

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

João Luiz Cioglia Pereira Diniz

**LEISHMANIOSE MUCOSA: MARCADORES CLÍNICOS NO
DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO**

**BELO HORIZONTE
2010**

João Luiz Cioglia Pereira Diniz

**LEISHMANIOSE MUCOSA: MARCADORES CLÍNICOS NO
DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina, área de concentração em Ciências da Saúde.

Orientadora: Denise Utsch Gonçalves

**Belo Horizonte
2010**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Profª. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Sub-coordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profª. Anelise Impelziere Nogueira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Coordenador

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Sub-coordenador

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Colegiado

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. José Roberto Lambertucci

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa

Stella Sala Soares Lima – Representante Discente



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **JOÃO LUIZ CIOGLIA PEREIRA DINIZ**, nº de registro 2009654468. Às quatorze horas do dia quatorze do mês de dezembro de dois mil e dez, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: "**LEISHMANIOSE MUCOSA: MARCADORES CLÍNICOS NO DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO**", requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Denise Utsch Gonçalves, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Denise Utsch Gonçalves/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Denise Utsch Gonçalves</u> <i>aprovado</i>
Prof. Bernardo Gontijo	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Bernardo Gontijo</u>
Profa. Tânia Mara Assis Lima	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Tânia Mara Assis Lima</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 14 de dezembro de 2010.

Profa. Denise Utsch Gonçalves Denise Utsch Gonçalves
 Prof. Bernardo Gontijo Bernardo Gontijo
 Profa. Tânia Mara Assis Lima Tânia Mara Assis Lima
 Prof. Vandack Alencar Nobre Junior/Coordenador Vandack Alencar Nobre Jr.

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina - UFMG

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores Denise Utsch Gonçalves, Bernardo Gontijo e Tânia Mara Assis Lima, aprovou a defesa da dissertação intitulada: "**LEISHMANIOSE MUCOSA: MARCADORES CLÍNICOS NO DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO**" apresentada pelo mestrando **JOÃO LUIZ CIOGLIA PEREIRA DINIZ** para obtenção do título de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 14 de dezembro de 2010.

Profa. Denise Utsch Gonçalves
Orientadora

Prof. Bernardo Gontijo

Profa. Tânia Mara Assis Lima

A meus pais que me fizeram acreditar em mim mesmo.

A minha esposa Cotinha que sempre acreditou em mim.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Denise Utsch Gonçalves, pela paciência, dedicação e aprendizado.

Ao Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha, exemplo de mestre e cientista, dedicado ao ensino e à reflexão sobre a arte de cuidar do próximo.

Ao Dr. Rodrigo Santana Fantauzzi, pelo incentivo, colaboração e amizade.

Aos funcionários do Hospital São Geraldo, em especial à Selma, pela colaboração e presteza.

Ao Cel. PM Dâmocles Freire Junior, Diretor de Saúde da Polícia Militar de Minas Gerais e ao Ten. Cel. Jorge Dias Junior, Diretor do Hospital da Polícia Militar pela compreensão e apoio.

À minha filha Ana Luiza que me incentivou a estudar.

A todos os amigos e colegas que, direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho, sinceros agradecimentos.

RESUMO

DINIZ, JLCF “**Leishmaniose mucosa: marcadores clínicos no diagnóstico presuntivo.**” Belo Horizonte: UFMG, 2010. Tese (Mestrado em Medicina, ciências da saúde: infectologia e medicina tropical) – Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina – UFMG.

A leishmaniose cutaneomucosa (LM) pode deixar seqüelas graves e estigma. O diagnóstico precoce evita as complicações. **Objetivo:** Avaliar os marcadores clínicos utilizados no diagnóstico da leishmaniose mucosa. **Metodologia:** Foram avaliados 21 pacientes oriundos da região metropolitana de Belo Horizonte com diagnóstico confirmado de LM por meio de entrevista clínica, endoscopia nasal, biópsia e intradermoreação de Montenegro. **Resultados:** A idade média foi de 59 anos, sete (35%) mulheres e 14 (65%) homens. A cicatriz cutânea típica ou história prévia de leishmaniose cutânea foi observada em oito (38%) pacientes e 13 (62%) negaram história de leishmaniose e não tinham cicatriz. O início dos sintomas nasais ou orais até a definição do diagnóstico variou de cinco a 240 meses, média de 65,48 meses. Na intradermoreação de Montenegro, o tamanho médio da pápula foi de 14,5mm e o tamanho não se correlacionou com a duração da doença ($p=0,87$). O comprometimento nasal predominou e a extensão da lesão mucosa não se correlacionou com a duração da doença. Parasitos foram encontrados em dois (9,52%) espécimes de lesões submetidas à biópsia. **Conclusão:** Na área geográfica avaliada, o diagnóstico da LM foi tardio. A cicatriz cutânea e história de leishmaniose cutânea prévia não foram bons marcadores clínicos para o diagnóstico de LM. A avaliação otorrinolaringológica associada à intradermoreação de Montenegro e o exame histopatológico das lesões na mucosa para exclusão de outras doenças continuam sendo marcadores importantes para o diagnóstico da LM.

Palavras-chave: leishmaniose mucosa, leishmaniose cutânea, epidemiologia, otorrinolaringologia.

ABSTRACT

DINIZ, JLCP “**Mucocutaneous Leishmaniasis: clinical markers in the presumptive diagnosis**”. Belo Horizonte: UFMG, 2010. Dissertation (Master Degree in Medicine, Health Sciences: Infectology and Tropical Medicine) – Post-graduation Center of the Faculty of Medicine - UFMG.

Mucocutaneous Leishmaniasis (ML) can leave serious sequelae and stigma. Early diagnosis prevents complications. **Objective:** To evaluate the clinical markers used for the diagnosis of ML. **Methods:** Twenty one patients from the metropolitan region of Belo Horizonte with confirmed diagnosis of ML were evaluated through clinical interview, nasal endoscopy and biopsy, Montenegro skin test. **Results:** The mean age was 59 years, seven (35%) and 14 women (65%) men. Typical cutaneous scar or previous history of cutaneous leishmaniasis were observed in eight patients (38%) and 13 (62%) denied history of leishmaniasis and had no scar. The onset of nasal or oral symptoms until the definition of diagnosis ranged from five to 240 months, an average of 65,48 months. In Montenegro skin test, the average size of papule was 14,5 mm and size did not correlate with the duration of the disease ($p = 0.87$). Nasal involvement predominated and extension of the lesion in mucosa did not correlate with the duration of the disease. Parasites were found in two (9.52%) specimens of lesions submitted to biopsy. **Conclusion:** in the evaluated geographical area, diagnosis of the ML was late. Skin scars and cutaneous leishmaniasis prior history were not good clinical markers for diagnosing ML. Otolaryngologic evaluation, Montenegro skin test and histopathologic examination of injuries in the mucosa for exclusion of other diseases remain important markers for the diagnosis of ML.

Key words: mucous leishmaniasis, cutaneous leishmaniasis, epidemiology, otolaryngology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar americana por município residência, Minas Gerais, 2006	16
FIGURA 2	LTA. Forma mucosa. Lesão infiltrativa ulcerada, recoberta por crostas na cavidade nasal	23
FIGURA 3	LTA. Forma mucosa. Lesão infiltrativa ulcerada, com fundo granuloso, recoberta por exsudato na cavidade nasal	24
FIGURA 4	LTA. Forma mucosa. Infiltração na pirâmide nasal	24
FIGURA 5	LTA. Forma mucosa. Infiltração e erosão do lábio superior, palato duro e mole	25
FIGURA 6	LTA. Forma mucosa. O mesmo paciente da FIG. 5 após tratamento. Presença de cicatrizes retráteis no palato	26
FIGURA 7	LTA. Forma mucosa. Mucosa infiltrada laríngea com comprometimento da epiglote e região supra-glótica	27
FIGURA 8	Leishmania do complexo braziliensis (B) (1000X); Macrófago parasitado com amastigotas (C) (1000X)	28
FIGURA 9	Leitura de intradermoreação de Montenegro após 48 horas. Reação flictenular em paciente com lesão mucosa	29
FIGURA 10	LTA. Forma mucosa. Lesão exibindo infiltrado histio-linfoplasmocitário, ocupando todo o córion da mucosa	32
FIGURA 11	LTA. Forma mucosa. Reação granulomatosa tuberculóide contendo células de Langerhans	33
GRÁFICO 1	Presença de lesão cutânea prévia em pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009	39
GRÁFICO 2	Início dos sintomas, em meses, em pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009	40

GRÁFICO 3	Queixas iniciais dos pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009	41
GRÁFICO 4	Diâmetro da pápula na intradermorreação de Montenegro dos pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009	42
GRÁFICO 5	Relação entre diâmetro da pápula da intradermorreação de Montenegro e tempo de evolução dos sintomas clínicos de leishmaniose mucosa de pacientes avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009	43
GRÁFICO 6	Locais de comprometimento da mucosa nos pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009	44
GRÁFICO 7	Locais de lesão nos pacientes com comprometimento nasal e diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009	45
GRÁFICO 8	Locais de lesão nos pacientes com comprometimento orofaríngeo e laríngeo e diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Local de procedência dos pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril 2009	38
----------	---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	14
2.2 PARASITO E VETOR	17
2.3 EVOLUÇÃO CLÍNICA	18
2.4 IMUNOPATOGÊNESE DA FORMA MUCOSA	20
2.5 LEISHMANIOSE MUCOSA: DIAGNÓSTICO	22
2.5.1 EXAME OTORRINOLARINGOLÓGICO	22
2.5.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	27
2.5.3 HISTOPATOLOGIA	31
2.6 NOTIFICAÇÃO	34
3 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVO GERAL	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4 PACIENTES E MÉTODOS	36
5 RESULTADOS	38
6 DISCUSSÃO	48
6.1 DIAGNÓSTICO	49
6.2 LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES	52
6.3 EXAME HISTOPATOLÓGICO	54
6.4 EXAME OTORRINOLARINGOLÓGICO DIRECIONADO	54
7 CONCLUSÃO	56
8 PROPOSIÇÕES	56
REFERÊNCIAS	58
APÊNDICES E ANEXO	62
APÊNDICE A	63
APÊNDICE B	65
ANEXO A	67

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) constitui grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, sendo endêmica em 88 países e a segunda doença mais importante dentre as causadas por protozoários com relevância médica, superada apenas pela malária. Minas Gerais é o oitavo estado brasileiro em número de casos notificados e o primeiro da região Sudeste em volume de casos/ano. Dos 853 municípios do estado, 401 já registraram ocorrência de transmissão de LTA. Entre 2001 e 2006, dentre os 11.007 casos notificados em Minas Gerais, foram registrados 100 óbitos pela doença, que tem tratamento bem estabelecido e é de notificação compulsória (MINAS GERAIS, 2006).

A LTA é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas. Primariamente, é uma infecção zoonótica, afetando outros animais que não o ser humano, o qual pode ser envolvido secundariamente (BRASIL, 2007).

Apesar de ser menos frequente do que a forma cutânea, o comprometimento da mucosa nasal e/ou oral é geralmente mais grave, podendo deixar sequelas e provocar óbito (MARSDEN, 1994; PASSOS *et al.*, 2001). Além disso, o estigma psicossocial advindo desse agravo é algo ainda não mensurado pelos serviços de vigilância em saúde, desde que somente aqueles que sofrem suas consequências podem senti-las, nem tanto pela dor física, mas pelos danos psicológicos, sociais e comportamentais impostos pelo caráter muitas vezes repulsivo que adquirem as formas avançadas e mutilantes da doença (MINAS GERAIS, 2006). De acordo com alguns autores, o tempo de evolução é o fator biológico que determina a disseminação do parasito e é um dos principais responsáveis pela gravidade das lesões mucosas e suas consequências (PASSOS *et al.*, 2001; MARSDEN, 1994).

O período de incubação da LTA é bastante variável. A observação de casos da infecção em populações fechadas e com identificação do momento de inoculação mostra período de incubação de dez a 60 dias (CARVALHO *et al.*, 2007). A forma clínica predominante em 95% dos casos notificados é a cutânea, seguida pela mucosa em 3-5% dos casos (MINAS GERAIS, 2006).

A leishmaniose mucosa (LM) é uma forma de leishmaniose tegumentar associada com a *L. braziliensis*, *L. panamensis* e, menos frequentemente, com a *L. amazonensis*. Na maioria dos casos, a doença mucosa ocorre após as lesões cutâneas, e o diagnóstico do envolvimento mucoso é estabelecido somente meses a anos após a cura clínica do sítio de infecção cutânea inicial. Alguns pacientes podem apresentar envolvimento nasal na ausência de doença cutânea (LESSA *et al.*, 2007).

