

Leishmaniose mucosa: considerações epidemiológicas e de tratamento

Mucosal leishmaniasis: epidemiological and treatment considerations

Leishmaniasis mucosa: consideraciones epidemiológicas y de tratamiento

Caroline Sampaio Nunes¹, Juliano Kazuo Yoshizawa², Rosângela Ziggotti de Oliveira³, Ailton Pereira de Lima⁴, Leticia Ziggotti de Oliveira⁵, Meiri Vanderlei Nogueira de Lima⁶

Palavras-chave:
Leishmaniose
Membrana Mucosa
Leishmaniose mucocutânea

Resumo

Na região Sul do Brasil, a leishmaniose tegumentar americana predomina no Estado do Paraná, especialmente ao Norte e Oeste, onde um dos circuitos de produção da doença é localizado. Estima-se que 3 a 5% dos casos de leishmaniose cutânea desenvolvam lesão mucosa, e que cerca de 1% destas podem evoluir para óbito. De longa data, as drogas de escolha para tratamento da doença são os compostos antimoniais sob a forma de sais pentavalentes. O objetivo deste estudo foi descrever características epidemiológicas e de tratamento dos pacientes com leishmaniose mucosa, diagnosticados no período de 2001 a 2007, em municípios localizados na área de abrangência da 13ª Regional de Saúde, com sede no município de Cianorte, no Paraná. As informações foram coletadas do prontuário ambulatorial e das fichas de investigação epidemiológicas do Sistema de Notificação e Informação de Agravos. No período estudado, foram notificados 505 casos de leishmaniose tegumentar americana, 30 deles (6%) na forma mucosa. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa, que apresentavam exames complementares realizados antes e durante o tratamento. Os resultados evidenciaram a necessidade de acompanhamento cuidadoso dos doentes nas equipes de saúde, dado a possível evolução e presença de efeitos medicamentosos indesejáveis nos pacientes afetados pela condição.

Keywords:
Leishmaniasis
Mucous Membrane
Leishmaniasis, mucocutaneous

Abstract

In South Brazil, American tegumentary leishmaniasis is predominant at Paraná, specially on the North and West areas, where it is localized one of the disease's production circuits. It is believed that 3 to 5% of the cases evolve to the mucosal form, and that 1% of these can evolve to death. There is a long time that first choice drugs to treat this disease are the antimony compounds as pentavalent salts. The purpose of this study was to describe epidemiological and treatment characteristics of patients with mucosal leishmaniasis, who were diagnosed during the period from 2001 to 2007 in cities located on the coverage area of the 13 Health Regional, which is situated in Cianorte, Paraná. The data were collected at the outpatient medical records and the System of Notifications and Information of Diseases epidemiological investigation records. During the mentioned period, 505 cases of American tegumentary leishmaniasis were notified, 30 of them (6%) as the mucosal form. In this study, the patients included were those with diagnosis of mucosal leishmaniasis that had complementary exams performed before and during the treatment. The results showed the need of patients' careful monitoring by health teams, due to the possible evolution of the disease and the presence of unwanted drug effects.

¹ Residente de Medicina de Família e Comunidade (MFC) da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Paraná, Brasil. E-mail: carolnunes@hotmail.com

² Residente de MFC da UEM. Paraná, Brasil. E-mail: p2sashi@hotmail.com

³ Professora Adjunto do Departamento de Medicina da UEM. Paraná, Brasil. E-mail: rzo13@hotmail.com

⁴ Professor Assistente do Departamento de Medicina da UEM. Paraná, Brasil. E-mail: airtonplima@uol.com.br

⁵ Acadêmica de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, Paraná, Brasil. E-mail: leziggotti@hotmail.com

⁶ Mestre em Ciências da Saúde. Enfermeira da 13ª Regional de Saúde. Cianorte, Paraná, Brasil. E-mail: nogueirameiri@gmail.com

Endereço para correspondência: Leticia Ziggotti de Oliveira – Rua Mariano Torres, 401/1502 – CEP 80060120 – Curitiba (PR) – Brasil E-mail: leziggotti@hotmail.com

Artigo submetido em 15/06/2010 e aceito em 02/03/2011.

