em incidência e a primeira em crescimento da doença.

OBJETIVOS – Avaliar pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, quanto a aspectos clinicoepidemiológicos e resposta ao tratamento com antimônio pentavalente.

MÉTODOS – Estudo do tipo série de casos de 402 pacientes, segundo sexo, idade, ocupação, procedência, formas clínicas, métodos de diagnóstico, tratamento com antimônio pentavalente e efeitos colaterais, no período de 1/1/1994 a 28/2/2003. O acompanhamento foi de um ano pós-tratamento.

RESULTADOS – Predomínio de homens, lavradores, de 20 a 39 anos, com a forma cutânea. A eficácia do antimônio foi maior em pacientes com forma cutânea tratados até seis meses depois do início dos sintomas, e em pacientes do sexo feminino (diferenças estatisticamente significativas na análise multivariada). O mesmo ocorreu para pacientes com forma mucocutânea, mas sem diferença estatística significativa. Alterações eletrocardiográficas foram mais frequentes no grupo tratado com 20mg SbV/kg/dia por 30 dias em relação ao tratado por 20 dias. Eosinofilia ocorreu em 17,5% dos casos.

CONCLUSÕES – Tratamento precoce, sexo feminino e a forma cutânea apresentaram índices mais elevados de cura. Alterações do eletrocardiograma aumentaram com o tempo de tratamento com antimônias. A eosinofilia como efeito colateral ao uso do antimônio merece maior investigação.

Palavras-chave: Leishmaniose mucocutânea/diagnóstico; Leishmaniose mucocutânea/epidemiologia; Leishmaniose mucocutânea/terapia

Abstract: BACKGROUND - American cutaneous leishmaniasis is a disease with high prevalence and incidence in Brazil. The Brazilian Central-Western Region currently holds the third largest incidence and the first growth rate of this disease in the country.

OBJECTIVES - To evaluate clinical, epidemiological and treatment features of patients with American cutaneous leishmaniasis seen at the University Hospital of Brasilia.

METHOD - A case series study with 402 patients was carried out, spanning the period between January 1st, 1994 and February 28th, 2003. The following variables were studied: sex, age, occupation, state of origin, clinical features, diagnostic techniques, treatment with pentavalent antimony and side effects. Follow-up was one year after the end of treatment.

RESULTS - The predominant group of patients was composed by male rural laborers who presented mainly the cutaneous form of the illness. The greatest efficacy of the antimony was observed in patients presenting the cutaneous form treated up to six months after the onset of symptoms, and in females in general (both differences were statistically significant in multivariate analysis). The early treatment of the mucocutaneous form also presented better results, although not statistically significant. Electrocardiographical alterations were more frequent in the group of patients receiving a 20mg SbV/Kg/day for a 30-day schedule than those with the same dosage for 20 days. Eosinophilia was found in 17.5%.

CONCLUSIONS - Early treatment, female gender and cutaneous form presented higher levels of cure. Electrocardiographic changes rose as time of treatment was increased. The remarkable report of eosinophilia as a side effect of meglumine antimoniate deserves further investigation.

Keywords: Leishmaniasis, Mucocutaneous/diagnosis; Leishmaniasis, mucocutaneous/epidemiology; Leishmaniasis, mucocutaneous/therapy

Recebido em 19.07.2004.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 04.05.2005.

* Trabalho realizado na Universidade de Brasília - UnB: Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB; Laboratório de Dermatocologia da Universidade de Brasília (DF) - Brasil.

¹ Acadêmico de Medicina, Universidade de Brasília - UnB (DF).

² Acadêmico de Medicina, Universidade de Brasília - UnB (DF).

³ Médico Residente do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB (DF).

⁴ Médico Cardiologista do Hospital Universitário de Brasília - HUB (DF).

⁵ Professor de Epidemiologia, Coordenador da Área de Medicina Social, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília - UnB (DF).

⁶ Professora de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília - UnB, Chefe do Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário de Brasília - HUB (DF).

