

**RECOMENDAÇÕES PARA O
MANEJO CLÍNICO DA
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR E
VISCERAL**

**Secretaria Municipal de Saúde
Belo Horizonte - 2007**

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

1 - Introdução: A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas. A LTA é transmitida por insetos de várias espécies de flebotomíneos, também conhecidos como mosquito-palha.

2 - Período de Incubação: A lesão cutânea de inoculação surge após um período de incubação médio de 30 dias, variando entre 15 dias e 6 meses.

3 - Manifestações Clínicas

3.1 - Lesões Cutâneas: Na maioria das vezes, a doença apresenta-se como uma lesão ulcerada única, com bordas elevadas, em moldura, geralmente indolor. O fundo é granuloso, com ou sem exsudação. As formas localizada e disseminada costumam responder bem à terapêutica tradicional. Na forma difusa, bem menos frequente, as lesões são papulosas ou nodulares, deformantes e muito graves, distribuindo-se amplamente na superfície corporal, podendo assemelhar-se à hanseníase Virchowiana. A forma difusa geralmente evolui mal, por não responder adequadamente à terapêutica.

3.2 - Lesões Mucosas: a apresentação mucosa da LTA é, na maioria das vezes, secundária às lesões cutâneas, surgindo geralmente meses ou anos após a resolução das lesões de pele. São mais freqüentemente acometidas as cavidades nasais, seguidas da faringe, laringe e cavidade oral. Portanto, as queixas mais comuns no acometimento nasal são obstrução, epistaxe, rinorréia e crostas; da faringe, odinofagia; da laringe, rouquidão e tosse; da cavidade oral, ferida na boca. Ao exame clínico, pode-se observar nas mucosas atingidas infiltração, ulceração, perfuração do septo nasal, lesões ulcero-vegetantes, ulcero-crostosas em cavidades nasal, ulcero-destrutivas.

O diagnóstico precoce de lesão mucosa é essencial para que a resposta terapêutica seja mais efetiva e sejam evitadas as seqüelas deformantes e/ou funcionais.

4 - Diagnóstico Diferencial

Nas lesões cutâneas, devem ser excluídas as úlceras traumáticas, as úlceras de estase, piodermites, infecções fúngicas (paracoccidiodomicose, esporotricose, cromomicose), neoplasias cutâneas, sífilis e tuberculose cutânea. A hanseníase virchowiana deverá ser excluída, principalmente no diagnóstico diferencial da leishmaniose cutânea difusa.

Nas lesões mucosas, o diagnóstico diferencial deve ser feito com a paracoccidiodomicose, hanseníase virchowiana, rinoscleroma, boubá, sífilis terciária, granuloma médio facial e neoplasias.

5 - Diagnóstico:

5.1 - Exame parasitológico: O material para evidenciação do parasita nos diversos exames direto ou indiretos pode ser a pele, mucosa ou gânglios acometidos. A evidenciação do parasita é feita através de exames direto e indireto. Para a pesquisa direta são utilizados os seguintes procedimentos: **escarificação, punção aspirativa e biópsia com impressão por aposição**. A **impressão por aposição** é realizada através da compressão do fragmento de tecido, obtido por biópsia, sobre uma lâmina microscópica, após retirada do exsudato em uma superfície absorvente. O sucesso no encontro dos parasitas é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão cutânea, sendo raro após um ano.

5.2 - Histopatologia: a **biópsia** pode ser feita com "punch" de 4 a 7 mm de diâmetro, ou em cunha, com o uso de bisturi. Nas lesões ulceradas deve-se preferir a borda da lesão que, em geral, mostra aspecto tumefeito e hiperêmico. Os parasitas, quando presentes, são encontrados em vacúolos intracitoplasmáticos dos macrófagos ou nos espaços intercelulares, geralmente isolados. O diagnóstico de certeza pela histopatologia somente é dado quando se identifica nos tecidos o parasita. A experiência brasileira, em termos globais, revelou não ser alta a sensibilidade deste método. Indiscutivelmente, a sensibilidade aumenta quanto mais recente for o caso.

5.3 - Cultivo: é um método de confirmação etiológica e permite a definição da espécie de *Leishmania* envolvida. O material pode ser obtido por punção-aspirativa ou por biópsia.

5.4 - Diagnóstico imunológico:

5.4.1 – Reação de Montenegro: o diagnóstico imunológico pode ser feito através da Reação de Montenegro que traduz a resposta alérgica de hipersensibilidade celular retardada. A reação de Montenegro é realizada através da inoculação intradérmica de antígeno padronizado. A leitura deve ser feita após 48 a 72 horas. A reação é considerada positiva quando a induração resultante for igual ou maior que 5 milímetros. **É um teste de grande valor preditivo devido à sua sensibilidade, sendo positivo em mais de 90% dos casos de LTA.** Pode apresentar-se negativa nos seguintes casos:

- nos primeiros 30 dias após início das lesões, excepcionalmente, se prolongando;
- nos casos de leishmaniose disseminada pode também ser negativa, positivando-se no decorrer do tratamento;
- na leishmaniose cutâneo-difusa;
- na leishmaniose visceral;
- em pacientes imunodeprimidos.

