

Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose mucosa no município de Belo Horizonte, Brasil

Clinical and epidemiological aspects of the mucosal leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Rodrigo Santana Fantauzzi¹, Denise Utsch Gonçalves², Fernanda Marques de Melo³, Fernanda Vidigal Vilela Lima³

RESUMO

¹ Médico Otorrinolaringologista. Hospital Municipal de Contagem. Contagem, MG – Brasil.
² Professora Adjunta do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
³ Médica-residente em Otorrinolaringologia pelo Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Introdução: a leishmaniose tegumentar americana afeta 15 milhões de pessoas no mundo. Na forma tegumentar, o parasita *Leishmania (Viannia) braziliensis* é o seu principal agente, sendo que a forma mucosa ocorre em 3-5% dos pacientes com a forma cutânea da doença. **Objetivo:** analisar casos notificados de leishmaniose mucosa do município de Belo Horizonte, com enfoque no acompanhamento otorrinolaringológico para controle de cura após tratamento específico. **Pacientes e método:** estudo analítico do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte referente aos casos notificados entre 2001 e 2008 de leishmaniose tegumentar americana nas formas cutânea e mucosa e avaliação clínica dos casos com a forma mucosa. **Resultados:** foram notificados 745 pacientes, sendo 539 (72%) com a forma cutânea, 137 (18%) mucosa e 69 (9%) não identificados. Contato foi tentado com os 137 pacientes com a forma mucosa. Contudo, dados incorretos da ficha de notificação permitiram contato efetivo com nove (6,6%) pacientes previamente tratados com a forma mucosa. Todos haviam sido tratados com antimoniatado de N-metilglucamina há mais de um ano e submetidos a exame otorrinolaringológico. Endoscopia nasal e biópsia confirmaram recidiva em três de nove casos avaliados. Nos três casos, o diagnóstico ocorreu exclusivamente pela busca ativa decorrente deste estudo. **Conclusão:** em Belo Horizonte, os casos de leishmaniose mucosa não estão sendo adequadamente notificados e é frequente a recidiva de casos previamente tratados com antimoniatado de N-metilglucamina, ocorrendo após o primeiro ano de tratamento. Busca ativa para o acompanhamento pós-tratamento deveria ser medida adotada nos centros de referência e tratamento dessa zoonose. **Palavras-chave:** *Leishmaniose Mucocutânea; Leishmaniose/epidemiologia; Otorrinolaringologia; Recidiva.*

ABSTRACT

Introduction: The American Tegumentary Leishmaniasis affects 15 million people in the world. In tegumental form, the *Leishmania (Viannia) braziliensis* parasite is its main agent, and the mucosal form happens in 3 to 5% of the patients in the disease cutaneous condition. **Objective:** To analyze mucosal leishmaniasis reported cases in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, focusing on the otorhinolaryngological follow-up in order to control cure after specific treatment. **Patients and Method:** Analytical study from Belo Horizonte Municipal Secretariat of Health database regarding cases that were reported from 2001 to 2008 of the American Tegumentary Leishmaniasis in the cutaneous and mucosal forms, and clinical evaluation of the mucosal form cases. **Results:** 745 patients were reported, being 539 (72%) in the cutaneous form, 137 (18%) as mucosal, and 69 (9%) as non-identified. It was tried to make contact with 137 mucosal form patients. However, incorrect data from their reporting form allowed an effective contact with only 9 (6.6%) patients that had been previously treated with the mucosal form. The N-methylglucamine antimoniate was given to all the patients for more

Recebido em: 05/12/2010
Aprovado em: 01/10/2012

Instituição:
Hospital São Geraldo,
anexo ao Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Rodrigo Santana Fantauzzi
Rua Anita Garibaldi, nº33/101
Bairro: Coração de Jesus
CEP: 30380-230
E-mail: rodrigofantauzzi@yahoo.com.br

than one year, and they were later submitted to otorhinolaryngological exam. Nasal endoscopy and biopsy confirmed recurrence in 3 from the 9 assessed cases. In 3 of them, diagnosis happened exclusively from the active search carried out in the present study. Conclusion: In Belo Horizonte, the mucosal leishmaniasis cases are not being properly reported, and recurrence of the ones that were previously treated with N-methylglucamine antimoniate has been confirmed as frequent after the first year of treatment. An active search for post-treatment follow-up should be an adopted measure in reference centers and to treat such zoonosis.