©2005 by Anais Brasileiros de Dermatologia

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) inclui a leishmaniose tegumentar americana (LTA) entre as seis doenças infectoparasitárias mais importantes do mundo. É um problema prevalente, particularmente na África, Ásia e América Latina, caracterizando-se por atingir com mais intensidade países em desenvolvimento.^{1,2} No Brasil, essa doença encontra-se amplamente difundida ocorrendo em todos os estados.³ Sua incidência é elevada, registrando-se 36.601 casos em 2001, segundo a Fundação Nacional de Saúde.⁴ A região Centro-Oeste figura como a terceira em incidência e a primeira em crescimento da doença neste país.⁴

A LTA pode apresentar-se sob duas formas clínicas mais frequentes: a cutânea (FC) e a mucocutânea (FMC).

A manifestação da infecção no homem varia muito e ainda não está totalmente elucidada, embora seja reconhecida a importância de fatores como a espécie do parasita, características genéticas e resposta imune do hospedeiro.^{5,6}

O padrão predominante na FC caracteriza-se por úlcera com borda elevada e fundo granuloso, exsudativa e indolor.⁷ As lesões mucosas são mais frequentemente observadas na mucosa nasal, podendo, entretanto, estender-se para além do septo, atingindo outras regiões, como palato duro, palato mole, mucosa oral e lábios, bem como haver infiltrações, ulcerações e perfurações na mucosa e no septo nasal, e mesmo atingir, em alguns casos, faringe, laringe e até traquéia.^{3,7}

A intradermorreação de Montenegro, ainda hoje, é o método mais utilizado no diagnóstico da LTA.^{8,9} Essa reação é um teste de grande valor preditivo, sendo positiva em mais de 90% dos casos de leishmaniose.¹⁰ Outros exames laboratoriais, como esfregaço, cultura, inoculação em hamster, exame histopatológico, imunofluorescência indireta, reação em cadeia de polimerase (PCR), são também empregados, de maneira a se obter maior precisão no diagnóstico.^{3,11} O tratamento da leishmaniose ainda é insatisfatório. Visa interromper o ciclo evolutivo do parasita, diminuindo, assim, a gravidade da doença e a deformidade por ela causada. As drogas usadas são o antimonial pentavalente, a anfotericina B (incluída a forma lipossomal) e a pentamidina, sendo a primeira a droga de escolha inicial, e as outras geralmente utilizadas em situações em que os antimoniais são contra-indicados ou não foram eficazes.^{12,13} O tratamento com antimoniais pode suscitar vários efeitos colaterais, como artralgia, mialgia, cefaléias, distúrbios gastrointestinais, alterações eletrocardiográficas, renais, hepáticas, pancreáticas, erupção cutânea, distúrbios da crase sangüínea, herpes-zóster e outros.¹⁴

O objetivo deste trabalho foi estudar os dados clinicoepidemiológicos dos pacientes portadores de LTA atendidos no Hospital Universitário de Brasília

(HUB) e verificar a resposta ao tratamento com antimonial pentavalente.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo de caráter retrospectivo, analisando protocolos padronizados anexados aos prontuários de pacientes acometidos de FC e FMC de LTA, atendidos no HUB entre 1/01/1994 e 28/02/2003. Os protocolos foram preenchidos por médicos residentes do Serviço de Dermatologia do HUB, sob supervisão dos médicos responsáveis pelo ambulatório de LTA. Analisaram-se variáveis como naturalidade, procedência, local provável de infecção, sexo, idade, ocupação, forma clínica da doença, métodos diagnósticos, resultado do tratamento, efeitos colaterais e incidência de recaídas durante um ano de acompanhamento.