A reação de Montenegro pode ser positiva por exposição prévia ao parasita, sem aquisição da doença. A positividade ao teste de Montenegro tem maior relevância no diagnóstico em pacientes recentemente introduzidos em áreas endêmicas. A reação de Montenegro geralmente permanece positiva após a cicatrização da lesão cutânea tratada ou curada espontaneamente. Nas lesões mucosas, a positividade ao teste de Montenegro é mais intensa, podendo ocorrer até ulceração e necrose local.

Referências para realização da reação de Montenegro*:
Laboratório Distrital Centro Sul: 3277-4486 – Alameda Ezequiel Dias, 345 – B. Santa Efigênia. Às 2ª, 3ª e 4ª pela manhã.
C.S. Goiânia: 3277-5651 – Rua Tucano, 175 – B. Goiânia (ponto final do ônibus 5503 A) . Às 2ª, 3ª e 6ª pela manhã.
CTR-DIP Orestes Diniz: 3248-9547 – Alameda Alvaro Celso, 241-A – B. Santa Efigênia.

***Obs.:** Encaminhar o paciente com relatório médico, identificando o Centro de Saúde de atendimento. Fazer contato com o Serviço, checando os horários de atendimento e agendando exame.

5.4.2 - Imunofluorescência indireta (IFI): expressam os níveis de anticorpos circulantes. A positividade deste exame está associada ao tempo de evolução da doença, sendo mais freqüente na presença de comprometimento de mucosas. **Não deve ser solicitada rotineiramente na investigação diagnóstica de LTA.**

Leishmaniose Visceral

1. Introdução: A leishmaniose visceral, também conhecida como Calazar, é uma doença crônica sistêmica, causada por um protozoário do gênero *Leishmania*, espécie *Leishmania chagasi*. No Brasil, os mais importantes reservatórios são o cão e a raposa (*Dusycion vetulus*), que agem como mantenedores do ciclo da doença. Os cães infectados podem ou não desenvolver quadro clínico da doença, cujos sinais são: emagrecimento, eriçamento e queda de pêlos, nódulos ou ulcerações (mais freqüentes nos bordos das orelhas), hemorragias intestinais, paralisia de membros posteriores, ceratite com cegueira e caquexia. Pode evoluir para morte, nos casos mais graves. O reconhecimento das manifestações clínicas destes reservatórios é importante para adoção de medidas de controle da doença. Os canídeos apresentam intenso parasitismo cutâneo, o que permite uma fácil infecção do mosquito, e, por este fato, são os mais importantes elos na manutenção da cadeia epidemiológica

2. Modo de Transmissão: a leishmaniose visceral é transmitida pelo inseto flebótomo *Lutzomia longipalpis*. Seu habitat é o domicílio e o peridomicílio humano onde se alimenta de sangue do cão, do homem, de outros mamíferos e de aves.

3. Período de Incubação: varia de 10 dias a 24 meses, sendo em média de 2 a 4 meses.

4. Aspectos Clínicos

Muitos dos infectados apresentam forma inaparente ou oligossintomática da doença. O número de casos graves ou com sintomas clássicos é relativamente pequeno em relação ao de infectados.

A forma clássica cursa com febre, astenia, adinamia, anorexia, perda de peso e caquexia. A hepatoesplenomegalia é acentuada, micropoliadenopatia generalizada, intensa palidez de pele e mucosas, conseqüência de severa anemia. Observa-se queda de cabelos, crescimento e brilho dos cílios e edema de membros inferiores. Podem ocorrer gengivorragia, epistaxe, equimoses e petéquias. As mulheres freqüentemente apresentam amenorréia. A puberdade fica retardada nos adolescentes e o crescimento sofre atraso nas crianças. Os exames laboratoriais revelam anemia acentuada, leucopenia, plaquetopenia, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia.

Nas formas oligossintomáticas, observa-se adinamia, a febre é baixa ou ausente, a hepatomegalia está presente e a esplenomegalia, quando detectada, é discreta. Não observam-se sangramentos.

Os pacientes com leishmaniose visceral, em geral, têm como causa de óbito as hemorragias e as infecções associadas em virtude da debilidade física e imunológica.