Key words: *Leishmaniasis, Mucocutaneous; Leishmaniasis/epidemiologia; Recurrence; Otolaryngology.*

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é um grupo de doenças parasitárias transmitida por insetos hematófagos (subfamília *Phlebotominae*) e afeta 15 milhões de pessoas no mundo.¹ A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco de contrair a leishmaniose, com registro aproximado de dois milhões de novos casos das diferentes formas clínicas ao ano.^{2,3} As leishmanioses são antroponoses que representam complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica, sendo considerado grande problema de saúde pública.³ No caso da leishmaniose tegumentar, a *Leishmania (Viannia) braziliensis* é o seu principal agente, sendo que a forma mucosa ocorre em 3-5% dos pacientes com a sua forma cutânea.⁴

A forma mucosa resulta da disseminação por via hematogênica ou linfática de amastigotas da pele para a região da mucosa naso-orofaríngea.⁵ Na abordagem desses pacientes, questões cruciais envolvem os critérios para se definir o diagnóstico ou a recidiva, tendo em vista a dificuldade para se isolar o parasita na mucosa.⁶ Por isso, os aspectos epidemiológico, clínico e laboratorial são importantes.

A leishmaniose mucosa caracteriza-se pelo envolvimento da mucosa nasal, oral, faríngea e/ou laringea, podendo evoluir para lesões destrutivas.⁵ As lesões podem surgir meses ou anos após a forma cutânea.⁷⁻⁹ No Brasil, a taxa de detecção da leishmaniose cutânea aumentou de 10,45 em 1985 para 21,88/100.000 habitantes em 2001². Em consequência, a forma mucosa aumentou na mesma proporção.

O objetivo deste trabalho foi analisar casos notificados de leishmaniose mucosa no município de Belo Horizonte, com enfoque no acompanhamento otorrinolaringológico para controle de cura após tratamento específico.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo analítico do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, referente aos casos notificados entre 2001 e 2008 de leishmaniose tegumentar americana nas formas cutânea e mucosa e avaliação clínica dos casos com a forma mucosa. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (CEP-SMSA/PBH) sob o nº 013/2008.

Realizou-se busca ativa dos pacientes com a forma mucosa, residentes na região metropolitana de Belo Horizonte, para avaliação do controle de cura otorrinolaringológico, considerando-se a premissa de que no sistema público de saúde a consulta com o especialista é mais possível na capital do estado do que no interior.

O contato inicial com os pacientes notificados foi feito por telefone, sendo convidados a comparecerem ao Hospital das Clínicas para consulta otorrinolaringológica, com o objetivo de avaliar se havia recidiva da leishmaniose mucosa previamente tratada. Ao paciente foi perguntado sobre ter tido forma tegumentar prévia; sobre o tratamento da forma mucosa, se este foi finalizado, se houve acompanhamento médico após o mesmo, se estava assintomático ou se mantinha as queixas relacionadas à doença. Os pacientes foram submetidos a exame otorrinolaringológico e endoscopia nasal com endoscópio flexível. Aqueles com lesão suspeita de doença em atividade, na mucosa oral ou nasal, foram submetidos à biópsia para avaliação histológica com análise, utilizando-se as colorações hematoxilina-eosina e giemsa.

RESULTADOS

Dos 745 pacientes notificados, 539 (72%) apresentaram a forma cutânea e 137 (18%) a forma mucosa; 69 notificações (9%) não foram corretamente preenchidas quanto à forma clínica da leishmaniose.