Palavra Chave:
Leishmaniasis
Membrana Mucosa
Leishmaniasis mucocutânea

Resumen

En la región Sur de Brasil, la leishmaniasis tegumentaria americana predomina en el estado de Paraná, principalmente al Norte y Oeste del país, donde está localizado uno de los circuitos de producción de la enfermedad. Se estima que de 3 a 5% de los casos de leishmaniasis cutánea desenvuelvan lesión mucosa, y que cerca de 1% de ellas puedan acabar en muerte. Por mucho tiempo, las drogas escogidas para tratar la enfermedad son los compuestos antimoniales bajo la forma de sales pentavalentes. El objetivo de este estudio fue describir características epidemiológicas y de tratamiento de los pacientes con leishmaniasis mucosa, diagnosticados en el periodo de 2001 a 2007, en municipios localizados en el área de estudio de la 13ª Regional de la Salud, localizada en el municipio de Cianorte, Paraná. Las informaciones fueron colectadas del registro médico y de los papeles de investigación epidemiológicos del SINAN (Sistema de Notificación e Información de Agravios). En el periodo estudiado, fueron notificados 505 casos de leishmaniasis tegumentaria americana, 30 de los cuales (6%) en forma mucosa. Fueron incluidos en el estudio pacientes diagnosticados con leishmaniasis mucosa, que poseían exámenes complementares realizados antes y durante el tratamiento. Los resultados evidenciaron la necesidad de cuidadosamente acompañar los enfermos en los equipos de salud, dada la posible evolución y la presencia de efectos medicamentosos indeseables en los pacientes afectados por la condición.

Introdução

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa não-contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete a pele (leishmaniose cutânea) e as mucosas (leishmaniose mucosa ou mucocutânea)¹. A doença tem sido descrita em quase todos os países americanos, desde o extremo Sul dos Estados Unidos até o Norte da Argentina, com exceção do Chile e Uruguai². No Brasil, a LTA tem mostrado expansão geográfica e, em 2003, confirmou-se a autoctonia em todos os estados brasileiros³.

Estima-se que 3 a 5% dos casos da forma cutânea desenvolvam lesão mucosa e cerca de 1% destes pode evoluir ao óbito¹. Acredita-se que a forma mucosa é causada pela disseminação hematogênica dos parasitas, e geralmente ocorre meses ou anos após a lesão cutânea. Clinicamente, produz uma destruição progressiva das cartilagens e ossos na face, faringe e laringe^{2,4}. Com relação ao tratamento de escolha, utiliza-se o antimonial pentavalente, n-metilglucamina, na dose de 20 mg/Sb⁺⁵/kg/dia, dose superior à utilizada nas formas cutâneas. Apesar disso, os pacientes com LM são mais resistentes à terapia antimonial, podem apresentar mais facilmente falência terapêutica e as recidivas são frequentes.

Acredita-se que as lesões mucosas não-tratadas sejam progressivas, havendo poucos relatos de cicatrizações espontâneas destas lesões, as quais, mesmo tratadas, podem deixar sequelas permanentes⁵. No Paraná, a LTA é uma doença endêmica em diversos municípios situados especialmente ao Norte e Oeste do Estado. A 13ª Regional de Saúde é uma instância administrativa da Secretaria Estadual de Saúde, composta por 11 municípios, e localiza-se numa das áreas com os maiores coeficientes de detecção da doença no estado. A atenção ao doente portador de leishmaniose cutânea é realizada junto às equipes de saúde, na rede básica de atenção, e os pacientes com suspeita ou diagnóstico de leishmaniose mucosa são encaminhados aos cuidados secundários,

oferecidos no Consórcio Intermunicipal de Saúde, com sede no município de Cianorte, no Paraná. O tratamento medicamentoso é feito nas Unidades Básicas de Saúde. Entre 2001 e 2007, foram notificados 505 casos de LTA, 30 deles (6%) sob a forma mucosa.