5. Diagnóstico Diferencial: muitas entidades clínicas podem ser confundidas com a leishmaniose visceral, destacando-se, entre elas, a salmonelose de curso prolongado (associação de esquistossomose com salmonela ou outra enterobactéria). Em muitas situações, esse diagnóstico diferencial só pode ser excluído através de provas laboratoriais, já que as áreas endêmicas se superpõem em grandes faixas do território brasileiro. O diagnóstico diferencial inclui ainda malária, brucelose, febre tifóide, esquistossomose hepatoesplênica, forma aguda da doença de Chagas, linfoma, mieloma múltiplo, etc.

6. Diagnóstico Laboratorial

6.1 - Diagnóstico Sorológico: o exame sorológico é o procedimento de detecção mais fácil e eficiente para o diagnóstico da leishmaniose visceral. As provas mais sensíveis, confiáveis e de fácil execução são as de imunofluorescência e ELISA.

6.2 - Diagnóstico Parasitológico: os exames são realizados de material retirado preferencialmente do baço e da medula óssea. O material deve ser colhido por punção e exige profissional treinado para praticá-la. É um procedimento realizado em ambiente hospitalar.

6.3 – Exames hematológicos:

Hemograma: pode evidenciar, dependendo da forma clínica, uma pancitopenia: diminuição do número total de hemácias, leucopenia com linfocitose relativa e plaquetopenia.

6.4 – Exames bioquímicos:

Dosagem de proteínas: há uma forte inversão da relação albumina/globulina.

ONDE REALIZAR OS EXAMES SOROLÓGICOS

Referência para realização dos exames sorológicos (Imunofluorescência)

FUNED: 3371-9472/9473 - Av. Conde Pereira Carneiro, 80 – Gameleira.
--

Colher amostra no Centro de Saúde e encaminhar <u>com a ficha de notificação preenchida</u> ao Laboratório Distrital que enviará para análise na FUNED.
--

Tratamento das Leishmanioses

1 - Antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime) (droga de 1ª escolha)

Os antimoniais pentavalentes são indicados para o tratamento de todas as formas de leishmaniose tegumentar, embora as formas mucosa e mucocutânea exijam maior cuidado, por apresentarem respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas. Visando padronizar o esquema terapêutico, a OMS recomenda que a dose deste antimonial seja calculada em mg/Sb^V/Kg/dia, Sb^V significando antimônio pentavalente. O antimonial - N- metil glucamina, apresenta-se, comercialmente, em frasco de 5ml, que contém 405mg do antimônio pentavalente (Sb^V - antimônio pentavalente) e cada ml contém 81 mg de Sb^V. Não havendo resposta satisfatória com o tratamento pelos antimoniais pentavalente, as drogas de segunda escolha são a Anfotericina B e a Pentamidina.

1.1 Uso na Leishmaniose Tegumentar (LTA)

a) Lesões Cutâneas: a dose recomendada é de 15mg Sb^V/Kg/dia para o adulto (máximo 3 ampolas por dia) durante 20 dias consecutivos. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido apenas uma vez. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha. Na forma difusa, as recidivas podem ser frequentes, sendo necessário encaminhar o paciente para serviços especializados.

b) Lesões Mucosas: em todas as formas de acometimento mucoso a dose recomendada é de 20mg/Sb^V/Kg/dia (máximo 3 ampolas por dia), durante 30 dias consecutivos. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido apenas uma vez. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha.

1.2. Uso na Leishmaniose Visceral

O esquema terapêutico recomendado é o antimoniato N-metil-glucamina na dose de 20 mg de Sbv Kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, com limite máximo de 3 ampolas/dia, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias consecutivos. Deve-se fazer acompanhamento clínico e laboratorial do caso (vide abaixo). Alguns pacientes são resistentes ao Glucantime e devem ser tratados com medicamentos de segunda escolha. Os casos moderados e graves de leishmaniose visceral devem ser internados e tratados em hospitais de referência. Os casos leves podem ser tratados ambulatorialmente.

1.3 INFORMAÇÕES ADICIONAIS SOBRE O USO DO ANTIMONIAL PENTAVALENTE (GLUCANTIME)

a) Modo de Aplicação: as aplicações devem ser por via parenteral, intramuscular ou endovenosa. Por via intramuscular podem apresentar o inconveniente da dor local devido ao volume da aplicação. Caso se opte pela via intramuscular, deve-se realizar a alternância dos locais de aplicação.

