

## **Aspectos diagnósticos e terapêuticos da Leishmaniose Mucosa**

Diagnostic and therapeutic aspects of Leishmaniosis Mucosa

Aspectos de la diagnóstico y terapéutico de Leishmaniose Mucosa

Emidio Oliveira Teixeira\*<sup>1</sup> e Ramanna Castro de Oliveira

---

### **RESUMO**

A Leishmaniose é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo infrequente a apresentação restrita à mucosa. Apesar de a mucosa nasal ser o principal sítio acometido nesta forma da doença, é também possível o acometimento dos lábios, boca, faringe e laringe. As lesões são bem características, mas muitas vezes o seu diagnóstico não é feito, ou é feito de forma tardia. Diagnóstico diferencial deve ser feito com neoplasias, doenças infecciosas e granulomatosas como a blastomicose, hanseníase e tuberculose. O tratamento ainda não é consenso e sua escolha pode variar de acordo com o perfil do paciente, da espécie envolvida e da apresentação clínica da doença.

**Palavras-chave:** Leishmaniose Tegumentar, mucosa, tratamento, Diagnóstico

---

### **ABSTRACT**

Leishmaniasis is caused by protozoa of the genus *Leishmania*, with infrequent the presentation restricted to the mucosa. Although the nasal mucosa is the main site affected in this form of the disease, it is also possible the involvement of the lips, mouth, pharynx and larynx. The lesions are very characteristic, but often your diagnosis is not made, or it is done late. Differential diagnosis should be made with neoplasms, infectious and granulomatous diseases such as blastomycosis, leprosy and tuberculosis. Treatment isn't yet consensus and its choice may vary according to the patient's profile, the species involved and the clinical presentation of the disease.

**Keywords:** Tegumentary Leishmaniasis, mucosal, Treatment, Diagnosis

---

### **RESUMEN**

Leishmaniasis es causada por protozoos del género *Leishmania*, poco frecuentes y la presentación restringida a la mucosa. Aunque la mucosa nasal es el principal sitio afectado en esta forma de la enfermedad, también es posible la participación de los labios, la boca, la faringe y la laringe. Las lesiones son muy característicos, pero a menudo no se hace el diagnóstico, o se hace tardíamente. El diagnóstico diferencial se debe hacer con el cáncer, las enfermedades infecciosas y granulomatosa como la blastomicosis, la lepra y la tuberculosis. El tratamiento todavía no hay consenso y su elección puede variar de acuerdo al perfil del paciente, las especies involucradas y la presentación clínica de la enfermedad.

**Palabras clave:** Leishmaniasis cutánea, mucosa, tratamiento, diagnostic

---

Faculdades Unidas do Norte de Minas - FUNORTE - Montes Claros - MG

\* E-mail: [emidio\\_teixeira@hotmail.com](mailto:emidio_teixeira@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania* e usualmente possui apresentação inicial na forma cutânea, podendo ser seguida ou não pelo acometimento mucoso. As lesões mucosas podem ocorrer durante a atividade da lesão cutânea ou até anos após a sua resolução. A apresentação com acometimento apenas mucoso é raro e de difícil diagnóstico visto que inúmeras doenças possuem apresentação similar e a LTA nem sempre é pensada como um diagnóstico diferencial (ZAJTCHUK et al., 1989; LESSA et al., 2007; NETO et al., 2008). Diagnósticos diferenciais incluem doenças infecciosas cutâneas como as causadas por fungos e bactérias, doenças granulomatosas como a sarcoidose, blastomicose, hanseníase e Granulomatose de Wegener, carcinoma de células escamosas, sífilis terciária, hanseníase, paracoccidiodomicose, linfomas (ZAJTCHUK et al., 1989; LESSA et al., 2007; MOTA et al., 2011; NADLER et al., 2014).