Foram incluídos, no estudo, pacientes diagnosticados com base na história clínica, epidemiológica e com exame físico compatível com LTA. Além disso, apresentavam positividade em pelo menos um método diagnóstico laboratorial, fosse parasitológico (cultura, esfregaço ou inoculação em hamster), imunológico (imunofluorescência indireta e intradermorreação de Montenegro) ou histopatológico. Considerou-se a imunofluorescência positiva quando os títulos foram maiores ou iguais a 1/40. Para o exame histopatológico, além da presença de parasito, foram adotadas como compatíveis com LTA as formas descritas por Magalhães et al.¹⁵

Compararam-se os dois esquemas de tratamento com antimônio: N-metil-glucamina 20mg de antimônio pentavalente/kg/dia (20mgSbV/kg/dia), durante 20 dias para FC ou 30 dias para a FMC, por via endovenosa, em série única. O estibogluconato de sódio, quando empregado, o foi em doses, número de dias e via de administração iguais àqueles relativos à N-metil-glucamina. A escolha entre a N-metil-glucamina e o estibogluconato de sódio dependeu de sua disponibilidade no HUB.

A avaliação dos pacientes foi realizada, clínica e laboratorialmente, antes, durante e após o tratamento. Houve acompanhamento clínico pelo período de um ano após o término do tratamento. Os exames para acompanhamento incluíram hemograma, urina, bioquímica do sangue e eletrocardiograma (ECG), que foram solicitados semanalmente na vigência do tratamento. Todos os resultados obtidos foram comparados com exames de controle realizados imediatamente antes do início da terapêutica.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com lesões exclusivamente cutâneas, o outro com lesões mucocutâneas.

Os critérios de cura foram clínicos: epitelação da lesão, ausência de infiltração e eritema no local ao final do tratamento e após um ano de evolução. As recidivas foram caracterizadas como reativação de lesão

antiga ou surgimento de uma nova, próximo à lesão original, depois do período de cura clínica da doença.

Todos os dados foram armazenados e processados no programa Epi-info 2002 (*Centers for Disease Control & Prevention* (CDC) – *World Health Organization*, julho/2002). A análise estatística considerou os valores de risco relativo (RR), com intervalo de confiança (IC) a 95%, e nível de significância inferior a 5%. A análise multivariada do tipo regressão logística foi realizada no programa SAS versão 8.02.

RESULTADOS

Dos 402 pacientes, 264 eram homens (65,6%). Quanto à cor da pele, 57,2% eram pardos, 27,9% brancos e 13,2% negros. Orientais e indígenas corresponderam a 2% dos casos.

A idade dos pacientes variou de um a 81 anos no início do tratamento. A faixa etária mais freqüente foi a de 20 a 39 anos (41,8%), e as demais: de zero a 19 anos, 26,4%; entre 40 e 60 anos, 24,1%; acima de 61 anos, 7,2%.

A atividade profissional mais freqüente foi a de lavrador (23,9%); 26,9% dos pacientes trabalhavam em atividades diretamente ligadas ao meio rural, tais como caseiro, chacareiro ou madeireiro. Estudantes representaram 17,2% dos casos.

Quanto à procedência, 20,7% deles vieram de Goiás, 18,2% da Bahia, 17,9% de Minas Gerais, 12,9% do Distrito Federal e 6,2% do Maranhão.

Duzentos e 38 pacientes (59,2%) apresentaram FC, e 164 (40,8%), FMC.

A úlcera com bordas infiltradas e fundo granuloso foi o tipo de lesão mais freqüente (72,4%). Lesão infiltrativa ou pápula foi observada em 15,6% dos pacientes, e vegetação em 8,8%. Outras lesões representaram, em conjunto, 3,2%.

Quanto à localização da lesão cutânea, a distribuição foi a seguinte: membros inferiores, 56,5%; membros superiores, 28,4%; e cabeça, 13,6%.

Nos casos de FMC, o septo nasal foi o local preferido de acometimento (86,6%). Outras mucosas atingidas foram orofaringe, nasofaringe, palato duro e mole e mucosa nasal.

Os principais sintomas relacionados à FMC foram obstrução nasal (68,3%), seguida por coriza (26,8%). Assintomáticos representaram 14,6%.