Em nosso meio, tese de Doutorado apresentada na Faculdade de Medicina da UFMG em 1998, descreveu os aspectos clínico, epidemiológico e laboratorial da leishmaniose tegumentar americana em Belo Horizonte (PASSOS *et al.*, 2001). Outro estudo apresentou os fatores de risco de evolução da forma cutânea para a mucosa, sendo estes: gênero masculino, desnutrição, idade acima de 22 anos e permanecer por mais de 4 meses sem tratamento na forma cutânea (MACHADO-COELHO *et al.*, 2005). O risco de comprometimento da mucosa na vigência da forma cutânea foi também avaliado, tendo sido ressaltado a necessidade de acompanhamento otorrinolaringológico da forma cutânea para o diagnóstico precoce da forma mucosa (BOAVENTURA *et al.*, 2006).

Mesmo sendo uma doença de notificação compulsória no Brasil, tem sido falha. Em estudo recente do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, evidenciou-se preenchimento incorreto e falta de dados na ficha de

notificação obrigatória, assim como divergências entre o número de casos válidos e notificados (FANTAUZZI, 2009)

Considerando que a LM não sofre cura espontânea, pode evoluir com seqüelas graves se não tratada, requer um regime de tratamento mais prolongado que a forma cutânea, e, ainda, tem elevadas taxas de recidiva, o diagnóstico precoce e o acompanhamento adequado são fundamentais para o controle desta infecção que se classifica dentre as doenças negligenciadas pelo Ministério da Saúde (BOAVENTURA *et al.*, 2009).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Distribuição geográfica

A leishmaniose tegumentar americana constitui um problema de saúde pública em 88 países nos quais 350 milhões de pessoas estão em risco de contrair a doença. Setenta e dois destes países são considerados em desenvolvimento (BRASIL, 2007; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010). Estima-se que 12 milhões de pessoas estejam acometidas pela doença no mundo e que a cada ano 1,5 milhões de novos casos são diagnosticados, mas apenas 600.000 são notificados (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010).

A leishmaniose tegumentar tem sido distinguida em dois grupos: Leishmaniose do Velho Mundo e do Novo Mundo. Estas categorias se referem à região geográfica na qual a infecção é adquirida. Leishmaniose do Velho Mundo refere-se à doença causada por espécies encontradas na bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio e África. Leishmaniose do Novo Mundo se refere à infecção por espécies encontradas no México, América Central e América do Sul (DAVID; CRAFT, 2009).

Devido à globalização econômica e conseqüente aumento de viagens para regiões endêmicas, ocorreu aumento da prevalência da doença nos países desenvolvidos (AMATO *et al.*, 2008).

Nos Estados Unidos a incidência de leishmaniose tegumentar entre viajantes que retornam de áreas endêmicas é 38 em 1.000 pacientes com doenças cutâneas. Este número aumenta para 143 em 1.000 viajantes oriundos da América do Sul com doenças cutâneas. (AMATO *et al.*, 2007)

Autores europeus estimam em um a 4% a incidência de leishmaniose tegumentar em pacientes que retornaram de viagens com doenças cutâneas e destes, a maioria dos casos era oriunda do Novo Mundo (SCHWARTZ; HATZ; BLUM, 2006). Segundo os autores, a importância do estudo da leishmaniose tegumentar americana está no aumento do número de casos entre os viajantes e no largo espectro clínico da doença e seu conhecimento limitado entre os pacientes e os próprios médicos o que frequentemente leva a um diagnóstico inicial incorreto

Nas Américas 90% dos casos de leishmaniose tegumentar americana estão no Brasil, Bolívia e Peru. No velho continente 90% dos casos de leishmaniose tegumentar americana estão no Afeganistão, Irã, Arábia Saudita e Síria (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010).

No Brasil, a leishmaniose tegumentar americana é assinalada em todos os estados da federação, considerando-se os casos importados de outras regiões, sendo que em 2003 foi confirmada autoctonia em todos eles (BRASIL, 2007). Desde a década de 80, o número de casos registrados aumentou de 3.000 para 37.710 em 2001 (BRASIL, 2007). Entre 1985 e 2005, ocorreu uma média anual de 28.568 casos autóctones registrados e uma taxa de detecção média de 18,5 casos/100.000 habitantes, sendo que os coeficientes mais elevados ocorreram nos anos de 1994 e

1995 (atingiram níveis de 22,83 e 22,94 casos por 100.000 habitantes, respectivamente) (BRASIL, 2007). Nas regiões norte, nordeste e centro-oeste existem áreas com intensa concentração dos casos. Já nas regiões sul e sudeste os casos apresentam-se isolados (BRASIL, 2007).

Existe uma grande dispersão territorial da doença em todo o estado de Minas Gerais sem que haja uma região geográfica mais específica. As regiões que mais notificam são aquelas localizadas ao norte, nordeste e leste, respondendo por 80% dos casos anuais (FIG. 1) (MINAS GERAIS, 2006).

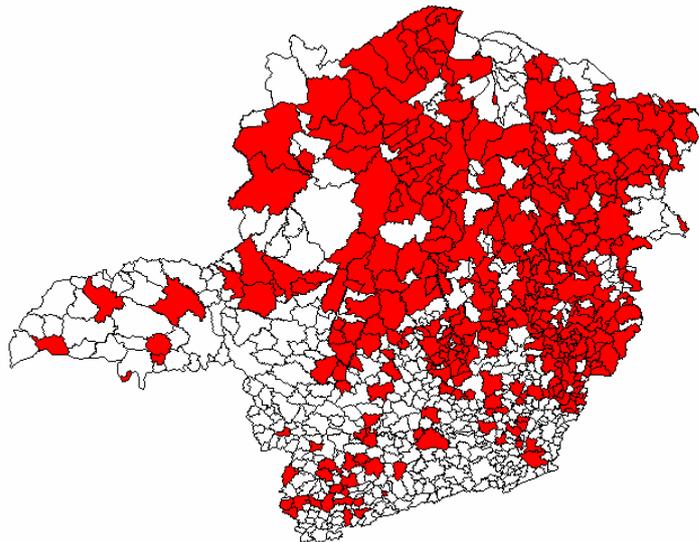


FIGURA 1 – Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar americana por município residência, Minas Gerais, 2006.
Fonte: MINAS GERAIS, 2006

Dos 853 municípios do estado, 401 já registraram a ocorrência de transmissão de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Na região metropolitana de Belo Horizonte, rápida e extensa expansão da leishmaniose tegumentar americana tem sido observada (PASSOS *et al.*, 2001).

2.2 Parasito e vetor

No continente americano, são reconhecidas 11 espécies de leishmania (dermotrópica) causadoras de doença em seres humanos (COSTA *et al.*, 2007). No Brasil, sete espécies foram identificadas, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três mais freqüentes são: *Leishmania Viannia braziliensis*, *Leishmania Viannia guyanensis* e *Leishmania Leishmania amazonensis*.

Os vetores da leishmaniose tegumentar americana são insetos denominados flebotomíneos, conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquira ou birigui (BRASIL, 2007). As principais espécies envolvidas na transmissão da leishmaniose tegumentar americana são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *Lutzomyia whitmani*, *Lutzomyia umbratilis*, *Lutzomyia intermédia*, *Lutzomyia wellcome* e *Lutzomyia migonei* (BASANO; CAMARGO, 2004).

A exposição dos pacientes ao vetor da leishmaniose pode ocorrer em área de zoonose de animais silvestres (mata inexplorada); exploração desordenada das florestas para desenvolvimento de atividades agropecuárias, construção civil e ecoturismo; e colonização rural ou periurbana em locais onde ocorreu adaptação do vetor ao peridomicílio (BRASIL, 2007).

As formas de transmissão são classificadas em: 1) leishmaniose tegumentar puramente silvestre, quando ocorre através de surtos epidêmicos associados à derrubada das florestas para construção de estradas, exploração da madeira, agricultura e mineração; 2) leishmaniose tegumentar silvestre modificada, quando ocorrem surtos epidêmicos sazonais em áreas com pequenos focos residuais de mata primária (interface de área peridomiciliar e área de mata); 3) leishmaniose tegumentar peridomiciliar, que é a forma endemo-epidêmica ou peridomiciliar em

áreas de colonização antiga, onde ocorre suspeita de participação de animais domesticados como reservatórios (BASANO; CAMARGO *et al.*, 2004).

No Rio de Janeiro, a urbanização foi considerada como fator de risco determinante para a manutenção da endemia (KAWA; SABROZA, 2002).

Em São Paulo, entre 1995 e 1996, o *Lutzomyia intermedia* foi a espécie mais abundante nos ambientes domiciliar e peridomiciliar e a doença tem sido encontrada em várias regiões do estado, não estando limitada às regiões próximas ao rio Tietê como ocorreu no início da expansão da cidade (TOLEZANO *et al.*, 1994; BRITO *et al.*, 2002).

No Paraná, observou-se prevalência de *Lutzomyia whitmani*, seguido por *Lutzomyia intermedia* e *Lutzomyia migonei* (TEODORO *et al.*, 1991).

Em Minas Gerais, vários vetores foram identificados em plantações de café: *Lutzomyia fischeri*, *Lutzomyia migonei*, *Lutzomyia misionensis*, *Lutzomyia whitmani* e *Lutzomyia intermedia* (ALEXANDER *et al.*, 2002).

2.3 Evolução clínica

A leishmaniose tegumentar americana se manifesta sob duas formas: cutânea e mucocutânea ou mucosa (MEDEIROS; ROSELINO, 1999).

A úlcera típica de leishmaniose cutânea é indolor e localiza-se em áreas expostas da pele. Apresenta formato arredondado variando de alguns milímetros até centímetros de diâmetro, com base eritematosa e infiltrada, associada a bordas bem delimitadas e elevadas. O fundo da ferida é avermelhado e com granulações. A partir das úlceras ou isoladamente podem surgir lesões vegetantes e verrucosas (MEDEIROS; ROSELINO, 1999).

Se não tratadas, as lesões podem evoluir para cura espontânea, deixando cicatrizes atróficas, no período de meses a poucos anos. Podem também permanecer ativas e coexistir com lesões mucosas que surgem posteriormente (MEDEIROS; ROSELINO, 1999).

Estima-se que 3% a 5% dos casos da forma cutânea desenvolvam lesão mucosa, caracterizada por lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores (MEDEIROS; ROSELINO, 1999). Em estudo realizado no Estado do Acre em 2000, os casos de LM representavam 25% de um total de 594 casos de LTA e atingiram 28% dos 1313 casos de LTA registrados em 2002 (BOAVENTURA *et al.*, 2009). Este aumento na frequência de LM foi atribuído a diferenças de virulência da cepa de *Leishmania* circulante ou ao tratamento incorreto e incompleto de leishmaniose cutânea (LC) ou exame físico inadequado que poderia superestimar o diagnóstico de LM (BOAVENTURA *et al.*, 2009).

Em Minas Gerais, a forma clínica predominante em 95% dos casos notificados é a cutânea, seguida pela mucosa em 3% dos casos (MINAS GERAIS, 2006).

Na maioria dos casos, a doença mucosa ocorre após as lesões cutâneas e o diagnóstico de comprometimento da mucosa é estabelecido apenas meses a anos depois da cura clínica da lesão cutânea primária, embora haja casos em que a mucosa é o local primário (MARSDEN, 1994; BOAVENTURA *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2007).

As evidências sugerem que, entre os pacientes com LC que evoluem para leishmaniose mucosa (LM), 90% dos eventos ocorrem dentro de 10 anos (PASSOS *et al.*, 2001; BOAVENTURA *et al.*, 2006). Desses, 50% ocorrem nos primeiros dois anos após a cicatrização das lesões cutâneas (PASSOS *et al.*, 2001).

Estudos realizados na região endêmica de Três Braços (Estado da Bahia) mostraram que a LM pode se apresentar até 264 dias após uma lesão cutânea. Apenas 7% dos pacientes, no entanto, desenvolveram doença mucosa após mais de 10 anos de evidência da lesão cutânea (CARVALHO *et al.*, 2007).

No município de Belo Horizonte, a análise das notificações do período de 2001 a 2008 evidenciou que cerca de 18% dos pacientes com LC evoluíram para a forma mucosa. Este fato pode se explicar pelo crescente número de pacientes com leishmaniose cutânea, como demonstrado pelo Ministério da Saúde. O aumento da taxa de detecção da leishmaniose cutânea aproximadamente dobrou entre os anos de 1985 e 2001 (FANTAUZZI, 2009).

2.4 Imunopatogênese da forma mucosa

A leishmaniose mucosa é uma das formas mais agressivas de leishmaniose tegumentar americana. A importância da leishmaniose mucosa é devida não só ao intenso processo inflamatório que acompanha a doença, mas também pelo alto índice de refratariedade ao tratamento com antimonial (CARVALHO; PASSOS; JESUS, 2005).