## MÉTODOS

Foram pesquisados no PubMed artigos utilizando-se os termos “Cutaneous Leishmaniasis”, “Diagnosis” e “Treatment” entre os anos de 2004 e 2014, e selecionados aleatoriamente para revisão de dados a respeito do diagnóstico e do tratamento da Leishmaniose Tegumentar. Utilizamos ainda como fontes adicionais para servirem de elementos de comparação o Informe Epidemiológico das Américas da Organização Pan-Americana da Saúde, o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar do Ministério da Saúde do Brasil e o Manual Panamericano para conduta de doenças infecciosas.

## RESULTADOS

A situação epidemiológica da Leishmaniose Tegumentar Americana nos mostra que sua prevalência e incidência são elevadas no Brasil, assim como em outros países nas Américas, na Europa, África e Ásia. Dados epidemiológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram uma prevalência mundial de 12 milhões de indivíduos e incidência aproximada de 400 mil casos/ano. No Brasil a LTA é considerada uma doença endêmica e predomina em indivíduos adultos e do sexo masculino, embora possa cometer indivíduos de ambos os gêneros e de todas as idades. As espécies do protozoário mais encontradas no Brasil e nas Américas são a *Leishmania brasiliensis*, *L. guyanensis*, *L. Amazonenses* (MOTA et al., 2011; GRANT et al., 1994). Essas espécies, também denominadas espécies do Novo Mundo, podem causar lesões mutilantes com importantes consequências estéticas e psicológicas no indivíduo acometido (ZAJTCHUK et al., 1989; NETO et al., 2008; NADLER et al., 2014).

A apresentação clínica Leishmaniose Tegumentar Americana se dá devido à interação da espécie do parasita e da resposta imune do hospedeiro, sendo mediada tanto pela resposta humoral quanto pela celular (ZAJTCHUK et al., 1989). O quadro clínico mais usual da LTA com acometimento mucoso é a ocorrência de lesões na cavidade nasal, podendo ser associada a lesões de cavidade oral, faringe e laringe (LESSA et al., 2007; NETO et al., 2008; MOTA et al., 2011; GOMES et al., 2014). Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (2015), a ocorrência de lesões isoladas de mucosas é rara sendo que, no Brasil, apenas 4,4% dos casos notificados possuem essa apresentação. Quando há o acometimento da orofaringe o palato duro frequentemente é envolvido, podendo haver disseminação para o palato mole, úvula e faringe. Sintomas de obstrução nasal podem ocorrer devido à expansão do processo infiltrativo na região da nasofaringe. São sintomas frequentes do acometimento orofaríngeo a disfagia, odinofagia, disfonia, tosse, sialorreia e feridas orais (NETO et al., 2008). Quando há o acometimento mucoso o tratamento é mais difícil e a ocorrência de recaídas é comum (ZAJTCHUK et al., 1989; DE OLIVEIRA-NETO et al., 2000)

A forma mucosa da LTA apresenta uma limitação intrínseca importante, representada pela dificuldade em se obter amostras biológicas adequadas para a realização dos testes parasitológicos (ZAJTCHUK et al., 1989). Mesmo a pesquisa direta do parasita apresenta baixa sensibilidade, em torno de 48%, segundo Zajtchuk et al., (1989), com trabalhos apresentando uma faixa de variação de 15 a 70%, segundo Gomes et al., (2014), sendo essa porcentagem menor quanto maior a cronicidade da lesão principalmente se iniciados os sintomas há mais de 3 meses. Também na análise histopatológica a visualização do parasita é difícil e o achado clássico consiste em reação granulomatosa não específica associada a infiltrado inflamatório rico em linfócitos (GOMES et al., 2014). Não há consenso sobre a forma ideal de obtenção de material para pesquisa direta do parasita nas lesões mucosas, mas recomenda-se a obtenção de amostras da borda da lesão, as quais geralmente se apresentam com aspecto tumefeito e hiperêmico, para as lesões cutâneas ulceradas (MOTA et al., 2011)