Dos 137 pacientes notificados com a forma mucosa, 58 (42%) residiam em Belo Horizonte. Desses pacientes, foi possível contato telefônico com nove (16%). Os demais não foram contatados porque o número de telefone estava incorreto ou ausente na ficha de notificação. Os nove pacientes concordaram em comparecer ao Hospital das Clínicas para reavaliação.

Foram reavaliados os pacientes notificados e previamente tratados com leishmaniose mucosa, sendo seis (77%) homens. Todos informaram que o

tratamento primário da forma mucosa havia sido feito com antimoniato de N-metilglucamina. Em análise de exames prévios, observou-se que todos os pacientes tinham resultado de reação de Montenegro com endurecimento maior que 10 mm. Todos responderam que foram adequadamente tratados, tinham finalizado o tratamento, sendo que dois (22%) deles referiam recidiva anterior. Desses pacientes, seis (77%) haviam sido acompanhados para controle de cura por médico generalista e três (33%) não foram acompanhados após o tratamento. Quanto ao tempo desde o tratamento, quatro (45%) haviam sido tratados há menos de cinco anos, três (33%) entre cinco e 10 anos e dois (22%) há mais de 10 anos. Quanto à forma cutânea prévia, sete (77%) não se recordavam de ter tido e informaram que o primeiro tratamento foi indicado por causa da forma mucosa. Exame dermatológico revelou cicatriz sugestiva de doença cutânea prévia em quatro (44%) pacientes e ausência em cinco (66%).

Todos os nove pacientes foram submetidos a exame otorrinolaringológico e cinco (55%) manifestavam queixas otorrinolaringológicas. As queixas nasais eram: obstrução (dois casos), rinorreia (dois casos), dor (um caso), epistaxe (dois casos) e prurido (um caso). As queixas de orofaringe foram: disfagia (dois casos) e rouquidão (um caso). Endoscopia nasal foi normal em seis pacientes e evidenciou alterações em três pacientes. Observaram-se perfuração de septo nasal e formação de crostas (um caso), úlcera em úvula (um caso) e úlcera na laringe (um caso).

Os três casos com alteração no exame foram submetidos à biópsia. O exame anatomopatológico das lesões suspeitas demonstrou reação do tipo granuloma, sem o do parasita. Baseando-se em critérios clínicos e no resultado desse exame, a recidiva foi definida para esses três (33%) casos, tendo sido encaminhados para tratamento. Em relação ao tempo transcorrido desde o tratamento anterior da forma mucosa, um paciente havia sido tratado em 1998 e não informava recidivas – esse paciente tinha perfuração no septo nasal, com formação de crostas que ele não valorizava como queixa nasal. O outro paciente foi primeiramente tratado em 1997 e informou recidiva em 2007, sendo tratado com antimoniato de N-metilglucamina. O terceiro paciente tratou-se em 2002 e referiu recidiva em 2007, tratada com antimoniato de N-metilglucamina – esse paciente teve segunda recidiva e torno de 15 meses após, sendo submetido a tratamento com anfotericina lipossomal.

DISCUSSÃO

A forma mucosa da leishmaniose tegumentar americana resulta da forma cutânea, que evolui para melhora espontânea sem tratamento, ou foi tratada de forma inadequada. Nas formas cutâneas com melhora espontânea, o comprometimento mucoso surge entre dois (50% dos casos) e 10 anos (90% dos casos) após a infecção primária.³ Neste estudo, além de a maioria dos pacientes não se recordar de doença cutânea prévia, cinco de nove pacientes não exibiam cicatriz sugestiva de leishmaniose cutânea. Logo, 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.