Na leishmaniose mucosa, destruição tissular progressiva da mucosa nasal e orofaríngea ocorre devido à intensa resposta inflamatória (CARVALHO *et al.*, 2007; AMATO *et al.*, 2008; TUON *et al.*, 2008).

Estudos em modelos experimentais de leishmaniose tegumentar demonstraram que a resposta por linfócitos T *helper* 1 (Th1) ou tipo 1, associada à produção de interleucina 2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) está relacionada à resistência ao patógeno e à cura espontânea da lesão, enquanto a resposta por linfócitos T *helper* 2 (Th2) tipo 2, caracterizada pela

produção de interleucina 4 (IL-4) e interleucina 5 (IL-5), está associada à susceptibilidade à infecção e à proliferação do parasito. No homem, também o controle da infecção contra a *Leishmania* é mediado por células (CARVALHO; PASSOS; JESUS, 2005).

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como os observados na leishmaniose cutânea e na leishmaniose mucosa, são responsáveis por ativação macrofágica e destruição da *Leishmania*, mas também podem contribuir para o dano tecidual observado. As principais evidências de que a resposta imune tipo 1 está associada com a lesão tecidual na leishmaniose cutânea e na leishmaniose mucosa são: 1) desproporção entre o número de parasitos e lesão tecidual; 2) incapacidade do tratamento com antimonial na fase pré-ulcerativa no intuito de prevenir o aparecimento de úlcera 3) capacidade de moléculas como o GM-CSF (fator estimulador de colonização por macrófago) e a pentoxifilina (um inibidor de TNF- α) em reduzir o tempo de cura de pacientes com leishmaniose cutânea e pacientes com leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa (CARVALHO; PASSOS; JESUS, 2005).

Outro aspecto importante é a observação de que indivíduos residentes em área de transmissão de *L. braziliensis* que apresentam sorologia e intradermorreação de Montenegro positiva, mas não desenvolvem doença, têm um tipo de resposta imune não polarizada (tipo 1 e tipo 2). Esses indivíduos com infecção subclínica por *L. braziliensis* têm uma resposta imune modulada, a qual é capaz de controlar a multiplicação parasitária e não causar danos ao hospedeiro (CARVALHO; PASSOS; JESUS, 2005).

Não estão ainda esclarecidos fatores do hospedeiro que influenciem na resposta imune e que possam estar contribuindo para o espectro clínico diverso das

leishmanioses. Tem sido demonstrada a influência de polimorfismos genéticos em genes que regulam a magnitude da resposta imune dos indivíduos contra o parasito o que explicaria a diversidade de formas clínicas. Por outro lado, o parasito deve também exercer um papel importante nessa resposta imune e contribuir para a exacerbação da doença, além da associação entre formas diversas de leishmaniose entre parasitos da mesma espécie com diferenças genéticas (CARVALHO; PASSOS; JESUS, 2005).

2.5 Leishmaniose mucosa : diagnóstico

O diagnóstico da LM continua difícil porque os achados clínicos não são patognomônicos e os parasitos raramente são encontrados nas lesões mucosas (BOAVENTURA *et al.*, 2009). O diagnóstico se baseia nos exames otorrinolaringológico, laboratoriais e histopatológico.

2.5.1 Exame otorrinolaringológico

O exame otorrinolaringológico convencional consiste de otoscopia, rinoscopia anterior, rinoscopia posterior, orofaringoscopia e laringoscopia indireta.

A realização do exame endoscópico em pacientes com LTA e sintomas sugestivos de comprometimento mucoso, objetiva o estudo semiótico detalhado de lesões detectadas durante o exame clínico otorrinolaringológico convencional ou, ainda, a detecção precoce de lesões não visualizadas durante o mesmo. Pode também ser utilizado para orientar e determinar o local de realização de biópsia para exame histopatológico (BRASIL, 2006)

Durante o exame endoscópico, deve-se avaliar a localização, extensão e caracterização do comprometimento mucoso. Esses aspectos, associados aos

dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais deverão ser analisados em conjunto para o estabelecimento do diagnóstico diferencial (BRASIL, 2006).

A LM provoca lesões destrutivas na mucosa nasal e faríngea, sem cura espontânea, com tendência à destruição progressiva do septo nasal, palato, laringe e eventual deformidade facial grave acompanhada por perturbações respiratórias e fonatórias (LESSA *et al.*, 2007).

Em mais de 90% das lesões mucosas - sejam primárias ou secundárias - o nariz é o único local com a doença e, neste, os locais mais frequentemente acometidos são o septo nasal cartilaginoso e regiões anteriores das fossas nasais, como o vestíbulo, os cornetos inferiores e o assoalho (LESSA *et al.*, 2007). No exame da mucosa, podem ser observados eritema, infiltração, erosão e ulceração com fundo granuloso e crostas (FIG. 2 e 3). Pode haver perfuração ou até destruição do septo cartilaginoso.



FIGURA 2 - LTA. Forma mucosa. Lesão infiltrativa ulcerada, recoberta por crostas na cavidade nasal. Fonte: BRASIL, 2006, p. 89.



FIGURA 3 - LTA. Forma mucosa. Lesão infiltrativa ulcerada, com fundo granuloso, recoberta por exsudato na cavidade nasal.

Fonte: BRASIL, 2006, p. 89.

A pele do nariz torna-se espessada, edemaciada e hiperemiada, acarretando no aumento de volume da pirâmide nasal (FIG. 4). Com a evolução da doença o paciente passa a apresentar uma fâcies leishmaniótica, conhecida como “nariz de tapir” ou “nariz de anta” em decorrência da infiltração edematosa do revestimento e das estruturas de sustentação do nariz (LESSA *et al.*, 2007). Nas lesões crônicas e avançadas, podem ocorrer mutilações, com perda parcial ou total do nariz, lábios, pálpebras, causando deformidades e conseqüente estigma social (PASSOS *et al.*, 2001).



FIGURA 4 - LTA. Forma mucosa Infiltração na pirâmide nasal.

Fonte: BRASIL, 2006, p. 79.

Os primeiros sintomas e sinais de LM são obstrução nasal e sangramento (LESSA *et al.*, 2007). A LM normalmente não é reconhecida pelo paciente até a ocorrência de destruição parcial da mucosa do nariz e/ou cartilagens; assim, torna-se incomum o diagnóstico clínico da doença mucosa em fase precoce (MARSDEN, 1994). Geralmente observa-se constatação casual durante exame físico rotineiro de pacientes com lesões cutâneas atuais ou passadas (MARSDEN, 1994). As queixas podem se iniciar de dois meses a 16 anos antes constatação das lesões mucosas suspeitas através do exame otorrinolaringológico (BOAVENTURA *et al.*, 2009).

A orofaringe representa o segundo sítio de eleição na instalação de lesões mucosas provocadas pela *Leishmania braziliensis*. A lesão inicialmente adquire um aspecto mamelonado, com uma infiltração edematosa muito mais intensa, principalmente da úvula e secundariamente dos pilares amigdalianos, estendendo-se também à mucosa da parede posterior da faringe (FIG. 5). A fase seguinte caracteriza-se pelo aparecimento de tecido de granulação abundante, provocando destruição tecidual importante, envolvendo inclusive o tecido linfóide do anel linfático de Waldeyer ao nível das lojas amigdalianas (LESSA *et al.*, 2007).



FIGURA 5 - LTA. Forma mucosa. Infiltração e erosão do lábio superior, palato duro e mole. Fonte: BRASIL, 2006, p. 77.

Em razão da intensa agressão tecidual, no processo de cicatrização pós-tratamento específico, pode se formar tecido fibroso abundante deformando completamente a configuração das estruturas anatômicas do véu do paladar e parede posterior da faringe, levando a estenoses amplas na comunicação da orofaringe com a rinofaringe (FIG. 6).



FIGURA 6 - LTA. Forma mucosa. O mesmo paciente da FIG. 5 após tratamento. Presença de cicatrizes retráteis no palato.
Fonte: BRASIL, 2006, p. 91.

O comprometimento isolado da laringe é raro e configura-se em quadro de maior dificuldade diagnóstica (CASERO *et al.*, 2010). Na laringe, as lesões mucosas apresentam as mesmas características de tecido finamente granuloso. Pode haver nas situações de maior inflamação a presença de tecido de granulação de aspecto vegetante, recoberto às vezes por tênue exsudato fibrinoso, envolvendo a mucosa de recobrimento da cartilagem epiglote, estendendo-se até a mucosa das estruturas do vestíbulo laríngeo e pregas vocais (FIG. 7). Os sintomas são a disfonia e, quando há comprometimento da cartilagem epiglote e das aritenóides, a odinofagia. Em quadros avançados, ocorre comprometimento do estado geral e dificuldade respiratória (LESSA *et al.*, 2007). Na cicatrização pós-tratamento são bastante

evidentes as deformidades que estas cartilagens apresentam, com tecido fibroso também esbranquiçado, modificando completamente a anatomia do órgão, restando uma disfonia residual permanente.



FIGURA 7 - LTA. Forma mucosa. Mucosa infiltrada laríngea com comprometimento da epiglote e região supra-glótica.
Fonte: BRASIL, 2006, p. 90.

O diagnóstico clínico da doença é feito por caracterização clínica e epidemiológica, principalmente quando o paciente é procedente de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose (PASSOS *et al.*, 2001).

2.5.2 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial pode ser feito por métodos parasitológicos, histopatológicos e imunológicos e por testes de biologia molecular.

O diagnóstico de certeza depende da visualização do parasito, podendo ser realizada pela pesquisa da forma amastigota por meio de biópsia para exame anátomo-patológico, cultura e inoculação em hamster (FIG. 8). O parasito raramente

é encontrado nas lesões mucosas e desenvolve-se com dificuldade em cultura e em animais (BRASIL, 2006). Trabalhos conclusivos sobre o encontro do parasito nas lesões mucosas são necessários para melhorar a acuidade do diagnóstico nesta forma de apresentação da doença (CARVALHO *et al.*, 2007).

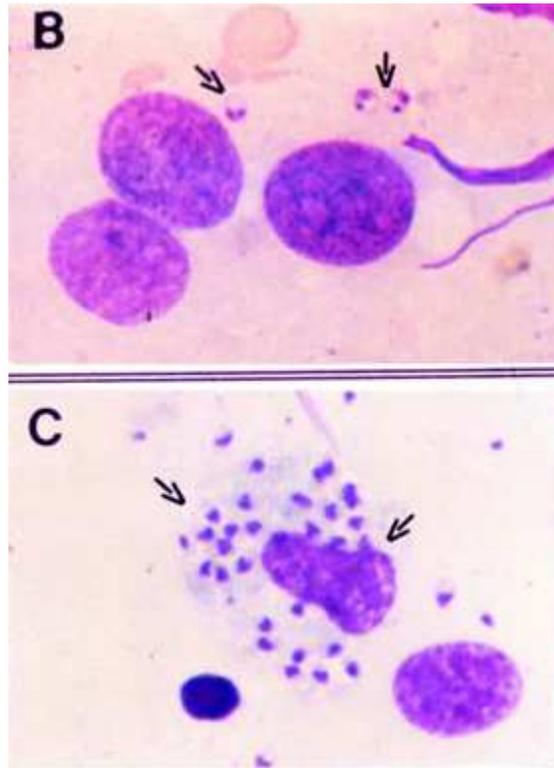


FIGURA 8 - (B) *Leishmania* do complexo *braziliensis* (1000X); (C) Macrófago parasitado com amastigotas (1000X).
Fonte: Gontijo; Carvalho, 2003, p. 76.

O teste imunológico utilizado é a intradermorreação de Montenegro e consiste na injeção intradérmica de 0,1ml do antígeno preparado com promastigotas de cultura e serve para avaliar o grau de sensibilização do hospedeiro ao parasito. Considera-se positiva a reação em que houve, no período de 48 a 72 horas, o

aparecimento de uma endureção perceptível a palpação, com diâmetro igual ou superior a cinco milímetros (MELO, 1977).

Na forma mucosa, a intradermorreação de Montenegro geralmente é fortemente positiva, podendo formar flictenula (bolha), ulcerar e causar adenite satélite (FIG. 9) (GREVELINK; LERNER, 1996; BRASIL, 2006).



FIGURA 9 - Leitura de intradermorreação de Montenegro após 48 horas. Reação flictenular em paciente com lesão mucosa.
Fonte: BRASIL, 2006, p. 87.

No entanto, a intradermorreação de Montenegro apresenta limitações. Persiste positiva após o tratamento da forma cutânea ou mucosa e sua positividade pode ser interpretada como exposição ao parasito sem doença, alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase, tuberculose, cromomicose) (BRASIL, 2007). Em áreas endêmicas, podem ser encontradas até 20-30% de pessoas saudáveis com intradermorreação positiva apresentando ou não cicatrizes antigas de leishmaniose cutânea (GUERRA, 1985; BRASIL, 2007).