Por via endovenosa, não há necessidade de diluição. No entanto, a diluição para 20 ml utilizando-se soro fisiológico pode facilitar a aplicação lenta da medicação. A aplicação, com agulha fina, deve ter uma duração mínima de 5 minutos.

b) Contra-indicações: não deve ser administrado em gestantes e portadores de tuberculose pulmonar e malária. Nos casos de tuberculose pulmonar ou malária deve ser efetuado o tratamento destes primeiramente. Há restrições para o tratamento de portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e Doença de Chagas, havendo necessidade de avaliação e monitorização rigorosa para orientação da conduta terapêutica.

c) Efeitos Colaterais: podem ocorrer um ou mais efeitos colaterais, na seguinte ordem de frequência: artralgia, mialgia, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema, insuficiência renal aguda (IRA). Pode ainda ocorrer erupção de herpes zoster. Essas queixas são, geralmente, discretas ou moderadas e raramente exigem a suspensão do tratamento. No entanto, podem ocorrer alterações cardíacas e/ou renais que obriguem a interrupção do tratamento.

d) Monitoramento de toxicidade: acompanhamento eletrocardiográfico e avaliação da função renal, semanalmente, especialmente em pacientes acima de 50 anos. Os exames do perfil hepático (transaminases, fosfatase alcalina) e amilase também devem ser solicitados semanalmente.

O médico da unidade de saúde deve proceder à avaliação clínica do paciente diariamente, com especial atenção para o aparelho cardiovascular, antes da aplicação do medicamento. No caso de observar-se bradicardia, arritmias ou hipotensão arterial, o caso deve ser discutido com o médico do serviço de referência antes da aplicação do medicamento. Estas alterações geralmente contra-indicam a aplicação do Glucantime, devido ao risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca grave ou parada cardio-respiratória.

e) Observações: Algumas vezes, no início do tratamento, há uma exacerbação do quadro clínico, com aumento do infiltrado, eritema das lesões, aumento da secreção nasal e faríngea. Presume-se que isto decorra de uma resposta aos antígenos liberados com a morte do parasita (reação do tipo Jarich-Herxheimer). Em casos de lesões de laringe, pode ocorrer edema e insuficiência respiratória aguda. Por isso é aconselhável que a medicação seja administrada por equipe especializada, em ambiente hospitalar e com possibilidade de ser traqueostomizado com urgência.

f) Recomendações ao paciente: é necessária a abstinência de bebidas alcoólicas durante o período de tratamento, devido a alterações hepáticas. Também é recomendável o repouso relativo.

2 - Drogas de segunda linha

Quando existe resistência ou contra-indicação ao uso de Glucantime, pode ser necessário o uso de medicamentos de segunda linha. Estes medicamentos devem ser indicados pelos clínicos de referência ou por médicos dos serviços de referência.

2.1 Anfotericina B (Fungizon): é a droga de segunda escolha, empregada quando não se obtém resposta ao tratamento com antimonial pentavalente ou na impossibilidade de seu uso. É importante esclarecer que a medicação deve ser feita sob orientação e acompanhamento médico, com o paciente hospitalizado, em serviço de referência devido à sua toxicidade. A apresentação lipossomal da Anfotericina B, com menos efeitos colaterais, está disponível para o tratamento de casos selecionados de leishmaniose visceral grave.

2.2 - Pentamidina: é usada como medicamento alternativo nos casos que não respondem ou nos quais o paciente apresente contra-indicação aos antimoniais pentavalentes e à Anfotericina B convencional e lipossomal. No entanto, sua eficácia é bastante variável e pode causar efeitos colaterais graves.

2.3 - Azitromicina: não é um medicamento padronizado para o tratamento da leishmaniose.