Na leishmaniose mucosa, a destruição tissular progressiva da mucosa nasal e, menos comumente, oral, ocorre devido à intensa resposta inflamatória cujo mecanismo não está completamente elucidado.¹¹⁻¹³ Estudos têm sido realizados para avaliar parâmetros anatomopatológicos e imuno-histoquímicos para caracterizar a atividade celular e a expressão de citocinas diante da exposição aos antígenos de *Leishmanias*.^{11,12,13} Respostas de linfócitos TH1 e TH2 estão presentes antes e depois do tratamento, sendo mais brandas quando as lesões não estão em atividade.¹¹⁻¹³ Observam-se células expressando fator de necrose tumoral alfa, interferon gama, interleucina 4 e 10.¹¹⁻¹³ Com o tratamento, obtêm-se diminuição das lesões inflamatórias e desaparecimento de amastigotas. Os fatores relacionados à patogênese, como os linfócitos CD4 e CD8 e antígenos parasitários, persistem, contudo, nas lesões.¹¹⁻¹³

A droga preconizada para o tratamento da forma mucosa continua sendo o antimoniato de N-metilglucamina, embora a toxicidade seja fator que limita o uso.³ A anfotericina B é a opção para casos de resistência parasitária ou na impossibilidade clínica de se usar o antimoniato de N-metilglucamina.¹⁴ Nesta análise, todos os nove pacientes haviam sido previamente tratados de leishmaniose mucosa, sendo a recidiva definida em três casos, por causa da busca ativa em decorrência deste estudo. A elevada frequência de recidiva da forma mucosa tratada com antimoniato de N-metilglucamina foi previamente demonstrada.¹⁵

Questões que deveriam ser ponderadas se proposto o primeiro tratamento da forma mucosa com anfotericina B discorreriam sobre toxicidade, custo e praticidade do tratamento. Com enfoque nesses fatores e considerando-se a taxa de recidiva de 33%

apurada neste estudo, o seguimento pós-tratamento sistematizado e, de preferência, por médico especialista mostrou-se fundamental para os casos de leishmaniose mucosa tratados com antimonialato de N-metilglucamina. O Ministério da Saúde determina que os pacientes tratados de leishmaniose mucosa com antimonialato de N-metilglucamina devam ser acompanhados por um ano para controle de recidivas.^{2,3} A partir deste estudo, foi possível confirmar que a recidiva da forma mucosa previamente tratada com antimonialato de N-metilglucamina foi, de fato, frequente. Contudo, todas as recidivas foram detectadas após o primeiro ano de tratamento, inclusive neste trabalho, de modo que o tempo estabelecido de um ano para o acompanhamento pode não ser o mais adequado. A possível explicação para tempo tão longo para a ocorrência de recidiva está relacionada à resposta inflamatória tardia.^{12,13} Ao se propor medidas de saúde pública para o acompanhamento dos pacientes com leishmaniose cutâneo-mucosa, importa ressaltar que a maior morbidade está relacionada aos casos da forma mucosa. A forma cutânea tratada adequadamente com antimonialato de N-metilglucamina na fase inicial não está associada a recidivas frequentes.¹⁵ Com esse enfoque, o principal período para a reavaliação dos pacientes da forma mucosa seria após o primeiro ano de tratamento, sugerindo-se avaliações anuais por cinco anos.

Na leishmaniose mucosa, a resistência do agente ao antimonialato de N-metilglucamina está associada a fatores imunológicos individuais que determinam a evolução para a cura ou recidiva.¹⁶⁻¹⁸ A manutenção de resposta imunológica inflamatória do hospedeiro em relação ao parasita tem sido vista como fator associado à recidiva^{16,17,18}. Como a forma mucosa é mutilante, embora, muitas vezes, silenciosa, conforme demonstrado neste estudo, a notificação adequada é facilitadora para o acompanhamento pós-tratamento apropriado.