Os testes sorológicos detectam anticorpos anti-leishmania circulantes no soro (MARZOCHI, 1980). Apesar de ter baixa sensibilidade, a técnica mais utilizada é a imunofluorescência indireta (MARZOCHI, 1980). Reação falso positiva pode ocorrer em pacientes com outras doenças como leishmaniose visceral, doença de Chagas, pênfigo foliáceo, blastomicose, esporotricose e em indivíduos sadios provenientes de áreas endêmicas (BRASIL, 2007).

A pesquisa de anticorpos por meio da reação de imunofluorescência indireta não deve ser utilizada como critério isolado para diagnóstico de LTA, podendo ser associada ao resultado da intradermoreação de Montenegro ou outras técnicas parasitológicas no diagnóstico diferencial com outras doenças (BRASIL, 2007). Pacientes com lesões mucosas apresentam títulos mais altos e persistentes dessa reação, que pode ainda ser útil para seguimento da resposta ao tratamento na forma mucosa (SILVEIRA *et al.*, 1999; BRASIL, 2007). Considerando-se que a *Leishmania sp* é um protozoário que estimula a imunidade celular, compreende-se a razão de ser limitada a formação de anticorpos, avaliados pelo método de imunofluorescência (FOLLADOR *et al.*, 1999; BRASIL, 2007; BELO HORIZONTE, 2007).

Técnicas moleculares biológicas, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR - *polymerase chain reaction*), têm contribuído para a identificação da espécie de *Leishmania* e o diagnóstico de pacientes que sofrem com leishmaniose cutânea e visceral. A PCR fornece uma técnica molecular confiável para o diagnóstico e a diferenciação das espécies de *Leishmania* e oferece a vantagem de ser mais específico, preciso, versátil e rápido do que os métodos convencionais. Além disso, técnicas moleculares como esta fornecem informação genética das espécies presentes em uma determinada região, o que não pode ser

verificada com as técnicas clássicas, que não distinguem estruturalmente formas amastigotas semelhantes (PEREIRA *et. al.*, 2008).

A PCR é uma ferramenta útil no diagnóstico da LTA, considerando-se a dificuldade de se isolarem parasitos nas lesões mucosas (BRACHO, 2007). GONTIJO (1997) obteve uma sensibilidade de 98,41% e uma especificidade de 95,59%. Esta técnica molecular é igualmente importante para a identificação da espécie de *Leishmania sp* permitindo a implementação de medidas preventivas para evitar a introdução de novos agentes em regiões endêmicas (PEREIRA *et. al.*, 2008). Entretanto, os elevados custos associados à realização desta técnica e a necessidade de equipamento apropriado ainda impedem que a PCR seja implantada nas áreas endêmicas (ANDRADE *et al.*, 2005). A reação tem sido mais utilizada para fins de pesquisa, sendo pouco disponível na rotina diagnóstica no país (BRASIL, 2007).

2.5.3 Histopatologia

Os sintomas de comprometimento da mucosa não são específicos e exames como intradermorreação de Montenegro e sorologia positivos são frequentemente detectados entre residentes saudáveis de áreas endêmicas (BOAVENTURA *et al.*, 2009). O exame histopatológico se reveste de importância para o diagnóstico da leishmaniose mucosa e, principalmente, para o diagnóstico diferencial com outras doenças.

O quadro histopatológico da LTA é representado por inflamação crônica, frequentemente granulomatosa que compromete o derma ou o córion da mucosa em extensão variável. Esse quadro, também observado em outros processos patológicos não particulariza a doença, cujo diagnóstico só pode ser estabelecido

pelo encontro do parasito. Contudo, sendo as formas amastigotas quase sempre escassas ou inexistentes nas lesões, é importante que algumas alterações histopatológicas peculiares à LTA sejam identificadas (MAGALHÃES *et al.*, 1986).

Na maioria dos casos o quadro histopatológico é constituído por infiltrado histio-linfoplasmocitário, sem parasitos, onde a plasmocitose representa um elemento sugestivo, pois é bastante acentuada na LTA (FIG. 10).

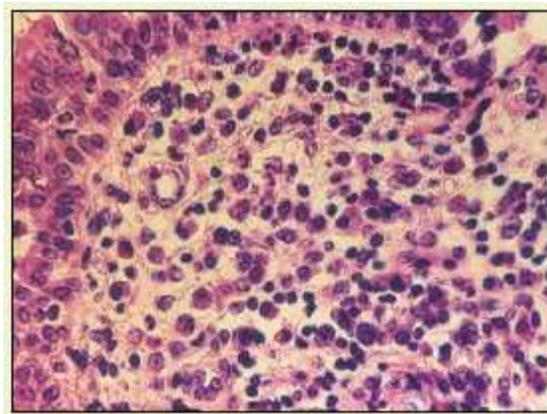


FIGURA 10 - LTA. Forma mucosa. Lesão exibindo infiltrado histio-linfoplasmocitário, ocupando todo o córion da mucosa.
Fonte: BRASIL, 2006, p. 88.

Os achados histopatológicos que se mostram mais característicos são a necrose tecidual, em diversas expressões morfológicas e a reação granulomatosa desorganizada que a ela frequentemente se associa (MAGALHÃES *et al.*, 1986). Esta reação granulomatosa, quando isolada, também pode sugerir o diagnóstico de LTA, principalmente se existirem resíduos da necrose precedente. Nos poucos casos onde há presença de granulomas tuberculóides nas lesões, constitui valioso dado clínico para ajudar no diagnóstico, o resultado da intradermorreação, a qual se encontra exacerbada (FIG 11) (MAGALHÃES *et al.*, 1986).

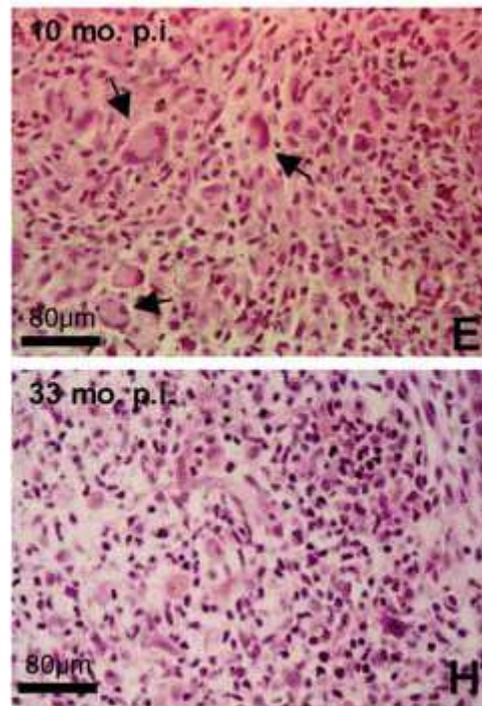


FIGURA 11 - LTA. Forma mucosa. Reação granulomatosa tuberculóide contendo células de Langerhans (setas).
Fonte: TEVA *et al.*, 2003, p.442.

Em um extenso estudo de LTA no Brasil, foram identificados cinco padrões histopatológicos nas lesões de derme e mucosa: 1-reação exsudativa celular; 2-reação exsudativa e necrótica; 3-reação exsudativa e necrótica-granulomatosa; 4-reação exsudativa e granulomatosa e 5-reação exsudativa e tuberculóide (MAGALHÃES *et al.*, 1986). Os parasitos, embora escassos, foram encontrados em 63,7% dos casos de forma cutânea e em 37,5% dos casos de forma mucosa. Os autores concluíram que o padrão de reação exsudativa celular constitui o quadro inicial e final da lesão, com os demais padrões aparecendo interpostos durante a evolução da doença. (MAGALHÃES *et al.*, 1986).

Entre as notificações indicando o resultado do exame histopatológico dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana na Secretaria de Saúde de Belo Horizonte entre 2001 e 2008, os parasitos foram encontrados em 47,2% (FANTAUZZI, 2009).

A análise histopatológica de amostras de tecidos das lesões é particularmente relevante em termos de especificidade, sendo capaz de descartar importantes diagnósticos diferenciais, como lesões neoplásicas malignas e outras doenças infecciosas e granulomatosas de significância epidemiológica (ANDRADE, *et al.*, 2005).

2.6 Notificação

A LTA é uma doença de notificação compulsória. Todo caso confirmado deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde, por meio da ficha de investigação padronizada pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2007). O acompanhamento e a avaliação do sistema de informação devem ficar sob a responsabilidade da área técnica, responsável pela vigilância da LTA nos três níveis de gestão, municipal, estadual e federal (BRASIL, 2007).

Determinantes sociais e culturais podem influenciar a notificação. No estado do Acre, área endêmica com políticas públicas atuantes para o controle da leishmaniose, verificou-se, na microrregião onde se encontrou a maior ocorrência da forma mucosa (41,0%), que o intervalo transcorrido entre o início dos sintomas e a busca pelo tratamento variou de dois a nove meses (SILVA *et al.*, 1999). A suposta maior ocorrência da forma mucosa seria resultado da busca ativa pelos casos suspeitos e notificação eficiente, entre outros motivos.

As ações voltadas para o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos de LTA devem ser de responsabilidade das secretarias municipais de saúde (SMS), com o apoio das secretarias estaduais e do Ministério da Saúde. O atendimento dos pacientes pode ser realizado por meio de demanda espontânea nas unidades de saúde, por busca ativa de casos em áreas de transmissão, quando indicado pela vigilância epidemiológica ou pela equipe de saúde da família, ou, ainda, nas áreas de risco onde é difícil o acesso da população às unidades de saúde (BRASIL, 2007). Entretanto, entre as 745 notificações de leishmaniose tegumentar americana por unidade de saúde no município de Belo Horizonte entre 2001 e 2008, 77,98% foram feitas por unidades da atenção secundária e terciária, sendo 46,44% oriundas de um instituto de pesquisa especializado (Centro de Pesquisa René Rachou) (FANTAUZZI, 2009).

A notificação compulsória tem sido falha. Em estudo recente do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, evidenciou-se preenchimento incorreto e falta de dados na ficha de notificação obrigatória, assim como divergências entre o número de casos válidos e notificados (FANTAUZZI, 2009). O paciente com suspeita diagnóstica deveria ser acompanhado na atenção primária até a confirmação e as notificações preenchidas de forma adequada e enviadas para a Secretaria de Saúde do município.

Através das notificações pode-se traçar uma estratégia de combate conhecendo-se a distribuição geográfica da antropozoonose, identificando se os casos são novos ou aqueles de outras regiões. Esta omissão de dados altera de forma substancial a análise posterior com a perda de informações importantes para os delineamentos estratégicos no combate da antropozoonose (FANTAUZZI, 2009).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar os marcadores clínicos utilizados para o diagnóstico da leishmaniose mucosa.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico de leishmaniose mucosa.
- Registrar os locais de comprometimento da mucosa.
- Avaliar a frequência de cicatriz de leishmaniose cutânea nos casos de leishmaniose mucosa.
- Descrever os marcadores clínicos para o diagnóstico de leishmaniose mucosa.

4 PACIENTES E MÉTODOS

O Ambulatório de Referência em Leishmaniose Mucosa no anexo de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da UFMG tem recebido, em média, dois casos novos/mês de lesão nasal com a hipótese diagnóstica de leishmaniose mucosa, oriundos da rede municipal de saúde. Todos os pacientes atendidos no ambulatório no período de abril de 2008 a abril de 2009 foram avaliados por meio de entrevista estruturada, exame otorrinolaringológico com endoscopia nasal e biópsia da lesão, quando indicado, e acompanhados pelo período inicial de 12 meses. Como critério de inclusão, considerou-se o encaminhamento por suspeita de leishmaniose mucosa de pacientes que não haviam sido previamente tratados para leishmaniose

cutânea. Pacientes com diagnóstico confirmado de outras doenças que comprometessem a mucosa respiratória superior foram excluídos.

O protocolo proposto para cada paciente incluiu: 1) entrevista clínica avaliando gênero, idade, procedência, relato de lesão cutânea prévia, sintomas iniciais, início dos primeiros sintomas nas mucosas (em meses), localização da lesão mucosa (nasal e/ou orofaríngea) (APÊNDICE A); 2) exame otorrinolaringológico e endoscopia nasal com endoscópio flexível sendo também preenchido formulário descrevendo as observações feitas (APÊNDICE B); 3) biópsia das lesões mucosas suspeitas, sob anestesia local com xilocaína a 2% com adrenalina, para exame histopatológico utilizando-se as colorações hematoxilina-eosina e giemsa; 4) resultado da intradermorreação de Montenegro. Os casos confirmados foram encaminhados para o Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias – CTR-DIP da Faculdade de Medicina da UFMG para tratamento clínico.

Este projeto foi aprovado pelo COEP da UFMG, sob o número 292/07. Os pacientes foram informados sobre os objetivos, metodologia, possíveis riscos e benefícios do estudo, sendo obtido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por escrito, de todos os sujeitos da pesquisa (ANEXO A).