Para a FC, 75,6% dos pacientes procuraram auxílio médico até seis meses após o início dos sintomas. Entre seis meses e um ano, o fizeram 23,1% e após um ano, 1,3%. Para a FMC, 14,6% procuraram auxílio especializado no tratamento de leishmaniose até seis meses após o início dos primeiros sintomas, 9,8% entre seis meses e um ano, e 75,6% após um ano.

Em relação aos métodos de diagnóstico, a intradermorreação de Montenegro apresentou positividade

de 96%. Nos demais exames realizados, os percentuais de positividade foram de 67,6% para a imunofluorescência indireta, 65,6% para o exame histopatológico (laudos sugestivos de LTA e com encontro do parasito), 47,6% para a cultura, e 47,5% para o esfregaço. Dos exames histopatológicos realizados, a visualização do parasito ocorreu em 20,4% dos casos. A inoculação em hamster apresentou positividade em 44,7% dos inoculados.

A droga mais usada no tratamento da LTA foi o antimonial pentavalente: 217 pacientes acometidos de FC (91,2%) utilizaram o esquema de 20mg SbV/kg/dia por 20 dias, 177 dos quais obtiveram cura que foi mantida até ou após um ano (81,6%); 148 pacientes portadores de FMC (90,2%) utilizaram o esquema de 20mgSbV/kg/dia por 30 dias, tendo 103 (69,6%) obtido cura até ou após um ano. A eficácia do tratamento com antimonial pentavalente foi maior no sexo feminino, na FC e naqueles pacientes com FC cujo tratamento foi iniciado com menos de seis meses depois do início dos sintomas. Essas diferenças mostraram-se estatisticamente significativas na análise estatística univariada e assim se mantiveram na análise multivariada (Tabela 1). A eficácia do tratamento com antimonial pentavalente foi maior em pacientes com uma só lesão; entretanto, quando esse grupo foi comparado ao que apresentava múltiplas lesões, a diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 1). O estibogluconato de sódio foi utilizado em 34 pacientes. Outras terapêuticas, como pentamidina e anfotericina B, foram empregadas em 10% dos casos.

Em relação ao hemograma, a alteração mais encontrada foi a eosinofilia (17,5%). Na bioquímica do sangue houve aumento das transaminases de 9,3% na TGO e 6,8% na TGP. No exame de urina (EAS), a principal alteração foi piúria (12,8%).

Houve alterações eletrocardiográficas em 20,3% dos pacientes que utilizaram o esquema de 20mg SbV/kg/dia por 20 dias e 46,6% dos que o fizeram por 30 dias. Sessenta e dois pacientes (17%) já haviam sido tratados com antimonial pentavalente. Desses, apenas 42% (26 pacientes) tinham completado o tratamento.

DISCUSSÃO

Neste estudo houve predominância de incidência de LTA em homens, agricultores, na faixa etária economicamente ativa. Em relação aos resultados obtidos por Sampaio et al.¹⁰ na década de 1980, registraram-se diferenças como a redução do percentual de lavradores (23,9%) em relação aos 56% verificados naquela época. Além disso, o percentual de pacientes com FMC neste estudo foi inferior (40,8%) ao então observado (52,7%). É possível que isso se deva ao fato de o número de casos provenientes do Distrito Federal atualmente ser maior do que o registrado na casuística citada (apenas um caso), ou seja, com maior núme-

TABELA 1: Características dos pacientes com LTA atendidos no HUB no período de 1/01/1994 a 28/02/2003 tratados com antimonial pentavalente e eficácia obtida com o tratamento

	Curados	Não curados	RR	IC 95%	p	*OR Ajustado	*IC 95%	*p
Sexo								
Feminino	105	18						
Masculino	175	67	1,18	1,06-1,31 (S)	<0,01	2,32	1,07-5,00	<0,05 (S)
Forma Clínica								
Cutânea	177	40						
Mucocutânea	103	45	1,17	1,04-1,33 (S)	<0,05	3,58	1,81-5,00	<0,001 (S)
Tempo do início dos sintomas ao início do tratamento – FC								
≤ 6 meses	149	19						
> 6 meses	26	23	1,67	1,28-2,19 (S)	<0,001	2,21	1,11-4,41	<0,05 (S)
Tempo do início dos sintomas ao início do tratamento – FMC								
≤ 6 meses	19	3						
> 6 meses	84	42	1,30	1,05-1,59 (NS)	0,109	–	–	–
Número de lesões cutâneas – FC								
Uma lesão	109	27						
Mais de uma lesão	63	18	1,03	0,89-1,19 (NS)	0,80	–	–	–
Procedência								
DF	42	9						
Fora do DF	238	76	1,09	0,94-1,25 (NS)	0,39	–	–	–