Os testes imunológicos são testes indiretos que visualizam a resposta celular tardia do hospedeiro, sendo a intradermorreação de Montenegro um dos testes disponíveis. Possui sensibilidade próxima a 90% e especificidade por volta de 75%, e quando há o acometimento mucoso o paciente geralmente apresenta reação fortemente positiva. Embora seja um teste de baixo custo e boa acessibilidade, sua aplicabilidade em regiões endêmicas para Doença de Chagas, tuberculose e hanseníase se faz inviável devido aos casos de falso-positivo por reação cruzada, além de também possuir dificuldades técnicas inerentes ao método (GRANT et al., 1994).

Estudo realizado por Souza *et al.* (2005) avaliou o perfil de anticorpos em amostras de soro de pacientes (n=37) com diagnóstico clínico confirmado ou compatível com LTA atendidos em um hospital de Uberlândia/MG/Brasil. 86,5% desses pacientes apresentavam manifestações cutâneas predominantes e o tempo de evolução da doença variava de 1 mês a 10 anos. Os autores encontraram 94,6% das amostras reagentes para IgG e 21,5% reagentes para IgM, mesmo com a maior parte da amostra apresentando pouco tempo de evolução das lesões. Avaliaram também a avidéz desses anticorpos na tentativa de correlacionar com o tempo de doença, mas não foi encontrado um padrão nas respostas, o que evidencia a complexidade da resposta imune na LTA.

Frente à dificuldade na visualização do parasita nos exames parasitológicos, métodos indiretos de identificação da presença da doença tem sido utilizados e a busca por imunoglobulinas das classes IgG, IgA, IgM e IgE vem sendo estudada como alternativa diagnóstica aos exames parasitológicos diretos na LTA (ZAJTCHUK et al., 1989; SOUZA et al., 2005). Os testes sorológicos pelas técnicas de Imunofluorescência, ELISA e Western blot são alguns dos inúmeros que podem ser utilizados. A sensibilidade e especificidade destes dependem da técnica utilizada e da apresentação da doença (GOMES et al., 2014). Zeyrek *et al.* (2012) apontam que os testes sorológicos são de grande valia para o diagnóstico da leishmaniose visceral, mas que possuem importância limitada para a forma mucocutânea. Ainda assim, em seu estudo, os autores demonstraram que, na população estudada constituída de indivíduos procedentes de área altamente endêmica para LTA e portadores de lesões cutâneas típicas, os testes sorológicos perfazem importante ferramenta diagnóstica, reportando sensibilidade de 78,4% e especificidade de 69,3% para IgG pelo método ELISA. Estudo de Sarkari *et al.* (2014) corroborou os resultados encontrado por Zeyrek e sua equipe, demonstrando uma sensibilidade de 83,6% e especificidade de 62,7% para o diagnóstico da LTA com apresentação cutânea pelo análise do IgG total e de 84,7% de sensibilidade e 54,3% de especificidade na análise de IgM pelo método ELISA, mas não foram encontrados relatos similares em pacientes apresentando quadro clínico atípico, sem o acometimento cutâneo.

Dois trabalhos brasileiros testaram o uso de doses menores de antimonial pentavalente no tratamento da forma mucosa da LTA. Oliveira-Neto *et al.* (2000) utilizaram dose de 5mg/kg/dia por via intramuscular durante 30 dias em pacientes com a forma mucosa de gravidade leve a moderada e caso o paciente não apresentasse melhora ou regressão total da lesão o mesmo esquema era repetido por mais 15 dias. Os autores observaram eficácia de 91,4% com o tratamento e não foi observada resistência ao emprego de doses maiores nos casos em que não houve resposta ao tratamento inicial.