5 RESULTADOS

Foram avaliados 21 pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009.

A idade média foi 59 anos, desvio padrão de 13 anos, sendo sete (35%) mulheres e 14 (65%) homens. Entre os homens, a idade média foi 64 anos, desvio padrão de 16 anos e entre as mulher, a idade média foi 56 anos, desvio padrão de 13 anos. A diferença não foi estatisticamente significativa entre os gêneros ($p=0,27$).

A TAB. 1 apresenta a distribuição dos locais de procedência dos pacientes examinados.

Tabela 1. Local de procedência dos pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril 2009

Local de procedência	Frequência	%
Belo Horizonte	8	38,10
Estado da Bahia	3	14,29
Governador Valadares	2	9,53
Contagem	1	4,76
Manhuaçu	1	4,76
Joatuba	1	4,76
Pompéu	1	4,76
Pará de Minas	1	4,76
Itambacuri	1	4,76
Estado do Espírito Santo	1	4,76
Teófilo Otoni	1	4,76
Total	21	100

Em relação à história prévia de lesão cutânea, oito (38%) pacientes referiram lesão cutânea prévia e apresentavam cicatriz, enquanto 13 (62%) não se lembravam e não tinham cicatriz sugestiva de comprometimento cutâneo anterior (GRAF. 1).

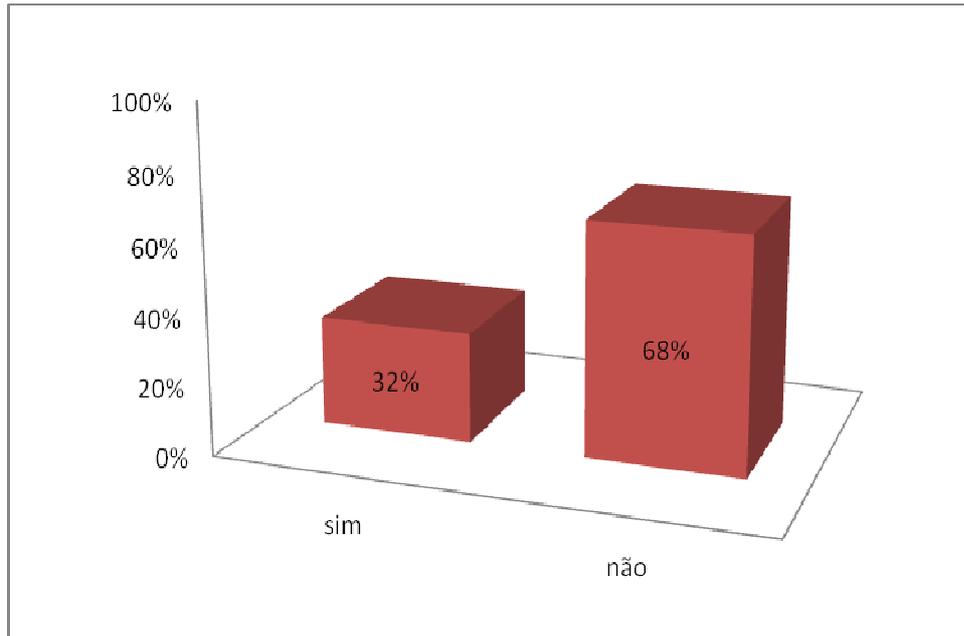


GRÁFICO 1. Presença de lesão cutânea prévia em pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009. N=21

O tempo de início dos sintomas nasais e/ou orofaríngeos até a definição do diagnóstico variou de cinco a 240 (duzentos e quarenta) meses, com duração média de 65,48 meses (GRAF. 2)

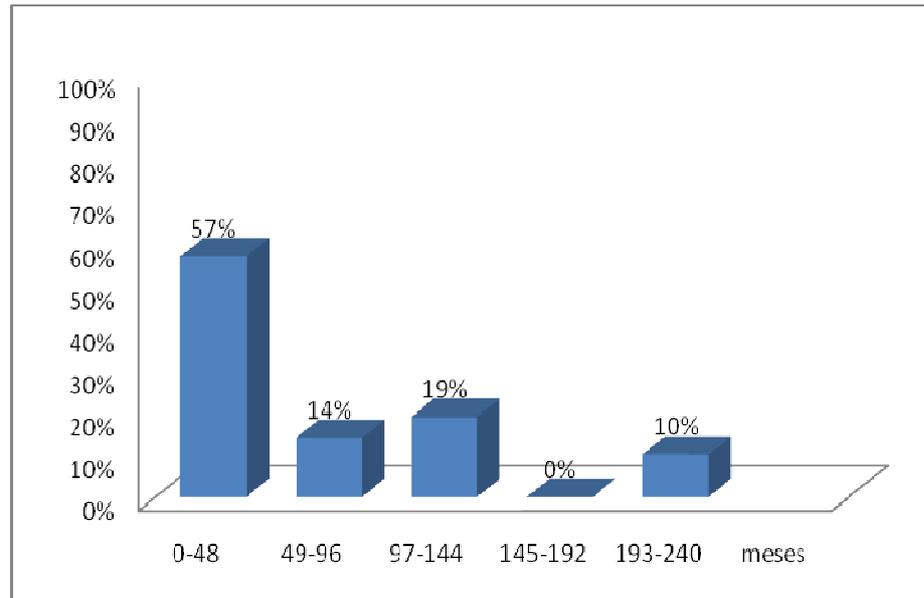


GRÁFICO 2. Início dos sintomas, em meses, em pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009. N=21

As queixas iniciais do comprometimento de mucosa foram: obstrução nasal em 20 pacientes (95%), rinorréia em 18 (85,7%), epistaxe em 16 (76,2%), dor nasal em 14 (66,7%), prurido nasal em quatro (19,0%), odinofagia/disfagia em sete (33,3%) e disfonia em dois pacientes (9%) (GRAF. 3).

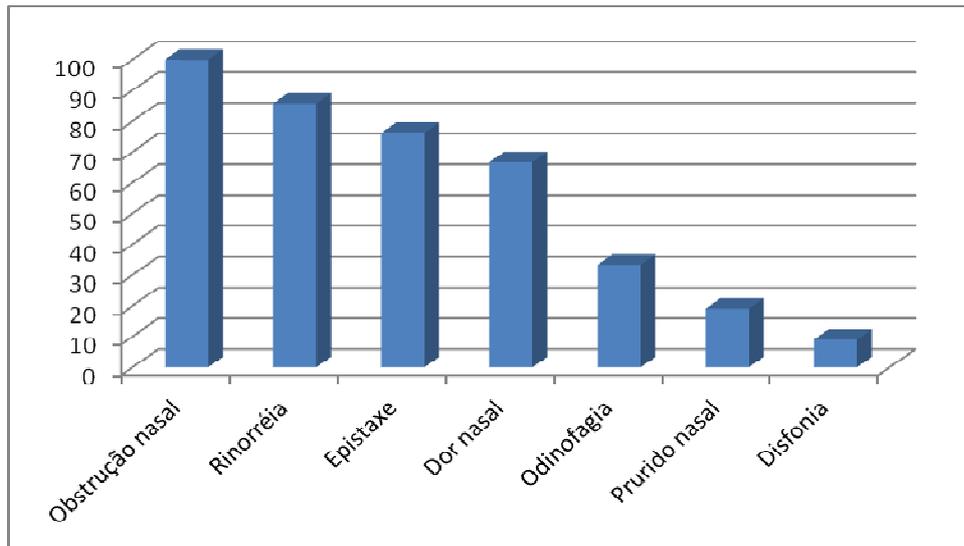


GRÁFICO 3. Queixas iniciais dos pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009. N=21

A intradermorreação de Montenegro apresentou diâmetro da pápula em média de 14,5 mm (desvio padrão 6,8 mm). As medidas do diâmetro da pápula foram até 10 mm em 6 pacientes (28,6%), entre 11 e 20 mm em 13 pacientes (61,9%) e acima de 20 mm em 2 pacientes (9,5%) (GRAF. 4).

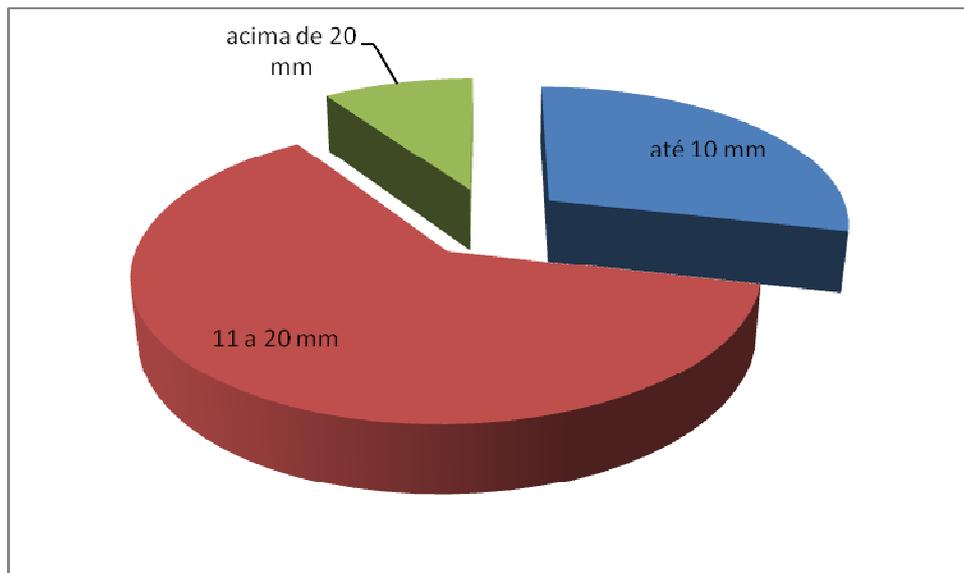


GRÁFICO 4. Diâmetro da pápula na intradermorreação de Montenegro dos pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009. N=21

O diâmetro da pápula na intradermorreação de Montenegro não se correlacionou com a duração da doença ($p=0,87$) (GRAF. 5).

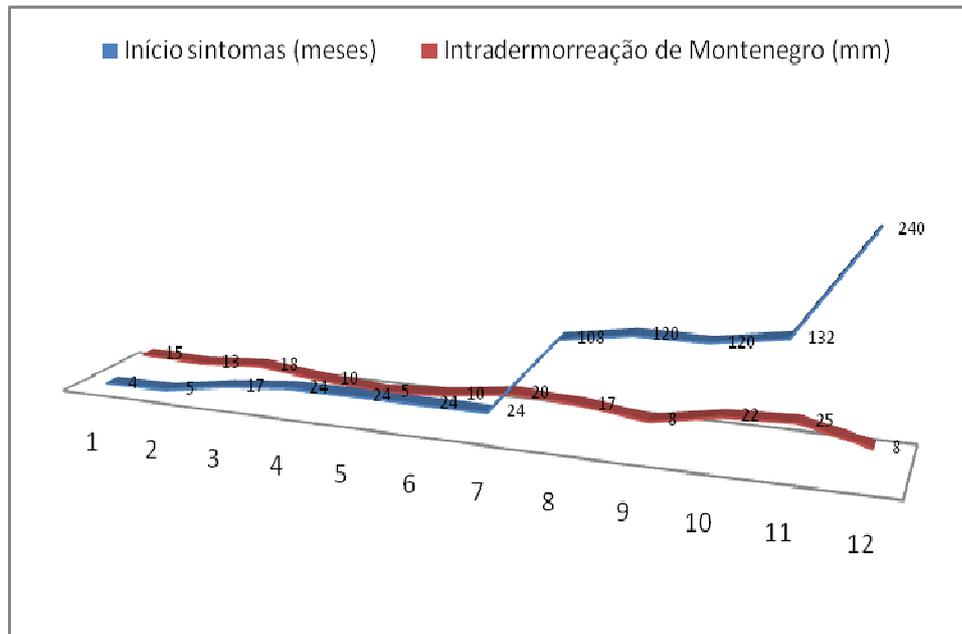


GRÁFICO 5 – Relação entre diâmetro da pápula da intradermorreação de Montenegro e tempo de evolução dos sintomas clínicos de leishmaniose mucosa de pacientes avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009. N=12

Quanto ao local de acometimento, comprometimento nasal exclusivo ocorreu em 10 (47%) casos, comprometimento concomitante do nariz e orofaringe em 10 (48%) e de orofaringe em um (5%) caso. Não se observou correlação entre local de comprometimento e tempo de início de sintomas ($p=0,14$) (GRAF. 6).