O objetivo deste trabalho foi descrever as características epidemiológicas e de tratamento dos pacientes com leishmaniose mucosa diagnosticados no período de 2001 a 2007, nos municípios pertencentes à 13ª Regional de Saúde, Paraná.

Metodologia

Estudo descritivo com informações coletadas de prontuários e fichas epidemiológicas notificadas no Sistema de Informação e Notificação de Agravos (SINAN) da 13ª Regional de Saúde, de 2001 a 2007. Foram notificados, no período, 30 pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa. Para o estudo, foram incluídos aqueles que apresentavam registros de exames complementares (hemograma, aminotransferases, amilase, creatinina e ECG) realizados antes e após o início do tratamento. Foram considerados como alterações hepáticas os níveis de aminotransferases (TGO e TGP) duas vezes os limites de referência; no hemograma, as alterações do leucograma (linfopenia: <800 μ l e eosinofilia: >500 μ l); no ECG, qualquer alteração identificada após o início do tratamento e, com relação à creatinina, níveis superiores ao valor de referência.

Resultados e discussão

Foram incluídos no estudo 24 pacientes (80%) com idades de 1 a 70 anos. Na avaliação inicial, nenhum paciente apresentou alterações laboratoriais ou no ECG, as quais contraíndicassem o uso do antimonial. Encontrou-se registro de ECG em 21 pacientes. A Tabela 1 apresenta as caracte-

rísticas dos pacientes estudados. O sexo mais acometido foi o masculino (n=20; 83,5%) e o grupo etário mais afetado foi dos 15 aos 49 anos. A média de idade de acometimento da doença foi de 42 anos (mediana=43 e dp=15,86). O perfil desta amostra está de acordo com o descrito na literatura, que relata tanto a forma cutânea quanto a mucosa, predominando nos homens adultos^{3,6}, e a forma mucosa, em faixas etárias usualmente mais elevadas, provavelmente pelo caráter de complicação secundária da doença.

Quanto à ocupação no momento do diagnóstico, 13 dos indivíduos (54%) tinham história de atividades no trabalho rural ou lazer (pesca) nas proximidades de florestas e rios. Alguns autores, estudando a presença dos mosquitos flebotômicos e a doença em municípios desta região, observaram que a predominância da leishmaniose cutânea foi maior em trabalhadores rurais ou indivíduos que praticavam atividades de lazer, próximas a córregos e matas residuais^{7,8}. Entretanto, como a forma mucosa se manifesta anos após a lesão cutânea e os registros do prontuário não descreviam as atividades laborais exercidas pelos pacientes em anos anteriores, não foi possível caracterizar em todos a relação da doença com as atividades rurais. Embora menos frequente, o acometimento de mucosa pode ocorrer em crianças menores de 10 anos^{3,9}. Para alguns pesquisadores, as modificações já introduzidas no meio ambiente permitem a transmissão domiciliar e a oportunidade da criança adquirir a doença¹⁰. No presente estudo, um morador de um distrito administrativo nas proximidades da zona rural, de um ano e três meses, apresentou a leishmaniose mucosa concomitante à forma cutânea.

