

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Marcos Vinicius da Silva

Diretor da Divisão Científica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é doença com gravidade variável, podendo manifestar-se com lesões graves e desfigurantes e, por ser doença sistêmica, pode ser fatal. A Organização Mundial da Saúde estima que anualmente ocorram dois milhões de novos casos humanos, pondo em risco 350 milhões de pessoas em 88 países, e que existam 12 milhões de infectados no mundo⁴. O quadro clínico da LTA é polimórfico podendo apresentar-se com diferentes expressões lesionais, inclusive num mesmo paciente. A forma clássica da doença é caracterizada pelo aparecimento de lesão papular eritematosa, que pode evoluir para a formação de nódulo com posterior ulceração e por último a formação de úlcera com borda infiltrada, de consistência cartilaginosa, regular, com a parte central de fundo granuloso, na cor vermelho intenso e indolor. A úlcera pode aparecer no local de inoculação do parasita pelo vetor do gênero *Lutzomia* spp, localizando-se em áreas corporais expostas, não cobertas pelas roupas. Outras vezes o parasita pode ser inoculado na pele, multiplicar-se no interior de macrófagos da mesma, sem causar lesão local e, posteriormente, disseminar-se para todo o organismo, comprometendo pele e mucosas. O mesmo pode ocorrer com a lesão existente no local de inoculação, chamada lesão primária, disseminando parasitas para outros sítios cutâneos e mucosos. A disseminação hematogênica do parasita é a responsável pela instalação deste em outras localizações anatômicas, originando o aparecimento de lesões na pele, em áreas cobertas por roupas, e também nas mucosas, locais onde o vetor não tem acesso. A forma clínica localizada na pele e com úlcera é a clássica, denominada de “úlcera de Bauru”. Esta denominação foi originária da grande incidência da doença que ocorreu na Região de Bauru, na época da construção da estrada de ferro, acometendo operários que trabalhavam na derrubada da mata para a construção da ferrovia.

No entanto, outras formas clínicas da doença são encontradas, muitas vezes, dificultando o diagnóstico, confundíveis com as manifestações clínicas de outras patologias. Na suspeita diagnóstica, os antecedentes epidemiológicos do paciente devem ser considerados, lembrando que hoje ocorreu a urbanização da doença.

Didaticamente, o quadro clínico da LTA pode se apresentar de quatro formas, classificado de acordo com a topografia e com a resposta imunológica do hospedeiro. Na forma cutânea há acometimento exclusivo da pele, podendo ocorrer remissão espontânea em alguns casos, dependendo da espécie e das diferentes cepas do parasita e da resposta imunológica do paciente. Na forma mucosa ocorre exclusivamente comprometimento mucoso, decorrente da disseminação hematogênica do parasita, geralmente mais grave que a forma cutânea, podendo causar grande destruição e deformidades no paciente. Nesses casos, a resposta imunológica do paciente costuma ser menos eficaz, com menor percentual de cura espontânea. A forma cutâneo-mucosa é uma forma intermediária entre as duas anteriores, ocorrendo tanto o comprometimento cutâneo como o das mucosas. Na forma anérgica ou difusa, há intenso comprometimento da pele, causando grandes deformidades que, muitas vezes, isolam o paciente do seu convívio familiar e social.

Na forma cutânea da LTA podemos encontrar lesões pápulo-eritematosas, pápulo-ulceradas, furunculoides, nodulares, vegetantes e ulcerosas, isoladamente, ou fazendo parte de quadro evolutivo. Na forma mucosa, podemos encontrar lesões ulcero-infiltrantes, poliposas e terebrantes, estas últimas causando grandes deformidades nos pacientes. Na forma cutâneo-mucosa são encontradas lesões pertencentes às duas formas clínicas citadas previamente. Na forma anérgica ou difusa, há intenso comprometimento da pele, com lesões inflamatórias difusas, acometendo extensas áreas cutâneas, podendo ocorrer a formação de nódulos, úlceras e vegetações. Esta forma da doença habitualmente é refratária aos tratamentos existentes para a doença, atualmente.

As doenças causadas pelo complexo “leishmanioses”, tanto na forma LTA como na visceral (calazar) (LV), são dependentes tanto das espécies do parasita, algumas mais agressivas, invasivas e destrutivas, outras com menor agressividade e menor atividade patogênica, e também da resposta imunológica do paciente, com importante

participação da resposta mediada por linfócito T. Outras doenças que comprometem o sistema imunológico podem funcionar como facilitadoras tanto para a manifestação clínica dessa zoonose, como para sua maior agressividade e disseminação. No Brasil, hoje, a associação entre leishmaniose e Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS/SIDA) tem sido sério problema de saúde pública, podendo o quadro clínico da AIDS ser aberto por formas graves de leishmaniose, muitas vezes, com manifestações clínicas atípicas, com grande agressividade, alta letalidade e, também, com resposta terapêutica ruim ou sem resposta medicamentosa, com recidivas frequentes, necessitando de profilaxia secundária com drogas. Portanto, no nosso meio, a leishmaniose, independente da forma clínica, pode ser quadro definidor da AIDS, em pacientes com contagem de linfócitos T, CD_4^+ menor que 200 cel/mm de sangue.

Outra situação preocupante são os casos em pacientes idosos, que se encontram fora das áreas de transmissão da doença há anos e venham a desenvolvê-la. No nosso Serviço, procuramos exaustivamente a existência de comorbidades associadas, tais como, as doenças neoplásicas, pois a LTA pode se manifestar de forma oportunista e, se não diagnosticarmos e também tratarmos a(s) doença(s) de base, dificilmente teremos sucesso terapêutico na LTA ou na LV.