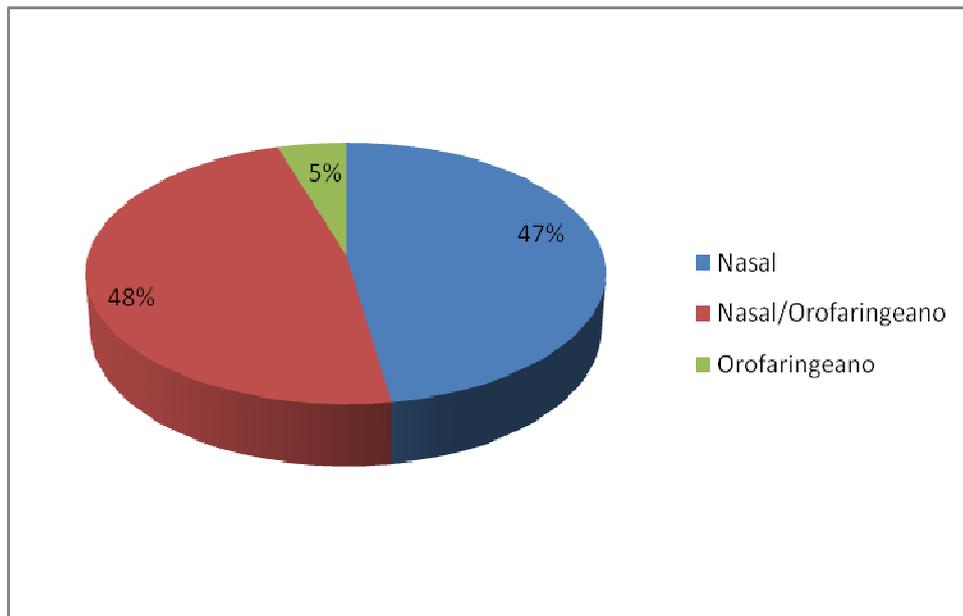


GRÁFICO 6. Locais de comprometimento da mucosa nos pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009. N=21

Nos 20 pacientes com comprometimento nasal, o local de lesão predominante foi a cobertura mucosa apenas (85%), seguida de perfuração do septo cartilaginoso (45%), conchas nasais (40%), septo ósseo (25%), seios paranasais (20%) e desabamento de columela (15%) (GRAF. 7).

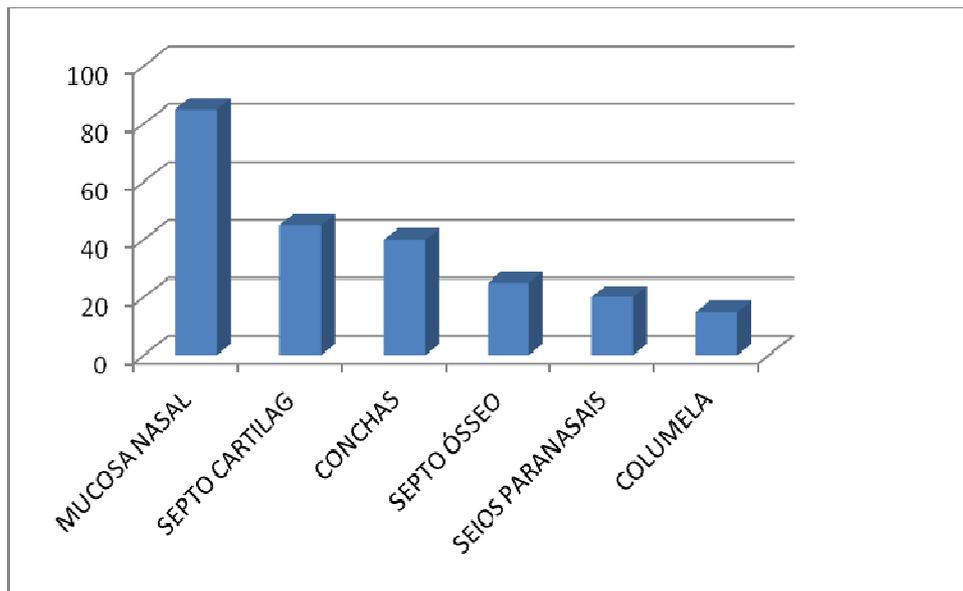


GRÁFICO 7. Locais de lesão nos pacientes com comprometimento nasal e diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009. N=20

Nos pacientes com comprometimento orofaríngeo e laríngeo, os locais onde predominaram as lesões foram o palato mole (81,8%) e palato duro (63,6%), seguidos pela faringe posterior (27,3%), pilares amigdalianos (27,3%) e laringe (9%) (GRAF. 8).

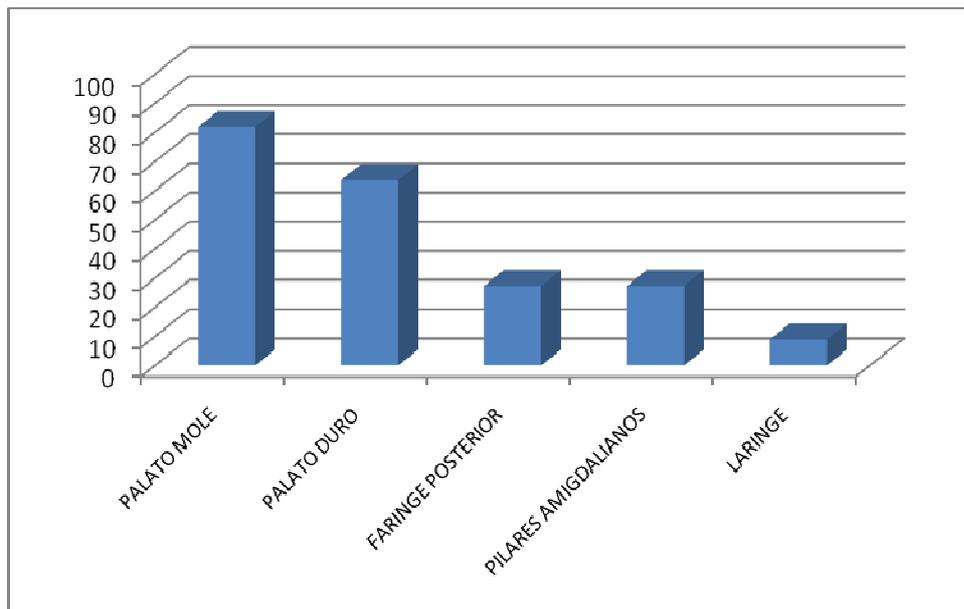


GRÁFICO 8. Locais de lesão nos pacientes com comprometimento orofaríngeo e laríngeo e diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, entre abril de 2008 e abril de 2009. N=11

Em exames histopatológicos de lesões dos 21 pacientes examinados, o parasito foi encontrado em dois (9,5%) dos espécimes de mucosa nasal ou oral avaliados.

Os resultados de nove exames histopatológicos de espécimes obtidos através de biópsia de lesões de mucosas dos pacientes examinados foram os seguintes:

- “Processo inflamatório crônico ulcerativo em atividade com reação tipo corpo estranho”.

- “Rinite crônica granulomatosa com áreas irregulares de necrose”.
- “Inflamação crônica em atividade, ulcerativa, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário”.
- “Infiltrado inflamatório granulomononuclear com dois granulomas mal-formados com células gigantes multinucleadas do tipo Langerhans”.
- “Epitélio estratificado pavimentoso hiperqueratinizado com áreas de hiperplasia, exocitose, espongirose e ulceração na lâmina própria observa-se tecido conjuntivo fibroso celularizado com vasos e ductos glandulares, permeados por denso infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear”.
- “Inflamação crônica em atividade, granulomatosa e ulcerativa; difuso infiltrado inflamatório linfoplasmohistiocitário além de granuloma epitelióide não caseoso”.
- “Mucosa nasal com inflamação crônica em atividade granulomatosa e ulcerada, sugestivo de doença infecciosa, especialmente leishmaniose”.
- “Mucosa com epitélio pavimentoso estratificado com acantose, neutrófilos, paraceratose, erosão. Infiltrado linfoplasmohistiocitário; diminutas estruturas ovais com morfologia sugestiva de leishmania”.
- “Mucosa escamosa com intenso e difuso infiltrado inflamatório granulomononuclear, permeando alguns grupos de histiócitos epitelióides, formando granulomas; pesquisa de leishmania e fungo negativas”.

6 DISCUSSÃO

A mucosa nasal representa local de predileção para localização das lesões provocadas pela *L. braziliensis*, embora a mucosa bucal, a faringe e laringe possam ser atingidas (BOAVENTURA *et al.*, 2006). Dos 21 pacientes examinados, 20 (95%) apresentavam lesões nasais isoladamente ou associadas a lesões orofaríngeas. Os sintomas e sinais mais precoces da leishmaniose mucosa são obstrução nasal e epistaxe; a partir de formação de um granuloma, em poucos dias ou meses, pode ocorrer perfuração do septo (LESSA *et al.*, 2007). Disfagia, odinofagia, rouquidão, dispnéia e tosse, ocorrem geralmente nas fases mais avançadas da infecção (BRASIL, 2007). Nesta série estudada, em 95% dos pacientes foram observadas queixas nasais relacionadas com lesões nas estruturas do nariz. Estes dados confirmam que como o comprometimento nasal é o mais frequente, a sintomatologia inicial a ser valorizada na anamnese dos pacientes com suspeita clínica de leishmaniose mucosa deve incluir obstrução nasal, rinorréia e epistaxe.

Para o diagnóstico da leishmaniose mucosa, a história clínica e cicatriz cutânea típica têm sido consideradas como marcadores clínicos importantes para corroborar o diagnóstico de LM em pacientes com lesões nasais e orofaríngeas granulomatosas inespecíficas (DAVID; CRAFT, 2009). No presente estudo, história de lesão cutânea ou cicatriz que indicasse leishmaniose cutânea não se mostraram bons marcadores de presunção para o diagnóstico de leishmaniose mucosa. História de LTA prévia ou cicatriz cutânea típica foi observada na minoria dos pacientes avaliados. Nesta série de casos, 62% dos pacientes não se lembravam do comprometimento cutâneo e não tinham cicatriz sugestiva de lesão prévia. Esse dado é importante, por refletir o valor limitado de se considerar a história negativa de leishmaniose cutânea prévia ou a ausência da cicatriz como indicadores para não se

considerar a hipótese diagnóstica de leishmaniose mucosa no paciente com rinite crônica sem diagnóstico estabelecido.

Se as queixas nasais são as mais frequentes na forma mucosa da LTA, é necessário que os médicos que atendem pacientes com suspeita de serem portadores desta doença, incluam um inventário desta sintomatologia em suas anamneses.

Como o encontro do parasito na lesão mucosa é incomum (BOAVENTURA *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2007), confirmado pelo presente estudo, restam os testes imunológicos e moleculares para auxiliar na definição do diagnóstico da leishmaniose mucosa.

6.1 Diagnóstico

O diagnóstico precoce da leishmaniose mucosa constitui o desafio principal do Programa de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana do Ministério da Saúde que tem como objetivo reduzir as deformidades provocadas pela doença (BRASIL, 2007).

O longo tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico etiológico da forma mucosa da LTA pode refletir a limitação da formação de grande parte dos médicos para a abordagem adequada da leishmaniose mucosa, seja o médico generalista, muitas vezes não habilitado para fazer uma adequada abordagem das queixas nasais, seja o médico especialista. A intervenção do médico especialista muitas vezes está limitada à realização da biópsia nasal para exame histopatológico, que, no caso da leishmaniose mucosa, frequentemente é inconclusivo (BOAVENTURA *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2007). A PCR é uma estratégia promissora para o diagnóstico (GONTIJO, 1997). Contudo, o elevado custo e

dificuldade técnica são fatores que têm restringido a indicação desta técnica no âmbito de saúde pública.

O atraso no diagnóstico, cujo tempo médio neste estudo foi de 65 (sessenta e cinco) meses, poderia se justificar pela não procura do paciente por cuidados médicos. Contudo, como a obstrução nasal crônica é queixa que interfere diretamente na qualidade de vida e na capacidade laboral do indivíduo, é improvável que o atraso tenha decorrido por busca tardia de atendimento. De fato, os pacientes com LM referem tratamento para rinite crônica durante longos períodos, sem diagnóstico etiológico definido (LAMBERTUCCI; COULAUD; SILVA, 2003; WELLER; DURAND; PILCH, 2005; LESSA *et al.*, 2007). Em estudo realizado no Estado do Paraná, o intervalo de tempo entre a lesão cutânea e o aparecimento do comprometimento nasofaríngeo foi de até dois anos em 30,4% dos pacientes e superior a dez anos em 50,0% (SILVEIRA *et al.*, 1999). Em 13 pacientes examinados no Estado do Acre, as queixas de comprometimento da mucosa se iniciaram de dois meses a 16 anos antes da confirmação diagnóstica (BOAVENTURA *et al.*, 2009).