(S) – Estatisticamente significativo; (NS) – Não significativo

* Obtido por regressão logística

FC – Forma cutânea; FMC – Forma mucocutânea

DF – Distrito Federal

ro de pacientes do DF atualmente (12,9%), talvez tenha sido possível um diagnóstico mais precoce em relação a outrora, sendo a doença diagnosticada em fase mais inicial, portanto com maior probabilidade de localizá-la em sua forma cutânea exclusiva.

A participação de pacientes do DF foi expressiva, considerando-se que até há poucos anos não se registravam casos de LTA nessa unidade da Federação.¹⁴ Em 2003, aliás, foi registrado um surto na cidade de São Sebastião,¹⁶ reforçando a autoctonia da doença no DF. Suportando essas observações, pesquisas revelam a presença de vetores da doença no DF, ainda que neles não tenham sido encontrados parasitas.¹⁷

Observou-se predominância da FC da doença, embora seja muito elevado o percentual de casos de FMC,^{3,14,18,19} certamente por tratar-se de estudo hospitalar e em um centro de referência. Estudos anteriores demonstraram que a espécie predominante nessa casuística é a *Leishmania (V) braziliensis*, podendo ocorrer em menor proporção casos de *L (L) amazonensis* e até de outras espécies, como a *L (V) sbawi*.^{14,20}

Os pacientes com FC procuraram atendimento mais precocemente do que os pacientes com FMC, provavelmente por razões estéticas. Fatores que costumam retardar a procura do serviço médico são, por

exemplo, tratamentos caseiros, ocorrência muito comum, na tentativa de solução do problema. No caso dos pacientes com lesões em mucosas é freqüente a atribuição dos sintomas a outras doenças, como rinites, sinusites, gripes. Com a persistência do quadro ou o agravamento das lesões, os pacientes procuram atendimento especializado. É possível que o maior número de recidivas e dificuldades no tratamento da FMC se deva, em parte, ao maior retardo na procura de assistência adequada e início do tratamento correto, levando a crer que a busca ativa desses pacientes seria de grande importância.

Dos métodos diagnósticos mais utilizados, a intradermoreação de Montenegro foi o que teve os maiores percentuais de positividade, conforme os achados da literatura.^{14,21} A tabela 2 confirmou que o método de pesquisa direta de amastigotas é mais sensível na FC do que na FMC, possivelmente por permitir o diagnóstico de FC mais precoce.

O tempo entre o início das lesões e o início de terapêutica parece interferir no prognóstico da doença. No presente estudo, foi encontrada diferença estatisticamente significativa no percentual de cura em pacientes com FC que iniciaram o tratamento mais precocemente (Tabela 1).

TABELA 2: Forma de LTA e presença de amastigotas no exame histopatológico dos pacientes atendidos no HUB, no período de 1/01/1994 a 28/02/2003

Tipo de lesão	Amastigotas		Total
	Presentes	Ausente	
Cutânea	94	109	203
Mucocutânea	38	99	137
Total	132	208	340

RR = 1,67; IC 95% 1,23 – 2,27; p < 0,001 (estatisticamente significativo)

TABELA 3: Comparação das alterações eletrocardiográficas entre o esquema terapêutico de 20mg SbV/kg/dia por 30 dias e por 20 dias nos pacientes com LTA atendidos no HUB no período de 1/01/1994 a 28/02/2003

Esquema terapêutico	Exame		Total
	Alterado	Não alterado	
20mg SbV/kg/dia por 30 dias	69	79	148
20mg SbV/kg/dia por 20 dias	44	173	217
Total	113	252	365