Critérios de cura e acompanhamento pós-tratamento

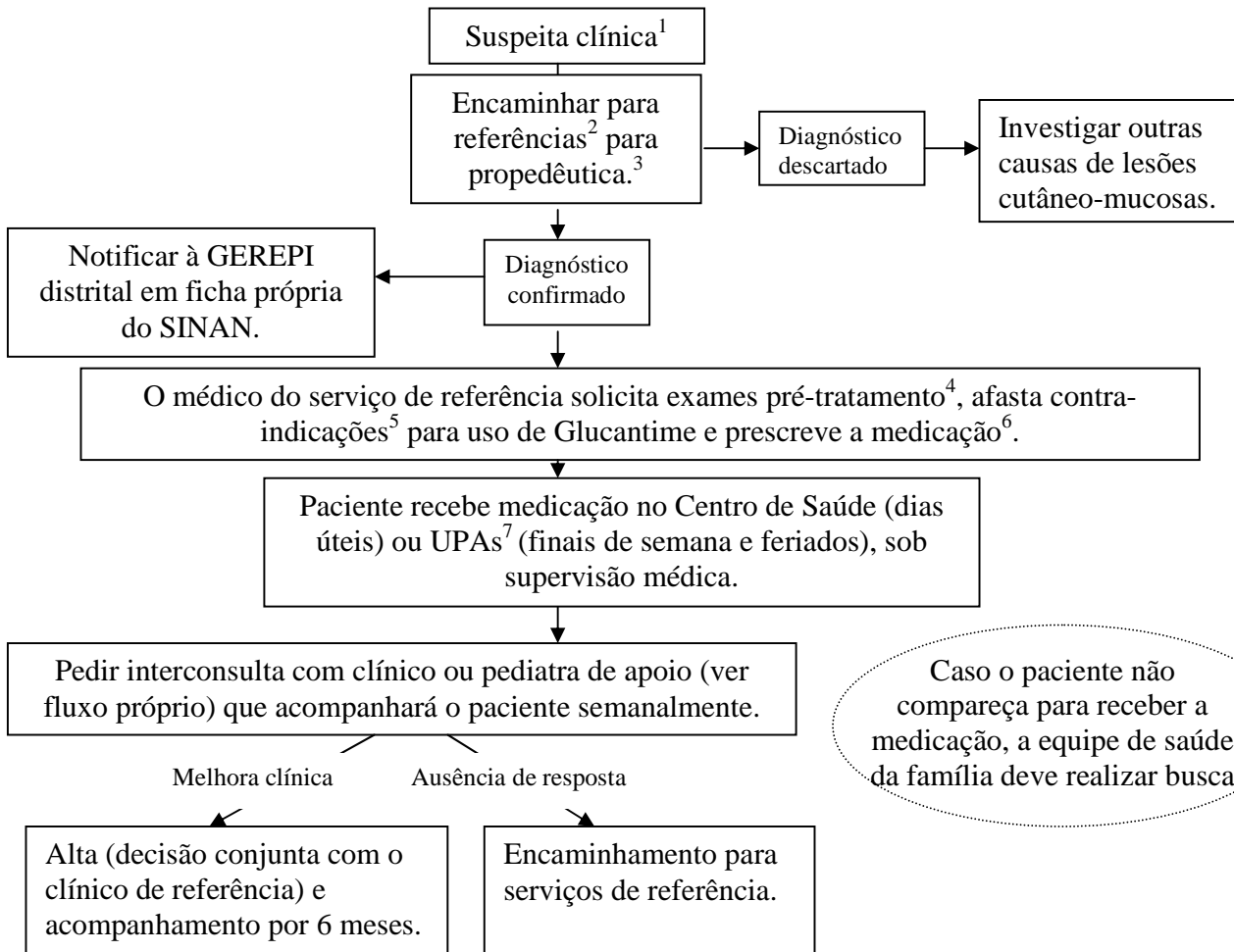
O critério de cura é clínico e recomenda-se que seja feito o acompanhamento mensal do paciente. Nos casos de forma cutânea, o critério de cura é definido pelo aspecto clínico das lesões que devem apresentar reepitelização das lesões ulceradas, regressão total da infiltração e eritema até 12 semanas após a conclusão do esquema terapêutico. Na forma mucosa, o critério de cura é clínico e definido pela regressão de todos os sinais e comprovado pelo exame otorrinolaringológico até 12 semanas após a

conclusão do esquema terapêutico. Na forma visceral, o critério de cura é a regressão de manifestações clínicas como hepatoesplenomegalia, remissão da febre e recuperação do peso e do estado geral do paciente.

Acompanhamento: o paciente deve retornar mensalmente à consulta durante três meses consecutivos após o término do esquema terapêutico para ser avaliada a cura. Os casos em que o tratamento foi irregular ou que haja suspeita de recidiva neste acompanhamento devem ser encaminhados para os serviços de referência.