Quanto à avaliação otorrinolaringológica, dos cinco pacientes que manifestaram queixa, a recidiva foi confirmada em três casos (33% dos nove pacientes estudados). Não houve como inferir alterações nos 128 casos de leishmaniose mucosa notificados nesse período, por muitas variáveis, como: endereço desatualizado, alto custo para convocar os pacientes por telegrama e telefone sem registro ou incorreto. No entanto, apesar do reduzido número de casos, devem ser feitas revisões anualmente por cinco anos e busca ativa dos casos previamente tratados.

Na vigilância epidemiológica de recidiva da forma mucosa, perguntas dirigidas para queixas otorrinolaringológicas podem ser usadas como preditoras de recidiva nas situações em que o acompanhamento não puder ser realizado com o especialista.

CONCLUSÃO

Na região metropolitana de Belo Horizonte, os casos de leishmaniose mucosa não estão sendo adequadamente notificados, ocorrendo recidiva de casos previamente tratados com antimonialato de N-metilglucamina. Ao contrário do que se esperava, as recidivas foram constatadas após o primeiro ano de tratamento. A busca ativa para o acompanhamento pós-tratamento deveria ser medida adotada nos centros de referência e tratamento dessa zoonose.

REFERÊNCIAS

1. Desjeux P. Human leishmaniasis: epidemiology and public health aspects. *World Health Stat Q*. 1992; 45:267-75.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Guia de vigilância epidemiológica. 5ª ed. Brasília: FUNASA. 2002
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
4. Falqueto A, Sessa P. "Leishmaniose Tegumentar Americana". In: Veronesi R, Focaccia R, organizadores. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu; 1997. v.2, p. 1221-33.
5. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet*. 1999; 354:1191-9.
6. Gutierrez Y, Salinas GH, Palma G, *et al*: Correlation between histopathology, immune response, clinical presentation, and evolution in Leishmania braziliensis infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1991; 45:281-9.
7. Walton BC, Chinel LV, Eguia y Eguia O: Onset of espundia after many years of occult infection with Leishmania braziliensis. *Am J Trop Med Hyg*. 1973; 22:696-8.
8. Weller PF, Durand ML, Pilch BZ: Case 4-2005: a 54-year-old man with nasal congestion, swelling and pain. *N Engl J Med*. 2005; 352(6):609-15.
9. Pearson RD, Sousa AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1996; 22:1-13.
10. Medeiros ACL, Roselino AMF. Leishmaniose tegumentar americana: do histórico aos dias de hoje. *An Bras Dermatol*. 1999; 74(4):327-36.
11. Amato VS, de Andrade HF, Duarte MI. Mucosal leishmaniasis: in situ characterization of the host inflammatory response, before and after treatment. *Acta Trop*. 2003; 85(1):39-49.

12. Tuon FF, Gomes-Silva A, Da-Cruz AM, Duarte MI, Neto VA, Amato VS. Local immunological factors associated with recurrence of mucosal leishmaniasis. *Clin Immunol.* 2008; 128(3):442-6.
13. Carvalho LP, Passos S, Bacellar O, *et al.* Differential immune regulation of activated T cells between cutaneous and mucosal leishmaniasis as a model for pathogenesis. *Parasite Immunol.* 2007; 29:251-8.
14. Rodrigues AM, Hueb M, Santos TA, Fontes CJ. Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39(2):139-45.
15. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A, Berman JD. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Ann Intern Med.* 1990; 113(12):934-40.
16. Rojas R, Valderrama L, Valderrama M, Varona MX, Ouellette M, Saravia NG. Resistance to antimony and treatment failure in human *Leishmania (Viannia)* infection. *J Infect Dis.* 2006; 193(10):1375-83.
17. Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SC, Callahan H, Portal AC, Max G. Sensitivity of *Leishmania braziliensis* promastigotes to meglumine antimoniate (glucantime) is higher than that of other *Leishmania* species and correlates with response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. *J Parasitol.* 2007; 93(3):688-93.
18. Grogil M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 47(1):117-26.
19. Marsden PD: Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911) *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986; 80:859-76.