Tabela 1: Características dos pacientes portadores de leishmaniose mucosa. 13ª RS – Cianorte – PR de 2001 a 2007

Características	n (24)	%
Sexo		
Feminino	04	16,5
Masculino	20	83,5
Idade		
<15 anos	01	4
15 a 49 anos	16	67
50 anos e mais	07	29
Atividade rural		
Sim	13	54
Ignorada	11	46
Local de acometimento		
Mucosa nasal	20	83
Mucosa nasal e palato	01	4,1
Mucosa nasal e lábio superior	02	8,5
Mucosa nasal, palato mole e úvula	01	4,1
Lesão cutânea anterior		
Sim	17	71
Concomitante	03	12,5
Não	04	16,5

Com relação à localização da lesão, em todos os pacientes a mucosa nasal estava acometida. Geralmente, a lesão mucosa inicial é indolor e se inicia no septo nasal anterior, cartilaginoso, próximo ao intróito nasal, por isso é de fácil visualização³. Esse achado é semelhante ao encontrado por outros pesquisadores, que evidenciaram predominância da mucosa nasal isolada ou associada na quase totalidade dos casos^{1,6}. Diversas são as hipóteses que tentam explicar a predileção pela mucosa nasal: contato direto da mão com a lesão cutânea e o ato de coçar o nariz após, o epitélio da parte anterior das fossas nasais oferecer condições à localização das leishmânias e a temperatura mais baixa na área anterior do septo nasal, devido à presença de corrente de ar inspiratória^{5,11}. Para alguns pesquisadores, a destruição específica da cartilagem nasal também poderia indicar uma reação autoimune que explicaria o porquê de alguns pacientes cursarem com intensa destruição tecidual e outros só apresentarem o acometimento mucoso anos mais tarde⁵.

Classicamente, a leishmaniose mucosa é secundária à cutânea e surge após a cura clínica desta, com início insidioso e pouca sintomatologia. No presente estudo, a história de lesão cutânea prévia foi citada por 17 pacientes (71%) e 9 desses (37,5%) relataram história de tratamento anterior. Alguns autores acrescentam que a leishmaniose mucosa resulta de uma leishmaniose cutânea de evolução crônica e curada sem tratamento ou com tratamento inadequado. Por esse motivo, o ideal é que os pacientes com leishmaniose cutânea, após cura clínica, continuem em acompanhamento de dois em dois meses até completar 12 meses³. Três pacientes apresentaram leishmaniose mucosa concomitante (12,5%) e, em quatro, não foi encontrado relato de lesão cutânea primária (16,5%). Na literatura, a ausência de lesão primária é descrita em 15% dos casos e, para esta situação, acredita-se que possa ter existido uma lesão primária abortiva³.

A droga de primeira escolha para o tratamento das leishmanioses em todo mundo são os compostos antimoniais pentavalentes (n-metil glucamina). Apesar da amplitude de uso, apresentam efeitos colaterais, exigem uma terapia de duração prolongada, são de uso parenteral e alguns pacientes não respondem ao tratamento. Em todas as formas de acometimento mucoso, a dose recomendada é de 20 mg/Sb⁺⁵/kg/dia, por 30 dias, quantidade superior àquela indicada para tratamento da leishmaniose cutânea. Para alguns autores, nesta dosagem, o antimonial pode atingir seu limiar de toxicidade e levar a alterações que obriguem a suspensão do tratamento. No presente estudo, a dose inicial média utilizada foi de 16,71 mg/Sb⁺⁵/kg/dia (mediana=17,38; dp=2,42) e mesmo com o uso de doses inferiores ao preconizado, evidenciou-se a ocorrência de efeitos adversos.

Na literatura, os efeitos indesejáveis mais relatados são: a artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda^{1,3}. A Tabela 2 apresenta as alterações encontradas durante o tratamento dos pacientes com leishmaniose mucosa. Observa-se que nove pacientes (42,8%) relataram sintomas sistêmicos, citados na literatura como de leve a moderados³. Em um destes pacientes, dor abdominal não-acompanhada de alteração de amilase foi motivo de interrupção definitiva da medicação. Alguns estudos citam que as manifestações gastrointestinais como náuseas e dor abdominal são parcialmente explicadas pela pancreatite química, que praticamente ocorre em quase todos pacientes submetidos ao uso do antimonial¹².