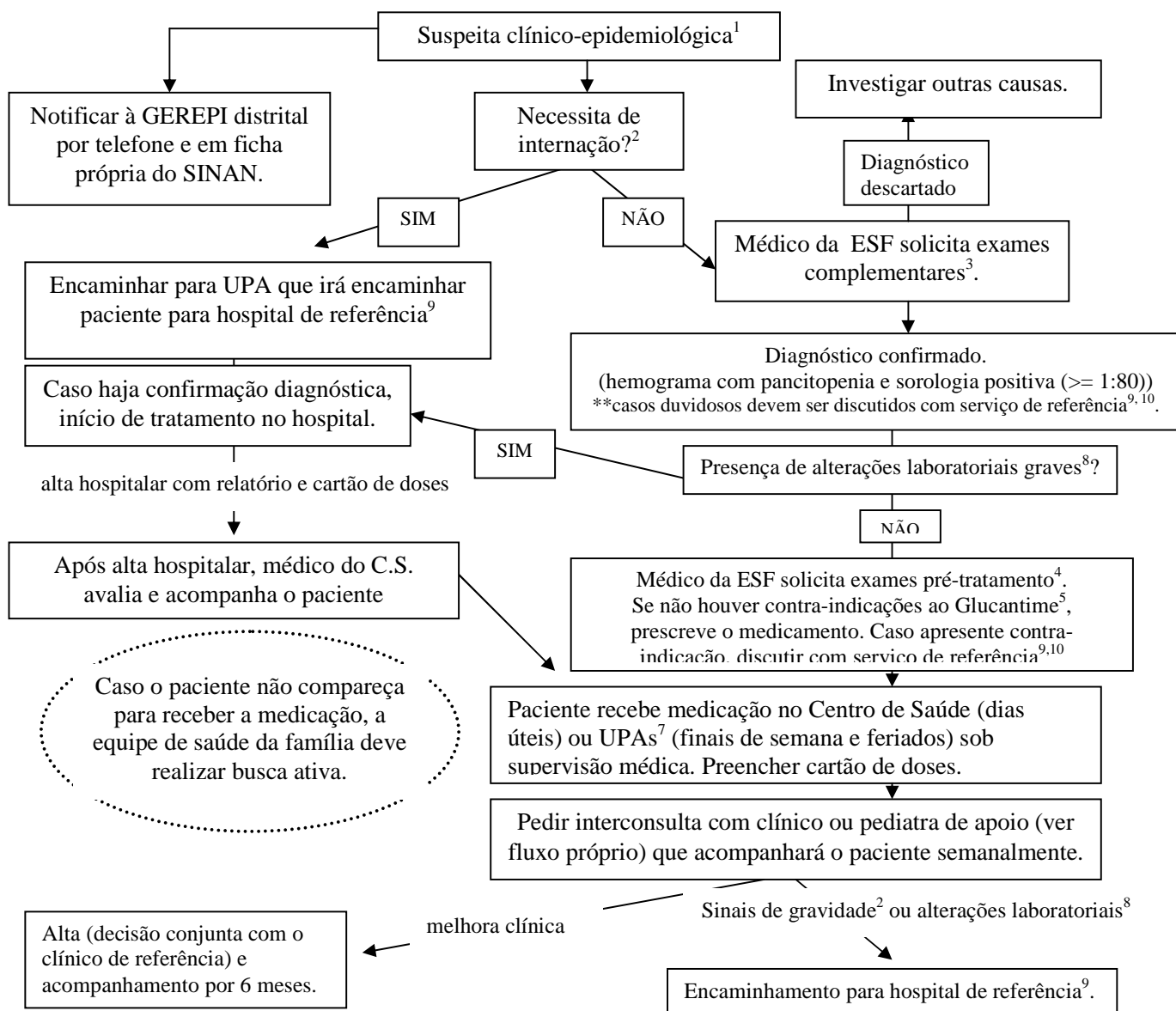
:

FLUXO DE ABORDAGEM DO PACIENTE COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR



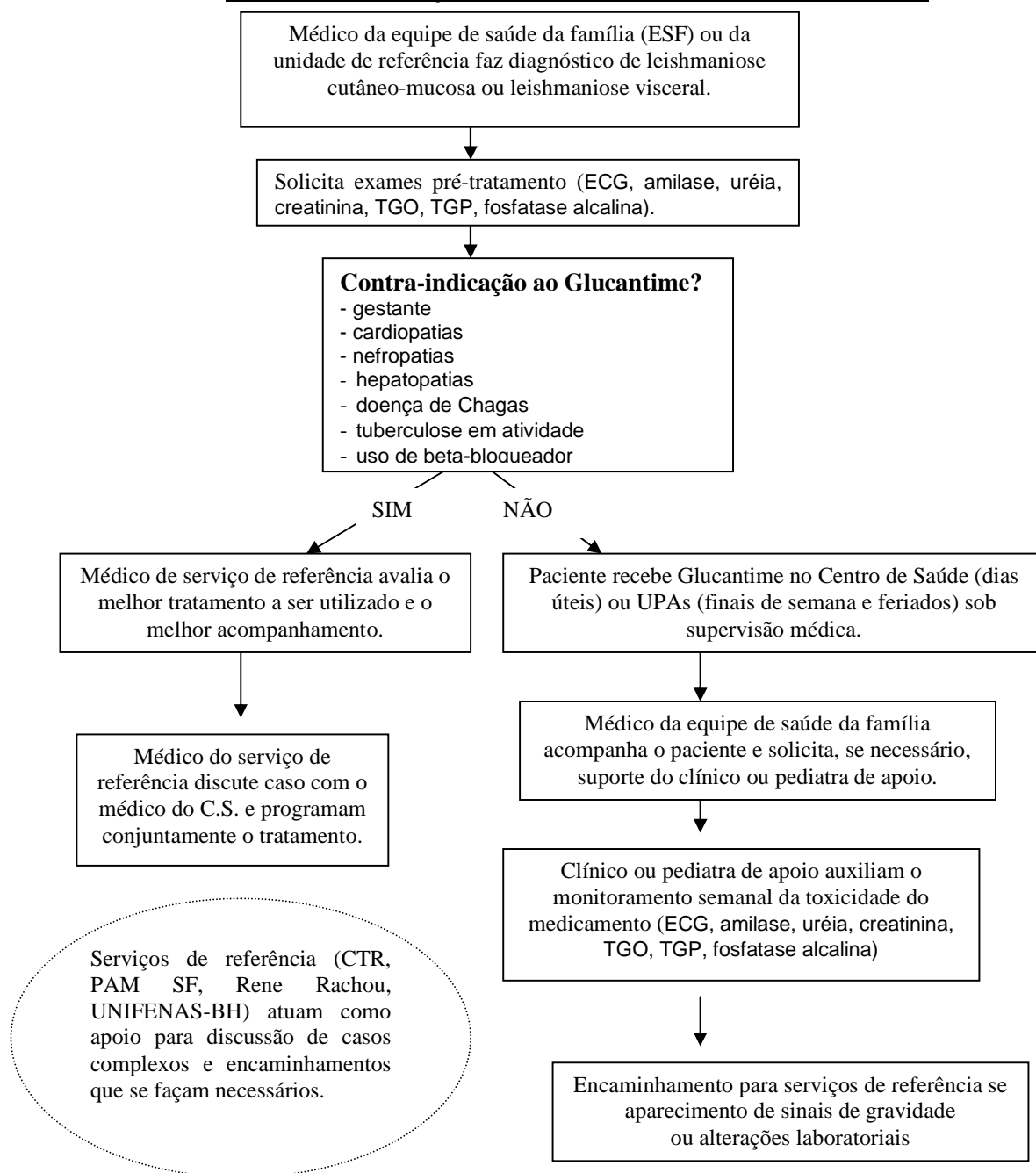
- 1- Lesão cutânea típica: lesão ulcerada única, com bordas elevadas, em moldura, geralmente, indolor.
Lesão mucosa típica: infiltração ou ulceração de mucosa nasal e/ou de orofaringe.
 - 2- CTR-DIP Orestes Diniz, UNIFENAS-BH ou Instituto René Rachou.
 - 3- Solicitar biópsia da lesão cutânea ou mucosa e reação de Montenegro.
 - 4- ECG, amilase, uréia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina.
 - 5- Gestantes, cardiopatas, nefropatas, hepatopatas, portadores de doença de Chagas e tuberculose em atividade. No caso de contra-indicações, solicitar avaliação do clínico de referência antes de iniciar tratamento (ver fluxo do clínico de referência).
 - 6- Tratamento:
 - Lesões cutâneas: 15mg Sb^V (antimônio pentavalente)/Kg/dia para o adulto (máximo 3 ampolas por dia) durante 20 dias consecutivos.
 - Lesões mucosas ou muco-cutâneas: 20mg/Sb^V/Kg/dia (máximo 3 ampolas por dia), durante 30 dias consecutivos
- O antimonial - N- metil gluçamina, apresenta-se, comercialmente, em frasco de 5ml, que contém 405mg do antimônio pentavalente (Sb^V) e cada ml contém 81 mg de Sb^V.
- 7 – O C.S. deverá encaminhar o paciente, nos finais de semana, às UPAs, acompanhado de relatório médico e cartão de doses do glucantime. Os casos deverão ser previamente comunicados à Gerência da UPA.
- Pacientes atendidos na Centro-Sul serão encaminhados para UPA-Oeste.