Em outro estudo, De Oliveira-Neto et al. (2006) testaram baixas doses de antimonial pentavalente em dois pacientes resistentes ao tratamento (antimonial em doses altas, anfotericina B e/ou pentamidina). O esquema de tratamento consistiu em uma ampola de antimonial 405mg por via intramuscular, três vezes na semana por 10 a 12 semanas. Não foram observados efeitos colaterais e ao final do tempo de aplicação as lesões dos pacientes estavam curadas. Também não foi observada a ocorrência de recaídas durante o período de acompanhamento (9 meses a 1 ano). Os autores sugeriram que o tratamento com altas doses da droga por períodos mais curtos poderia ser substituído por doses menores e períodos mais prolongados, o que reduziria os efeitos colaterais e a aceitação do tratamento pelos pacientes.

Outras medicações e terapias combinadas estão sendo pesquisadas no intuito de aumentar as taxas de cura da LAT e/ou reduzir as recaídas e os efeitos adversos causados pelas drogas atualmente em uso. Estudo randomizado, controlado e duplo-cego realizado por Machado *et al.* (2007) comparou a eficácia do uso do antimonial pentavalente combinado com pentoxifilina (grupo teste) com o uso do antimonial combinado a placebo (grupo controle) em paciente que apresentavam a forma mucosa severa da LAT. Os pacientes que fizeram uso do antimonial combinado a pentoxifilina apresentaram tempo de cura das lesões mucosas menor que os pacientes do grupo controle. O grupo teste também obteve taxa de cura superior, de 100%, enquanto o grupo controle obteve 58% de taxa de cura com um ciclo de tratamento. Os pacientes foram acompanhados por 2 anos e nenhuma recaída foi observada nesse período. Hodiament *et al.* (2014) recomendam o uso da combinação antimonial e pentoxifilina no tratamento da LTA enquanto se aguarda mais estudos acerca da eficácia de outras drogas.

Estudos realizados com a Miltefosina apresentaram bons resultados em pacientes na Colômbia, sugerindo que esta droga poderia ser uma opção no tratamento da LTA mucosa, mas mais estudos randomizados e controlados devem ser realizados para indicar este medicamento de rotina (BLUM et al., 2004). Estudos que usaram os Azoles,

especificamente o Itraconazol, no tratamento da LTA mucosa apresentaram resultados discrepantes e insuficientes para recomendar a droga como uma alternativa de tratamento na LTA com apresentação mucosa (LIMA et al., 2007; MONGE-MAILLO et al., 2013).

O tratamento por infiltração local da droga, o uso de pomadas, termoterapias e tratamento cirúrgico com exérese da lesão não foi validado para as formas mucosas da doença, mas constituem opções nos casos em que há apenas acometimento cutâneo com lesões pequenas e pouco numerosas e baixo risco de evolução para a forma mucocutânea da doença ou quando o paciente possui contraindicações ao tratamento sistêmico (MONGE-MAILLO et al., 2013; HODIAMONT et al., 2014; BLUM et al., 2004).

## **DISCUSSÃO**

A OMS reconhece que a presença de manifestações clínicas associadas a um teste parasitológico positivo confirma o diagnóstico de LTA, mas ressalta que os testes sorológicos possuem valor limitado. O Ministério da Saúde (2010), em seu Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar, recomenda que o diagnóstico clínico-epidemiológico seja feito na ocorrência de lesões típicas, especialmente quando o indivíduo reside ou procede de regiões endêmicas para a LTA, mas a confirmação diagnóstica por métodos parasitológicos é desejada e deve ser tentada sempre que possível. A forma mucosa da doença, por possuir usualmente uma apresentação atípica, pode levar a atrasos no diagnóstico e manejo equivocado, segundo NADLER et al. (2014), podendo cursar com diminuição da efetividade da terapêutica devido à sua instituição tardia e com a ocorrência de sequelas funcionais e estéticas (MOTA et al., 2011).