O efeito mais temido do tratamento com esta medicação descrito na literatura é o decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular, dose e tempo dependente, traduzindo-se principalmente por distúrbios de repolarização (inversão e achatamento de onda T; aumento do espaço QT, inclusive o corrigido – QTc)^{13,14}. Diversos estudos relatam óbitos decorrentes da ação cardiotoxicidade do medicamento, especialmente nos pacientes com mais de 50 anos e com comorbidades, também já evidenciados na região dos casos em estudo^{15,16}. Em função disso, há recomendação do Mi-

nistério da Saúde para realização de ECG semanais e ausculta cardíaca antes e após a infusão da medicação, buscando identificar arritmias ou hipotensão arterial.

Além disso, é necessária a realização de hemograma e exames bioquímicos de sangue para avaliação das funções hepática, pancreática, renal, recomendações que devem ser seguidas e disponibilizadas em tempo hábil para acompanhar os pacientes durante o tratamento³. No presente estudo, modificações no ECG foram encontradas em dez pacientes (47,7%). Em três, foi necessária a interrupção da medicação e, em dois, a suspensão foi definitiva. A literatura refere que indivíduos com mais de 50 anos, especialmente na presença de comorbidades, são os mais suscetíveis às complicações por alterações no ECG³. Entretanto, nenhum dos três pacientes era portador de comorbidade e apenas um tinha idade superior a 50 anos. Isso sugere que o monitoramento cauteloso com ECG deve ser feito em todos os pacientes durante o tratamento, independente da idade. Com relação ao intervalo QTc, a média antes do tratamento dos pacientes foi de 387,60 ms e durante o tratamento, de 420,84 ms ($p=0,0016$). A diferença encontrada após o uso da medicação foi estatisticamente significativa ($p<0,05$). Para alguns autores, é possível encontrar aumento de QT entre 10 a 50% dos pacientes que fazem uso do antimonial¹³. Dado ao seu potencial arritmogênico, o antimonial está contraindicado nos homens e crianças com QTc superior a 400 ms e nas mulheres 450 ms¹⁴. Para valores acima de 460 ms, a contraindicação é relativa e acima de 500 ms é formal¹. Outros autores também referem que a medicação deve ser suspensa com alterações no segmento ST, pois ela também pode predizer ou anteceder cardiotoxicidade mais severa¹⁴.

Com relação às alterações laboratoriais, nenhum dos indivíduos apresentou modificações na creatinina e amilase. A literatura cita que, nas doses habituais prescritas, a insuficiência renal é um evento raro. Quanto às alterações da amilase, parece que tendem a ocorrer no início do tratamento e não apresentam repercussão clínica¹³.

Oito pacientes (33,3%) apresentaram modificações no leucograma (eosinofilia e linfopenia) e as alterações hepáticas foram observadas em cinco pacientes (25%). Leucopenia, plaquetopenia e eosinofilia são alterações descritas com uso do antimonial^{15,16}. Para alguns autores, a hepatotoxicidade pode ocorrer em até 50% dos pacientes tratados com estes fármacos, sendo descrita como reversível. Alguns pesquisadores sugerem suspensão da medicação quando as transaminases atingirem cinco vezes o limite superior da normalidade^{13,15}. Diferente do proposto na literatura, a suspensão do medicamento neste estudo foi feita quando os níveis de transaminases excederam duas vezes o limite da normalidade, para monitoramento e reavaliação posterior do paciente.

Tabela 2: Alterações apresentadas por pacientes no tratamento de leishmaniose mucosa. 13ª Regional de Saúde – Cianorte – PR, de 2001 a 2007

Alterações apresentadas	n (24)	%
Sintomatologia		
Mialgia, artralgia, anorexia, febre, dor abdominal	10	41,5
Modificações laboratoriais		
Leucograma	08	33,3
TGO/TGP	05	25
Total	13	54
Modificações no ECG*		
QTc \geq 460 m/s	02	9,5
QTc>10% valor inicial mas <460 m/s ou outras alterações de repolarização ventricular (retificação/inversão/achatamento onda T)	07	33,5
Taquicardia, extrassístolia	01	4,7
Total	10	47,7
Interrupção do tratamento		
Alterações ECG**	03	12,5
Alterações laboratoriais	05	20,8
Sintomas sistêmicos***	01	4,1
Total	09	37,5

*n=21; ** duas definitivas; *** uma definitiva.