RR = 2,30; IC 95% 1,68 – 3,15; p < 0,0001 (estatisticamente significativo)

As alterações laboratoriais encontradas são compatíveis com a literatura, com exceção do achado laboratorial mais freqüente, a eosinofilia, de divulgação mais restrita.^{14,17}

As alterações do eletrocardiograma foram mais freqüentes no esquema de 30 dias. Essa diferença foi estatisticamente significativa (Tabela 3). O dado corrobora as observações de que esquemas terapêuticos mais prolongados tendem a causar maiores efeitos colaterais.⁷

O percentual de cura para a FC com o uso de antimonial pentavalente foi compatível com o encontrado por outros pesquisadores.^{14,22,23} No caso da FMC, esse percentual foi menor, reafirmando a maior dificuldade de se tratar essa forma da doença (Tabela 1). Resultados discordantes podem derivar, por exemplo, de metodologias diferentes das empregadas neste estudo.^{19,24,25,26}

A busca de tratamento por menor período de tempo e com doses diárias mais baixas tem despertado o interesse de muitos estudiosos.^{25,26} Oliveira-Neto²⁵ observou cura em 100% dos casos de FMC após utilizar o esquema de 5mg SbV/kg/dia durante 30 dias aplicado a 21 pacientes. Apesar de a dose de antimonial ser quatro vezes mais elevada, no presente estudo o percentual de cura foi menor do que

o obtido por aquele autor. É possível que as diferenças encontradas sejam explicadas pelas diferenças entre as espécies ou subespécies de Leishmania prevalentes nos dois lugares de estudo, além das diferenças de metodologia supracitadas. Estudos clínicos no Brasil confirmaram a diferença de sensibilidade ao antimonial pentavalente entre espécies diferentes.^{27,28}

CONCLUSÃO

Os dados epidemiológicos expressam um padrão profissional da doença, e é provável que o elevado percentual de pacientes acometidos de FMC se deva à casuística hospitalar de um centro de referência, que atende casos de maior complexidade.

A busca precoce do tratamento melhora o prognóstico para a FC. Em relação à FMC, a diferença encontrada não foi estatisticamente significativa. A FC apresentou níveis mais elevados de cura.

As alterações do eletrocardiograma são diretamente proporcionais ao tempo de tratamento.

O sexo feminino apresentou melhores resultados no tratamento. A eosinofilia foi alteração importante como efeito colateral ao uso de N-metil-glucamina, achado que merece investigação mais ampla. □

AGRADECIMENTOS

À Profa. Maria Teresa Leão Costa, professora-assistente do Departamento de Estatística da Universidade de Brasília, pela realização da análise estatística multivariada do tipo regressão logística. Aos médicos residentes do Serviço de

Dermatologia do HUB. À Dra. Jorgeth Carneiro de Oliveira Motta, pelo auxílio na tradução do resumo e supervisão dos residentes. À Dra. Cármen Déa Ribeiro de Paula, pela supervisão dos residentes.