Embora a cronicidade dos sintomas possa reduzir as chances de visualização do parasita, a biopsia da lesão de orofaringe com investigação parasitológica histopatológica muitas vezes se faz necessária na tentativa de confirmação diagnóstica, principalmente em casos de apresentação atípica. Exames mais acurados de biologia molecular, como a técnica da Polymerase Chain Reaction (PCR), possuem custos muito elevados e são apenas disponíveis em grandes centros urbanos, segundo GOMES et al. (2014), inviabilizando a realização desta investigação em muitos casos.

O diagnóstico da LTA é difícil de ser realizado, seja pela não suspeição da patologia ou pela falta de um exame complementar com boa acurácia, não existindo nenhum exame padrão-ouro para o diagnóstico. Por ser uma doença negligenciada e que acomete principalmente os países menos desenvolvidos e a população de baixo nível socioeconômico, há pouco interesse no desenvolvimento de novas técnicas de detecção do parasita, bem como em adequar a relação custo-benefício à realidade da população mais acometida, o que faz com que muitas vezes a investigação laboratorial não seja acessível a todos os casos suspeitos e torne inviável a espera pela confirmação diagnóstica para que se inicie o tratamento (GOMES et al., 2014; LIMA et al., 2007). Visto a dificuldade de se obter um diagnóstico de certeza pode-se realizar o diagnóstico presuntivo pela junção da história clínica, história epidemiológica e dados laboratoriais, sendo que a ausência de um desses fatores não exclui a LTA.

O tratamento da LTA ainda não é consenso e sua escolha pode variar de acordo com o perfil do paciente, da espécie envolvida e da apresentação clínica da doença. Embora várias drogas com melhor perfil de toxicidade tenham sido testadas e validadas para populações e espécies específicas do parasita, a droga de escolha para o tratamento da forma mucocutânea da LTA preconizada pela PAHO/OMS ainda é o antimonial pentavalente. Seu potencial tóxico aos rins, fígado, coração, pâncreas e sistema hematopoiético limita seu uso em algumas populações como hepatopatas, nefropatas e pacientes portadores de arritmias importantes (OLIVEIRA-NETO et al., 2000).

Segundo a Organización Panamericana de la Salud (2004), a dose preconizada é de 20mg/kg/dia aplicada por via intramuscular ou endovenosa por, no mínimo 4 semanas, com estudos mostrando taxa de cura entre 30 e 90% segundo Monge-Maillo et al. (2013), recomendando-se ainda que em caso de recorrência deve-se repetir o antimonial pentavalente na dose de 10 a 15mg/kg a cada 12hs por mais 4 semanas ou Pentamidina 4mg/kg por via intramuscular, três vezes por semana até que a lesão desapareça. A Anfotericina B e a Pentamidina são tratamentos de segunda linha, recomendados em caso de contraindicações ao uso do antimonial pentavalente (LIMA et al., 2007; LESSA et al., 2001).

## **CONCLUSÃO**

A Leishmaniose Tegumentar Americana é uma doença que pode ter várias apresentações, sendo a forma mucosa a mais rara destas. Devido ao seu quadro clínico atípico, o diagnóstico da forma mucosa é mais difícil, especialmente pelas várias patologias, benignas e malignas, que fazem diagnóstico diferencial e que podem ser confundidas com a LTA. As limitações dos exames complementares, como a baixa sensibilidade da pesquisa direta e a pouca acessibilidade a métodos mais precisos, fazem com que o contexto epidemiológico do paciente adquira maior importância no diagnóstico e tratamento desta doença.