Conclusão

Neste estudo, a leishmaniose mucosa afetou diferentes grupos etários, mas predominou nos homens adultos com história de lesão cutânea anterior. Em função do seu potencial de evolução para a forma mucosa, os pacientes com leishmaniose cutânea devem ser tratados e monitorados após o tratamento pelos profissionais de saúde.

A utilização da droga de escolha para tratamento, o antimonial pentavalente, conforme esperado, gerou efeitos indesejáveis que dificultaram ou impediram seu uso. A identificação precoce destes efeitos pode diminuir as complicações, ampliar a adesão e a possibilidade de cura da doença.

O acompanhamento cuidadoso dos pacientes no curso da medicação deve ser uma constante na rotina das equipes de saúde, especialmente dos municípios endêmicos afetados pela condição.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Atlas de Leishmaniose tegumentar Americana: Diagnóstico clínico e diferencial. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2006. 136 p.
2. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(2):266-74.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007. 182 p.
4. Tuon FF, Gomes-Silva A, Da-Cruz AM, Duarte MIS, Amato Neto V, Amato VS. Local immunological factors associated with recurrence of mucosal leishmaniasis. *Clinical Immunology.* 2008;128(3):442-6.
5. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986;80:859-76.
6. Sampaio RNR, Rocha RAA, Marsden PP, Cuba CC, Barreto AC. Leishmaniose tegumentar americana: casuística do hospital da UNB. *An Bras Dermatol.* 1980;55(2):69-76.
7. Lima MVN, Oliveira RZ, Lima AP, Felix MLO, Silveira TGV, Rossi RB, et al. Atendimento de pacientes com leishmaniose tegumentar americana: avaliação dos serviços de saúde de municípios do Noroeste do estado do Paraná, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2007 dez.;23(12):2938-48.
8. Teodoro U, Spinoza RP, Vicente LSF, Guilherme ALF, Lima AP, Junqueira GMB, et al. Da necessidade de se adotar e divulgar esquemas terapêuticos para tratamento de leishmaniose tegumentar no Paraná. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 1991 jun.;33(3):199-294.
9. Follador I, Araújo C, Cardoso MA, Tavares-Neto J, Barral A, Carvalho EM, et al. Surto de leishmaniose tegumentar americana em Canoa, Santo Amaro, Bahia, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999 out.;32(5):497-503.
10. Diógenes MJM, Gonçalves HS, Lima JW, Menezes RHO, Gonçalves HMG. Leishmanioses na infância: aspectos epidemiológicos, clínicos e de tratamento. *An Bras Dermatol.* 1993;(60):209-12.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de saúde. Manual de controle da Leishmaniose Tegumentar Americana; 2000.
12. Gasser RA Jr, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grögl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 1994 Jan; 18(1): 83-90.
13. Dietze R. Leishmaniose tegumentar americana. In: Cimerman S, Cimerman B. *Medicina Tropical.* (Ed.) São Paulo: Atheneu; 2005. p.1543-57.
14. Chulay LD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg.* 1985;34(4):702-9.
15. Oliveira RZ, Oliveira LZ, Nunes CS, Limas MVN, Lima AP, Cerino D, et al. Leishmaniose cutânea e implicações do tratamento. III Congresso Internacional de Saúde; Maringá: Universidade Estadual de Maringá; 2009.
16. Lima MVN, Oliveira RZ, Lima AP, Cerino DA, Silveira TGV. Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante o tratamento com antimonial pentavalente. *An Bras Dermatol.* 2007;82(3):269-71.