A intradermorreação de Montenegro é o teste mais largamente utilizado e prático para a triagem dos indivíduos com suspeita de LTA, considerando o fato de o exame ter mais de 90% de sensibilidade e especificidade, conforme demonstrado em diversos estudos (FURTADO, 1980; STOLF *et al.*, 1993; MARSDEN, 1994; FOLLADOR *et al.*, 1999). De 745 notificações de leishmaniose tegumentar americana na Secretaria de Saúde de Belo Horizonte entre 2001 e 2008, 606 tinham o campo referente à intradermorreação de Montenegro preenchido. Quatrocentos e três (66,50%) foram diagnosticados positivos pela intradermorreação de Montenegro, sendo que 128 (31,76%) foram diagnosticados pela intradermorreação

de Montenegro e pela biópsia e 275 (68,24%) foram diagnosticados apenas pela intradermorreação de Montenegro (FANTAUZZI, 2009).

Em áreas endêmicas, a intradermorreação de Montenegro positiva pode ser interpretada como leishmaniose progressa, aplicação anterior de antígeno usado no teste, exposição ao parasito sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras) (BRASIL, 2007). Como qualquer outro exame de triagem, a validade do resultado para o diagnóstico dependerá da história clínica e da prevalência da doença na população em estudo (BRASIL, 2007).

O diâmetro médio da pápula da intradermorreação de Montenegro, encontrado na presente série, está de acordo com os dados de literatura (NOGUEIRA *et al.*, 2008). A intensidade da intradermorreação de Montenegro na leishmaniose mucosa é significativamente maior do que na forma cutânea. O teste é considerado fortemente positivo quando o diâmetro da pápula é igual ou maior que 10 mm (NOGUEIRA; SOTTO; CUCÉ, 2008). Neste estudo, 15 pacientes (71,4%) apresentaram resultado fortemente positivo, indicando que não se tratavam de possíveis casos de forma cutânea curada ou exposição progressa ao parasito sem doença.

Alguns autores consideram que a intensidade da intradermorreação de Montenegro é determinada pelas características do hospedeiro que compreendem o tipo e o número de lesões, a duração da doença ativa e tempo até a cura. Considera-se também um reflexo do grau de imunidade celular do paciente (NOGUEIRA; SOTTO; CUCÉ, 2008). Neste estudo, foi feita a comparação entre o tempo de início dos sintomas e o diâmetro da pápula e não havia correlação entre as

duas medidas. Não há associação significativa entre maior tempo de história clínica e maior percentual de positividade da intradermorreação de Montenegro. (STOLF *et al.*, 1993)

O tempo de início dos sintomas não coincide necessariamente com a duração da doença ativa, mas a sintomatologia do comprometimento das mucosas constitui importante parâmetro para o controle de cura da leishmaniose mucosa, uma vez que a intradermorreação de Montenegro permanece positiva.

6.2 Localização das lesões

A mucosa nasal consiste em local de predileção para localização das lesões provocadas pela *L. braziliensis*, embora a mucosa bucal, a faringe e laringe possam ser atingidas (BOAVENTURA *et al.*, 2006). Dos 21 pacientes examinados, 20 (95%) apresentavam lesões nasais isoladamente ou associadas a lesões orofaríngeas. A proporção entre os pacientes com comprometimento exclusivamente nasal e aqueles com comprometimento concomitante nasal e orofaríngeo foi idêntica.

Neste estudo, o comprometimento orofaríngeo exclusivo ocorreu em apenas um paciente (5%). A localização de lesões na orofaringe ou laringe como forma isolada da leishmaniose mucosa é rara, mas sua ocorrência pode configurar dificuldade diagnóstica e prognóstico reservado (CASERO *et al.*, 2010)

A ausência de cicatriz sugere não ter havido lesão cutânea prévia. Embora os dados sobre a o local de penetração da *Leishmania* nestes casos possam estar ausentes e formas subclínicas da doença possam não ser demonstradas, é possível que os parasitos tenham penetrado no *limen nasi* – a transição cutâneo-mucosa do nariz – em pacientes com doença mucosa e sem envolvimento cutâneo (LESSA *et al.*, 2007).

Alguns autores consideram que o tempo de evolução é o fator biológico que determina a disseminação do parasito e é um dos principais responsáveis pela gravidade das lesões mucosas e suas consequências (SILVA *et al.*, 1999; BRASIL, 2007). A leishmaniose mucosa caracteriza-se imunologicamente pelo exagero das respostas celulares anti-*Leishmania* e pela escassez de parasitos. Uma resposta exacerbada promove destruição de tecido onde houver depósito de partículas antigênicas (BRASIL, 2007).

A resposta terapêutica da LM não é boa e, ainda que as lesões regridam ou mesmo desapareçam com os tratamentos convencionais, as recidivas são freqüentes (BRASIL, 2007). Embora a resposta imune que se desenvolve na LM não seja capaz de controlar a doença e muito provavelmente seja a principal responsável pelas manifestações clínicas, ela é capaz de conter a multiplicação parasitária, e os parasitos são escassos nas lesões mucosas (BRASIL, 2007).

Sendo assim, considerando-se que, neste estudo, não houve correlação entre o tempo de início dos sintomas e o local de comprometimento da mucosa, a resposta imunológica do hospedeiro pode ser um fator fundamental. O tempo de evolução da leishmaniose mucosa pode não ser um fator que determina a disseminação do parasito ou a gravidade das lesões mucosas.

Uma vez que as lesões mucosas iniciais geralmente são pouco sintomáticas, é recomendável sempre realizar exame otorrinolaringológico sistematizado nos pacientes portadores de leishmaniose cutânea. Existem evidências que o diagnóstico de leishmaniose mucosa baseado somente nos sintomas clínicos e positividade dos testes imunológicos ocasiona uma superestimação dos casos (BOAVENTURA *et al.*, 2009). O exame histopatológico das lesões mucosas acrescenta elementos para o correto diagnóstico.

6.3 Exame histopatológico

Neste estudo, o parasito foi encontrado em apenas dois pacientes (9,5%). Entretanto, o quadro histopatológico foi, em sua maioria, compatível com leishmaniose mucosa. Nas amostras analisadas, foram encontrados os principais padrões histopatológicos descritos por MAGALHÃES *et al.* (1986). Na maioria dos espécimes havia a presença de inflamação crônica, frequentemente granulomatosa, com infiltrado histiolinfoplasmocitário, com predominância de plasmocitose. Em algumas amostras, havia necrose tecidual em diversas expressões morfológicas com reação granulomatosa desorganizada e, em poucos casos, a presença de granulomas.

Em relação a outros métodos, a intradermorreação de Montenegro não pode ser usada como um ferramenta diagnóstica em áreas endêmicas e a PCR demonstrou sensibilidade de 81,5% comparada à presença da leishmania no exame histopatológico (MEDEIROS; RODRIGUES, ROSELINO, 2002). Neste estudo, o exame histopatológico contribuiu decisivamente para a exclusão de outras etiologias no diagnóstico diferencial.

6.4 Exame otorrinolaringológico direcionado

Neste estudo, a maioria dos pacientes não apresentava cicatriz sugestiva de leishmaniose cutânea ou não se recordavam de doença cutânea prévia. Logo, presença de cicatriz cutânea ou história de leishmaniose cutânea não foram bons marcadores clínicos para triagem de leishmaniose mucosa em pacientes com queixas nasais oriundos de área endêmica.

O exame otorrinolaringológico direcionado deve ser realizado em todos os casos suspeitos de leishmaniose mucosa para confirmação diagnóstica e evitar diagnóstico incorreto e tratamento desnecessário.

Além de uma anamnese detalhada e dirigida, o exame deve constar de uma inspeção da face, da pirâmide nasal, vestibulos nasais, aspecto da mucosa nasal, septo nasal, cornetos, mucosa oral, pilares amigdalianos, palato duro e palato mole, mucosa da orofaringe, hipofaringe e laringe. No exame da mucosa, podem ser observados eritema, infiltração, erosão e ulceração com fundo granuloso e crostas.

O Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da UFMG, através do intercâmbio com outros serviços em Belo Horizonte que prestam atendimento aos pacientes com leishmaniose, pode melhorar o acesso dos pacientes com suspeita de leishmaniose mucosa ao diagnóstico, agilizando o tratamento e controle de cura da doença.

7 CONCLUSÃO

- O tempo decorrido entre o início dos sintomas nasais e o diagnóstico etiológico da forma mucosa da LTA foi em média, de cinco anos.
- A fossa nasal foi o principal local das lesões na forma mucosa da LTA.
- Cicatriz cutânea típica ou história prévia de leishmaniose cutânea não foram bons marcadores clínicos para auxiliar no diagnóstico da forma mucosa da LTA.
- A realização do exame otorrinolaringológico associada à intradermoreação de Montenegro e o exame histopatológico das lesões na mucosa continuam sendo elementos importantes para o diagnóstico da LM.

8 PROPOSIÇÕES

- Investir recursos em pesquisas que avaliem novas ferramentas com melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da forma mucosa da LTA. O diagnóstico deve ser feito em fase clínica que preceda as lesões destrutivas nasais típicas da forma mucosa. O mais importante em termos de saúde pública é reduzir o tempo entre o início dos sintomas nasais e o tempo de definição do diagnóstico. Investir em técnicas moleculares de fácil replicação e baixo custo pode ser a alternativa mais promissora.
- Estruturar o ambulatório de otorrinolaringologia do Hospital São Geraldo para o atendimento dos pacientes com leishmaniose mucosa como Centro de Referência para o auxílio diagnóstico e seguimento para controle de cura.
- Divulgar o Centro de Referência, principalmente para as unidades básicas de saúde, com o objetivo de facilitar o acesso dos pacientes provenientes da atenção primária.

- Criar programa de treinamento de médicos em exame otorrinolaringológico direcionado para a realização do diagnóstico e controle de cura de pacientes com leishmaniose mucosa.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, B. *et al.* Transmission of Leishmania in coffee plantations of Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, v. 97, n. 5, p. 627-630. 2002.
- AMATO, VS *et al.* Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 77, n. 2, p. 266–274, 2007.
- AMATO, V. S. *et al.* Mucosal leishmaniasis: current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop.*, v. 105, n. 1, p. 1-9. 2008.
- ANDRADE, B. B. *et al.* Métodos diagnósticos da leishmaniose tegumentar: fatos, falácias e perspectiva. *Gaz. Méd. Bahia*, v. 75, n. (1), p. 75-82, jan-jun 2005.
- BASANO, A. S.; CAMARGO, L. M. A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev. Bras. Epidemiol.*, v. 7, n. 3, p. 328-337, 2004.
- BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal de Saúde. Recomendações para o manejo clínico da leishmaniose tegumentar e visceral. Belo Horizonte; 2007.
- BOAVENTURA, V. S. *et al.* Concomitant early mucosal and cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 75, n. 2, p. 267–269, 2006.
- BOAVENTURA, V.S. *et al.* The value of the otorhinolaryngologic exam in correct mucocutaneous leishmaniasis diagnosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 81, n. 3, p. 384–386, 2009.
- BRACHO, C. O. *et al.* Polymerase chain reaction with two molecular targets in mucosal leishmaniasis diagnosis: a validation study. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 102, n. 5, p. 549-554, ago 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 136 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Segunda Edição. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 182 p.
- BRITO, M. L. M. *et al.* Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) em área de transmissão de leishmaniose tegumentar americana no litoral norte do Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 35, n. 5, p. 431-437. 2002.

CARVALHO, L. P.; PASSOS, S. T.; JESUS, A. R.. Imunopatogênese da leishmaniose tegumentar. *Gaz. Méd. Bahia*, v. 75, n., p.57-65, jan-jun 2005.

CARVALHO, L. P. *et al.* Differential immune regulation of activated T cells between cutaneous and mucosal leishmaniasis as a model for pathogenesis. *Paras. Immunol.*, v. 29, p. 251-258, 2007.

CASERO, R. *et al.* Leishmaniosis laríngea recidivante: un caso inusual en un paciente inmunocompetente tratado con corticóides. *Rev. Arg. Microb.*, v. 42, p. 118-121, 2010.

COSTA, S. M. *et al.* Lutzomyia (Nyssomyia) whitmani s.l. (Antunes & Coutinho, 1939) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae): geographical distribution and the epidemiology of American Cutaneous Leishmaniasis in Brazil Mini-review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 102, n. 2, p. 149-153. 2007.

DAVID, C.; CRAFT, N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Derm. Ther.*, v. 22, p. 491-502, 2009.

FANTAUZZI, Rodrigo Santana. *Análise das notificações entre 2001 e 2008 da forma mucosa da leishmaniose tegumentar americana no município de Belo Horizonte*. 2009. 64 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

FOLLADOR, I. *et al.* Surto de leishmaniose tegumentar americana em Canoa, Santo Amaro, Bahia, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med.*; v. 32, n. 5, p. 497-503, set - out 1999.

FURTADO, T. Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. *An. Bras. Dermatol.*, v. 55, n.2, p. 81-86, 1980.

GONTIJO, B. *A reação em cadeia da polimerase (PCR) no diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana*. 1997. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1997.