**REFERÊNCIAS**

1. BLUM J, DESJEUX P, SCHWARTZ E, BECK B, HATZ C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother* [online]. 2004 Feb; 53(2):158-66.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar*. Brasília; 2010. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar\\_americana.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana.pdf). Acesso em: 04 Jul. 2016.
3. DE OLIVEIRA-NETO MP, MATTOS M, PIRMEZ C, et al. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop* [online]. São Paulo. 2000; 42:321-5.
4. DE OLIVEIRA-NETO MP, MATTOS MS. Successful therapeutic response of resistant cases of mucocutaneous leishmaniasis to a very low dose of antimony. *Rev Soc Bras Med Trop* [online]. 2006 Jul-Aug; 39(4): 376-8.
5. GOMES CM, PAULA NA, MORAIS OO, SOARES KA, ROSELINO AM, SAMPAIO RN. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *An Bras Dermatol* [online]. 2014 Sep-Oct;89(5):701-9.
6. GRANT A, SPRAGGS PD, GRANT HR, BRYCESON AD. Laryngeal leishmaniasis. *J Laryngol Otol* [online]. 1994 Dec; 108(12):1086-8.
7. HODIAMONT CJ, KAGER PA, BART A, et al. Species-directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. *PLoS Negl Trop Dis* [online]. 2014 May 1;8(5): e2832.
8. LESSA HA, MACHADO P, LIMA F, et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg* [online]. 2001 Aug; 65(2): 87-9.
9. LESSA MM, LESSA HA, CASTRO TWN, et al. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Rev. Bras. Otorrinolaringol* [online]. 2007 Dec;73(6):843-847.
10. LIMA EB, PORTO C, MOTTA JOC, SAMPAIO RNR. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana / Treatment of american cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol* [online]. 2007;82(2):111-24.
11. MACHADO PR, LESSA H, LESSA M, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis* [online]. 2007 Mar 15; 44(6):788-93.
12. MONGE-MAILLO B, LÓPEZ-VÉLEZ R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs* [online] 2013 Nov; 73(17): 1889-920.
13. MOTA LAA, MIRANDA RR. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. *Arquivos Int. Otorrinolaringol* [online]. 2011 Sep; 15(3): 376-381.
14. NADLER C, ENK CD, LEON GT, SAMUNI Y, MALY A, CZERNINSKI R. Diagnosis and management of oral leishmaniasis--case series and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* [online]. 2014 May; 72(5): 927-34.
15. NETO FXP, RODRIGUES AC, SILVA LL, et al. Otorhinolaryngologic Manifestations Relating American Tegumentary Leishmaniasis: Literature Review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol* [online]. 2008;12(4):531-537.
16. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Informe Epidemiológico das Américas. Informe Leishmanioses*. 2015 Jul;(3). Disponível em: <http://bvs1.panaftosa.org.br/local/file/textoc/Reporte-Leishmaniasis-OPAS-Junho2014.pdf>. Acesso em: 04 Jul. 2016.
17. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS. 2004. Disponível em: [http://pdf.usaid.gov/pdf\\_docs/Pnadq082.pdf](http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnadq082.pdf). Acesso em: 3 Jul. 2016.
18. SARKARI B, ASHRAFMANSOORI M, HATAM G, HABIBI P, ABDOLAH KHABISI S. Performance of an ELISA and indirect immunofluorescence assay in serological diagnosis of zoonotic cutaneous leishmaniasis in iran. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [online]. 2014; 2014:505134.
19. SOUZA MA, SILVA AG, AFONSO-CARDOSO SR, FAVORETO JS, FERREIRA MS. Perfil de isotipos de imunoglobulinas e subclasses de IgG na leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop I* [online]. 2005 Apr; 38(2): 137-141.
20. ZAJTCHUK JT, CASLER JD, NETTO EM, et al. Mucosal leishmaniasis in Brazil. *Laryngoscope*. 1989 Sep; 99(9): 925-39.
21. ZEYREK FY, KORKMAZ M, OZBEL Y. Serodiagnosis of anthroponotic cutaneous leishmaniasis (ACL) caused by *Leishmania tropica* in Sanliurfa Province, Turkey, where ACL is highly endemic. *Clin Vaccine Immunol* [online]. 2007 Nov; 14(11):1409-15.

---

**Recebido em: 12/2016****Aceito em: 12/2016****Publicado em: 12/2016**