REFERÊNCIAS

1. Gontijo B, Carvalho ML. American cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:71-80.
2. Lucciola GV, Passos VMA, Patrus AO. Mudança no padrão epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana. *An Bras Dermatol.* 1996;71:99-105.
3. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. [sítio da internet]. Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana. Brasília/DF, 2000. Disponível em: <http://www.saude.ms.gov.br/externo/downloads/LeishmanioseTegumentar.pdf>. Acessado em: Janeiro 05, 2005.
4. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. [sítio da internet]. Situação da prevenção e controle das doenças transmissíveis no Brasil. Brasília/DF, setembro de 2002. Disponível em: http://www.funasa.gov.br/epi/pdfs/situacao_doencas.pdf. Acessado em: Setembro 10, 2002.
5. Barral-Netto M, Brodskyn C, Carvalho EM, Barral A. Human leishmaniasis@cytokines.bahia.br. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31:149-55.
6. Ribeiro-de-Jesus A, Almeida RP, Lessa H, Bacellar O, Carvalho EM. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31:143-8.
7. Grevelink SA, Lerner EA. Leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:257-72.
8. Medeiros AC, Rodrigues SS, Roselino AM. Comparison of the specificity of PCR and the histopathological detection of leishmania for the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35:421-4.
9. Dimier-David L, David C, Dedet J. Parasitological Diagnosis of Mucocutaneous Leishmaniasis due to *L. B. braziliensis* in Bolivia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1991;24:231-4.
10. Sampaio RNR, Marsden PD, Cuba-Cuba C, Furtado F, Barreto AC, Campbell G. Avaliação clínico-laboratorial de 114 casos hospitalares de leishmaniose cutâneo-mucosa. *An Bras Dermatol.* 1989;64:201-5.
11. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C. High and low doses of antimony (SbV) in american cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up stud of 15 patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996;91:207-9.
12. Croft SL, Yardley V. Chemotherapy of leishmaniasis. *Curr Pharm Des.* 2002;8:319-42.
13. Hellier I, Dereure O, Tournillac I, Pratlong F, Guillot B, Dedet JP, et al. Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis by pentamidine isethionate. An open study of 11 patients. *Dermatology.* 2000;200:120-3.
14. Nogueira LSC, Sampaio RNR. Estudo hospitalar da leishmaniose tegumentar americana (LTA): epidemiologia e tratamento. *An Bras Dermatol.* 2001;76:51-62.
15. Magalhães AA, Moraes MAP, Raick AN, Llanos-Cuentas A, Costa JML, Cuba CC, et al. Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*: padrões histopatológicos e estudo evolutivo das lesões. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1986;28:253-62.
16. Porto C. Autoctonia da leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal: estudo em seres humanos e cães na cidade de São Sebastião [tese]. Brasília: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília; 2004.
17. Silva TAV, John, FP, Sampaio RNR, Rodrigues R. Autoctonia da leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal, Brasil: estudo de vetores. *Anais do 9º Congresso de iniciação científica da Universidade de Brasília;* 2003 Ago 20-22; Brasília, Brasil. Brasília: Editora Universidade de Brasília.
18. Rojas CA. An ecosystem approach to human health and the prevention of cutaneous leishmaniasis in Tumaco, Colombia. *Cad Saude Publica.* 2001;17: S193-200.
19. Wanke CF, Birkenhauer MC, Macieira JMP, Silva FC, Perez M. Leishmaniose tegumentar: estudo retrospectivo de 65 casos. *An Bras Dermatol.* 1991;66:49-54.
20. Paula CD, Sampaio JH, Cardoso DR, Sampaio RN. A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methyl-glucamine in a dose of 20mgSbV/day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:365-71.
21. Cuba-Cuba C, Marsden PD, Barreto C, Rocha R, Sampaio RNR, Patzlaff L. Diagnostico parasitologico e imunologico de leishmaniasis tegumentaria americana. *Bol of Sanit Panam.* 1980;89:195-206.
22. Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35:477-81.
23. Martinez S, Gonzalez M, Vernaza M. Treatment of cutaneous leishmaniasis with alopurinol and stibogluconate. *Clin Infec Dis.* 1997;24:165-9.
24. Falqueto A, Sessa PA, Veronesi. *Tratado de infectologia.* São Paulo: Editora Atheneu; 1997. p.1221-33.
25. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, Grimaldi G Jr. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2000; 42:321-5.
26. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, da Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V) braziliensis* transmission. *Int J Dermatol.* 1997;36:463-8.
27. Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:456-65.
28. Romero GA, Vinitius De Farias Guerra M, Gomes Paes M, de Oliveira Macedo V. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V) guyanensis* in Brazil: clinical findings and diagnostic approach. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1304-12.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Profa. Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio
 SHIS QI 25 conj. 02 casa 1
 Brasília DF 71660-220
 Tel.: (61) 367-1331 / Fax: (61) 367-3825
 E-mail: rnr@sampaio@hotmail.com