GONTIJO, B; CARVALHO, M. R. L.. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Rev. Bras. Med. Trop.*, v. 36 n. 1 p. 71-80, jan-fev, 2003.

GREVELINK, S. A.; LERNER, E. A. Leishmaniasis. *J. Am. Acad. Derm.*, v. 34, p. 257-272. 1996.

GUERRA, M. O. P. Infecção subclínica na leishmaniose tegumentar americana. *An. Bras. Dermatol.*, v. 60, n. 6, p. 369, 1985.

KAWA, H.; SABROZA, P. C. Espacialização da leishmaniose tegumentar na cidade do Rio de Janeiro. *Cad. Saúde. Pú.*, v. 18, n. 3, p. 853-865, 2002.

LAMBERTUCCI, J. R.; COULAUD, R.; SILVA, L. C. S. Mucosal leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 36, n. 2, p. 307-308, mar - abr 2003.

LESSA, M. M. *et al.* Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Rev. Bras. Otorrinol.*, v. 73, n. 6, p. 843-847, nov-dez 2007.

MACHADO-COELHO, G. L. *et al.* Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* v. 99, n. 1, p. 55-61, 2005.

MAGALHÃES, A. V., *et al.* Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania b. braziliensis*: padrões histológicos e estudo evolutivo das lesões. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v. 28, p. 253-262, 1986.

MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) Braziliensis* L(V)b in Três Braços, Bahia – Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v. 27, n. 2, p. 93-100, abr - jun 1994.

MARZOCHI, M. C. A. Reação de imunofluorescência indireta e intradermorreação para leishmaniose tegumentar americana em moradores na área de Jacarépagua (Rio de Janeiro). Estudo comparativo dos resultados observados em 1974 e 1978. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v. 22, n. 3, p. 149-155, 1980.

MEDEIROS, A. C. L.; ROSELINO, A. M. F. Leishmaniose tegumentar americana: do histórico aos dias de hoje. *An. Bras. Dermatol*, Rio de Janeiro. v. 74, n. 4, p. 327-336, 1999.

MEDEIROS, A.C.R; RODRIGUES, S.S.; ROSELINO, A.M.F. Comparison of the specificity of PCR and the histopathological detection of leishmania for the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 35, p. 421-424, 2002.

MELO, M. N. Padronização do antígeno de Montenegro. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. v. 19, n. 3, p. 161-164, 1977.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Epidemiologia. Análise da situação de saúde em Minas Gerais; 2006, 131 p.

NOGUEIRA, M. F.; SOTTO, M. N.; CUCÉ, L.C. American tegumentary leishmaniasis: Langerhans cells in Montenegro skin test. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, v. 50, n. 5, p. 283-286, set-out 2008.

NOGUEIRA, M. F. *et al.* Cytokine profile in Montenegro skin test of patients with localized cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v. 50, n. 6, p. 333-337, nov-dez 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Leishmaniasis. Disponível em:
<<http://www.who.int/leishmaniasis/en/>> Acesso em: 12 out. 2010.

PASSOS, V. M. A., *et al.* Leishmaniose tegumentar na região metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1989-1995). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 34, p. 5-12, jan-fev 2001.

PEREIRA, E. F. A. *et. al.* Molecular diagnosis of leishmaniasis in the Paraná state of southern Brazil. *Exp. Dermat.*, v. 17, p. 1024–1030, 2008.

SCHWARTZ, E.; HATZ, C.; BLUM, J.. New world cutaneous leishmaniasis in travelers. *Lancet Infect. Dis.*, v. 6, p. 342–349, 2006

SILVA, N. S. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana no estado do Acre, Brasil. *Rev. Saúde Pú.*, v. 33, n. 6, p. 554-559, 1999.

SILVEIRA, T. G. V. *et al.* Observações sobre o diagnóstico laboratorial e a epidemiologia da leishmaniose tegumentar no Estado do Paraná, sul do Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med.*, v. 32, n. 4, p. 413-423, jul - ago 1999.

STOLF, H. O. *et al.* Surto de leishmaniose tegumentar americana em Itaporanga, São Paulo (Brasil). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v. 35, n. 5, p. 437-442, set-out 1993.

TEODORO, U. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: flebotomíneos de área de transmissão no Norte do Paraná, Brasil. *Rev. Saúde Pú.*, v. 25, n. 2, p. 129-133, 1991.

TEVA, A. *et al.* Leishmania (Viannia) braziliensis-induced chronic granulomatous cutaneous lesions affecting the nasal mucosa in the rhesus monkey (Macaca mulatta) model. *Parasitology*, v.127, p. 437–447, 2003.

TOLEZANO, J. E. *et al.* Ecoepidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis in the state of São Paulo, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 89, n. 3, p. 427-434, 1994.

TUON, F. F. *et al.* Local immunological factors associated with recurrence of mucosal leishmaniasis. *Clin. Immunol.*, v. 128, n. 3, p. 442-446, 2008.

WELLER, P. F.; DURAND, M. L.; PILCH, B. Z. Case: a 54-year-old man with nasal congestion, swelling and pain. *N. Engl. J. Med.*, v. 352, n. 6, p. 609-615, 2005.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A

PROTOCOLO DE ANAMNESE - LEISHMANIOSE MUCOSA

NOME:

DATA:

IDADE:

GÊNERO:

PROCEDÊNCIA:

ENDEREÇO:

DIAGNÓSTICO DEFINIDO DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA ()SIM ()NÃO
SE SIM, TRATAMENTOS PRÉVIOS:

() GLUCANTIME

SE GLUCANTIME:

TEMPO DE TRATAMENTO EM DIAS PARA CADA ESQUEMA:

NÚMERO DE ESQUEMAS:

QUANTAS VEZES FOI TRATADO:

() ANFOTERICINA B

SE ANFOTERICINA B:

TEMPO DE TRATAMENTO EM DIAS DE INTERNAÇÃO::

QUANTAS VEZES FOI TRATADO:

DOSE TOTAL:

LEMBRA-SE DA LESÃO CUTÂNEA ()SIM ()NÃO

SE SIM, DEFINIR HÁ QUANTO TEMPO EM ANOS:

LEMBRA-SE DO INÍCIO DAS MANIFESTAÇÕES NASO-FARÍNGEAS

()SIM ()NÃO

SE SIM, DEFINIR HÁ QUANTO TEMPO EM MESES E ANOS FOI A PRIMEIRA
MANIFESTAÇÃO:

QUAL FOI A PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO:

- OBSTRUÇÃO NASAL
- RINORRÉIA
- PRURIDO NASAL
- EPISTAXE
- DOR NASAL
- ODNOFAGIA/DISFAGIA
- DISFONIA

A PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO FOI:

- NASAL
- ORAL
- AMBOS

ATUALMENTE, O COMPROMETIMENTO É:

- NASAL
- ORAL
- AMBOS

REAÇÃO DE MONTENEGRO PRÉVIA SIM NÃO

SE SIM, VALORES EM MILÍMETROS E DATA EM QUE FOI FEITO:

IMUNOFLUORESCÊNCIA PRÉVIA SIM NÃO

SE SIM, VALORES DATA EM QUE FOI FEITO:

BIÓPSIA SIM NÃO

SE SIM, LAUDO E DATA:

APÊNDICE B

PROTOCOLO DE EXAME OTORRINOLARINGOLÓGICO - LEISHMANIOSE MUCOSA

NOME:

DATA:

PRIMEIRO EXAME ()SIM ()NÃO

SE NÃO, DEFINA SEGUIMENTO:

() 3 MESES () 6 MESES () 9 MESES () 12 MESES

DEFINA HISTÓRIA DE TRATAMENTO:

SE GLUCANTIME, DATA DO TRATAMENTO, NÚMERO DE ESQUEMAS, DOSE

SE ANFOTERICINA, DATA DO TRATAMENTO, DIAS DE INTERNAÇÃO, DOSE

ENDOSCOPIA NASAL

COMPROMETIMENTO DA MUCOSA COM FORMAÇÃO DE CROSTAS

()SIM ()NÃO

COMPROMETIMENTO DAS CONCHAS NASAIS

()SIM ()NÃO

ASSOCIA COMPROMETIMENTO SINUSAL

()SIM ()NÃO

PERFURAÇÃO DO SEPTO ()SIM ()NÃO

SE SIM, ESPECIFIQUE SE ANTERIOR () OU POSTERIOR ()

TAMANHO DA PERFURAÇÃO EM MM:

DESABAMENTO DA COLUMELA: ()SIM ()NÃO

COMPROMETIMENTO DO SEPTO ÓSSEO

()SIM ()NÃO

OROFARINGE

COMPROMETIMENTO DA FARINGE POSTERIOR

()SIM ()NÃO

FORMAÇÃO DE CROSTAS

()SIM ()NÃO

FORMAÇÃO DE GRANULAÇÃO

()SIM ()NÃO

COMPROMETIMENTO DO PALATO DURO

()SIM ()NÃO

COMPROMETIMENTO DO PALATO MOLE

()SIM ()NÃO

COMPROMETIMENTO DOS PILARES AMIGDALIANOS

()SIM ()NÃO

COMPROMETIMENTO DA LARINGE

()SIM ()NÃO

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(obrigatoriamente em duas vias; uma para o paciente e outra para o pesquisador)

CONVITE PARA PARTICIPAR

Você está sendo convidado para participar como voluntário do estudo: ANÁLISE DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE E ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA. Antes de tomar qualquer decisão, você deve ler esse documento que explica os detalhes da pesquisa, o que é esperado da sua participação, os benefícios e riscos do estudo. Caso concorde em participar, o médico responsável discutirá com você os detalhes. Caso não concorde em participar, sua decisão não vai interferir no seu direito ao atendimento médico referente a qualquer distúrbio relacionado à leishmaniose.

INFORMAÇÕES SOBRE O ESTUDO

A leishmaniose é uma doença adquirida através da picada de um mosquito. Surge uma ferida que pode cicatrizar espontaneamente. Isso não indica, contudo, que a doença está curada. A leishmaniose pode ,depois de algum tempo do paciente ter tido a lesão na pele, dar doença dentro do nariz e da boca. Estudar a forma de apresentação da leishmaniose nesses locais é o objetivo desse estudo.

SUA PARTICIPAÇÃO

Se os seus exames indicarem que você ainda tem leishmaniose dentro do nariz, apesar do tratamento que você já se submeteu, a sua participação será se submeter a avaliação por médico otorrinolaringologista. Nesse momento, será feita uma endoscopia para examinar melhor dentro do nariz e uma biópsia do local acometido pela doença, caso esse procedimento seja necessário para o correto diagnóstico. O fluxo de encaminhamento para o otorrinolaringologista deverá obedecer ao protocolo estabelecido pela Secretaria Municipal de Saúde, disponível no site www.pbh.gov.br/smsa em “rotinas de atendimento (protocolos)”.

RISCOS E BENEFÍCIOS DA PARTICIPAÇÃO

A endoscopia nasal é um procedimento bem tolerado. A biópsia da mucosa do nariz será realizada sob anestesia local. O fragmento a ser retirado da região onde ocorre a leishmaniose será de cerca de 0,5 cm. Como complicação pode ocorrer, raramente, um pouco de sangramento. Nessa situação, o problema será controlado com um tamponamento no local da biópsia e você será acompanhado pelo médico. Se ficar comprovado após os exames (médico e laboratório) que a doença voltou, você terá como benefício o acompanhamento com médico otorrinolaringologista que irá encaminhá-lo para tratamento e acompanhar este tratamento até que você fique curado. O tratamento e o acompanhamento será no Hospital das Clínicas.

PAGAMENTO POR PARTICIPAÇÃO

Você não receberá qualquer pagamento por sua participação neste estudo.

CONFIDENCIALIDADE

Nenhum participante da pesquisa será identificado, sendo mantido o caráter confidencial da informação. Se você quiser desistir da pesquisa, poderá fazê-lo a qualquer momento, sem que isso interfira no seu acompanhamento médico cuja responsabilidade será dos pesquisadores responsáveis (Dra. Denise e Dr. João Luiz) e será realizado no próprio Hospital São Geraldo. Se você apresentar outras formas clínicas de leishmaniose não relacionadas à otorrinolaringologia, você será encaminhado para O CTR-DIP da UFMG (centro de tratamento de referência em doenças infecto-parasitárias) para tratamento adequado. O participante terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas, se necessário for, nos contatos: João Luiz Cioglia Pereira Diniz, Cel 88788541 e Profa. Denise Utsch Gonçalves, Cel 88872533

João Luiz Cioglia Pereira Diniz

Coordenador do Estudo: Profa. Denise Utsch Gonçalves
Curso de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical: Faculdade de
Medicina da UFMG
Avenida Alfredo Balena, 190. Setor de Audiologia do Hospital São Geraldo
Tel: 3248-9611

Paciente

Testemunha

Belo Horizonte ___/___/___