Na suspeita clínica desta doença, os antecedentes epidemiológicos do paciente são muito importantes, podendo auxiliar o médico na condução do caso, encurtando o tempo para a elucidação diagnóstica e a introdução da terapêutica adequada. A confirmação diagnóstica é laboratorial, com pesquisa do parasita no material coletado por raspado e/ou biópsia da borda da lesão. Deve-se realizar raspado da borda da lesão com o auxílio de tentacânula ou com lâmina de bisturi, tomando-se o cuidado de não contaminar o material com sangue, realizar esfregaço com este material em lâmina de vidro para microscopia, limpa e desengordurada, fixar o material e corar com a técnica de Giemsa ou de Leishman, para a pesquisa do parasita na microscopia. A biópsia da borda da lesão realizada com *punch* ou com bisturi, em cunha, pegando diferentes regiões (úlceras, borda e pele adjacente) e com profundidade incluindo a epiderme e derme, deve ser incentivada, com coleta de fragmentos de tecido para pesquisa e cultura do parasita, que deverá ser acondicionado em frasco estéril com solução fisiológica a 0,9% e encaminhado rapidamente ao laboratório ou em meio de cultura próprio (meio bifásico NNN). Outros dois fragmentos de tecido devem ser coletados, um deles deverá ser acondicionado em frasco contendo formol tamponado a 10%, que deverá ser encaminhado para exame histopatológico e imuno-histoquímico, o outro, em frasco estéril e novo para a detecção de DNA parasitário por técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Outra possibilidade é a inoculação desse material em animais suscetíveis, como o hamster, em laboratório especializado^{3,7}.

A intradermorreação de Montenegro (IDRM) e as reações sorológicas são métodos auxiliares e, sozinhos, não nos permitem estabelecer o diagnóstico. A IDRM é importante recurso em inquéritos epidemiológicos e a sorologia no acompanhamento pós-tratamento.

No estabelecimento do plano de tratamento do paciente com leishmaniose devemos avaliar o estado geral do mesmo, a existência de doenças associadas, a idade do paciente e, em mulheres, a condição de gestação. Esses fatores associados e muito bem estudados, já que as medicações empregadas no tratamento da LTA apresentam importantes efeitos colaterais, auxiliarão o médico na escolha do tratamento. Em situações especiais pode-se realizar o tratamento local, geralmente de efeito estético, por se tratar de doença sistêmica, ou tratamento sistêmico. No tratamento local podemos empregar topicamente drogas como a paromomicina e o imiquimode, ou técnicas como a crioterapia, a termoterapia e o laser de CO_2 . Os medicamentos administrados por via oral como os derivados azólicos, a miltefosine, a pentoxifilina e a azitromicina, não mostraram resultados aceitáveis no Brasil. Outro recurso terapêutico é a imunoterapia onde empregamos antígenos do parasita, obtidos de promastigotas, associado ao BCG⁵ ou em tríplice associação acrescida de interferon δ . O tratamento mais frequentemente empregado e com melhores resultados utiliza o antimoniato de N-metil-glucamina por via intramuscular ou endovenosa. Outra droga também utilizada é a Anfotericina B, considerada segunda opção, tanto na apresentação clássica de desoxicolato de sódio como na lipossomal, ambas de administração endovenosa. A pentamidina é outro recurso terapêutico empregado no tratamento deste parasita, por via sistêmica, muito pouco utilizado por apresentar efeitos colaterais importantes^{6,7}.

Nos pacientes coinfectados com leishmaniose e AIDS¹ (com contagem de linfócitos $CD_4^+ < 500$ cel/mm³) ou em uso de drogas imunossupressoras² ou de quimioterapia, após o tratamento da leishmaniose, deverá ser

instituída profilaxia secundária com antimoniato de N-metil-glucamina ou anfotericina B, com a finalidade de prevenir recidivas da doença.

O acompanhamento ambulatorial dos pacientes, pós-tratamento, deverá ser mensal nos três primeiros meses, depois, a cada dois meses, até completar um ano e, por fim, a cada seis ou doze meses. Nas consultas eles serão avaliados clínica e laboratorialmente.

No tratamento da leishmaniose ainda necessitamos de medicamentos melhores do que dispomos no presente, além deles, precisamos de políticas públicas mais eficazes e justas, que possibilitem diminuir a grande desigualdade social e o analfabetismo reinante neste País, resgatando urgentemente a democracia, a cidadania e a ética, que sem dúvida inverterão as práticas curativas atuais por ações preventivas.

Referências bibliográficas

- 1) Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, Gradoni L, Ter Horst R, López-Vélez R, Moreno J. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(2):334-59.
- 2) Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(3):191-9.
- 3) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Atlas de leishmaniose tegumentar Americana: diagnósticos clínico e diferencial. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 136. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 4) Kedzierski L, Sakthianandeswaren A, Curtis JM, Andrews PC, Junk PC, Kedzierska K. Leishmaniasis: current treatment and prospects for new drugs and vaccines. *Curr Med Chem,* 2009; 16(5):599-614.
- 5) Launois P, Tacchini-Cottier F, Kieny MP. Cutaneous leishmaniasis: progress towards a vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2008; 7(8):1277-87.
- 6) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília: Ministério da Saúde 2007. 2:180. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 7) Schriefer A, Wilson ME, Carvalho EM. Recent developments leading toward a paradigm switch in the diagnostic and therapeutic approach to human leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21(5):483-8.