FLUXO DE ABORDAGEM DO PACIENTE COM LEISHMANIOSE VISCERAL

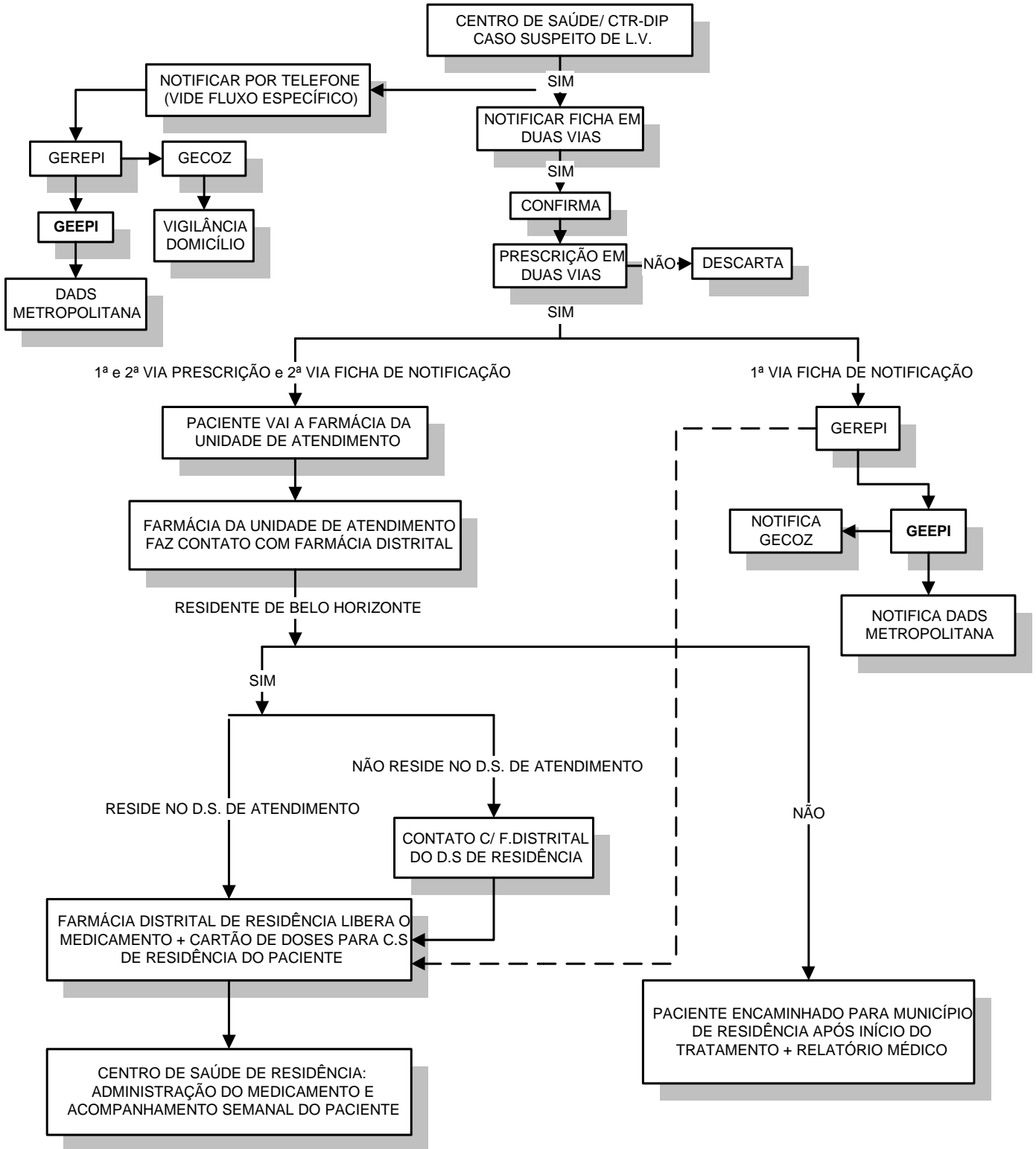


- 1- Febre baixa e persistente, emagrecimento, esplenomegalia.
- 2- Fenômenos hemorrágicos, icterícia, edema, toxemia, diarreia ou vômitos, desnutrição, comorbidades, febre há mais de 60 dias, recidiva de L.V., quadro infeccioso associado, idade menor que 1 ano e maior que 50 anos.
- 3- Solicitar hemograma com contagem de plaquetas, coagulograma (PTT e RNI), perfil hepático (proteínas totais e frações, TGO/TGP, fosfatase alcalina, bilirrubinas), e pesquisa de anticorpos anti-Leishmania. A pesquisa de Leishmania em aspirado de medula óssea pode ser realizada em casos duvidosos, em ambiente hospitalar.
- 4 - ECG, amilase, uréia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina.
- 5 - Gestantes, cardiopatas, nefropatas, hepatopatas, portadores de doença de Chagas, tuberculose em atividade, uso de betabloqueador. No caso de contra-indicações, solicitar avaliação do ambulatório de referência antes de iniciar tratamento.
- 6 - Tratamento: 20 mg de Sb^V (antimônio pentavalente)/Kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, com limite máximo de 3 ampolas/dia, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias consecutivos. O antimonial, apresenta-se, comercialmente, em frasco de 5ml, que contém 405mg do antimônio pentavalente (Sb^V) e cada ml contém 81 mg de Sb^V.
- 7 - A C.S. deverá encaminhar o paciente, nos finais de semana, às UPAs, acompanhado de relatório médico e cartão de doses do glucantime. Os casos deverão ser previamente comunicados à Gerência da UPA.
 - Pacientes atendidos na Centro-Sul serão encaminhados para UPA-Oeste;
- 8 - Leucócitos<1.000, Neutrófilos<500, Plaquetas<50.000, Creatinina>2,0, RNI>1,3, BT>2,0, TGP>150, albumina<2,5, alterações no ECG.
- 9 - Hospitais de Referência: Hospital Eduardo de Menezes, Hospital das Clínicas, Centro Geral de Pediatria.
- 10 - CTR-DIP Orestes Diniz, Ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, PAM Sagrada Família, UNIFENAS-BH.

FLUXO E ATRIBUIÇÕES DO CLÍNICO OU PEDIATRIA DE APOIO

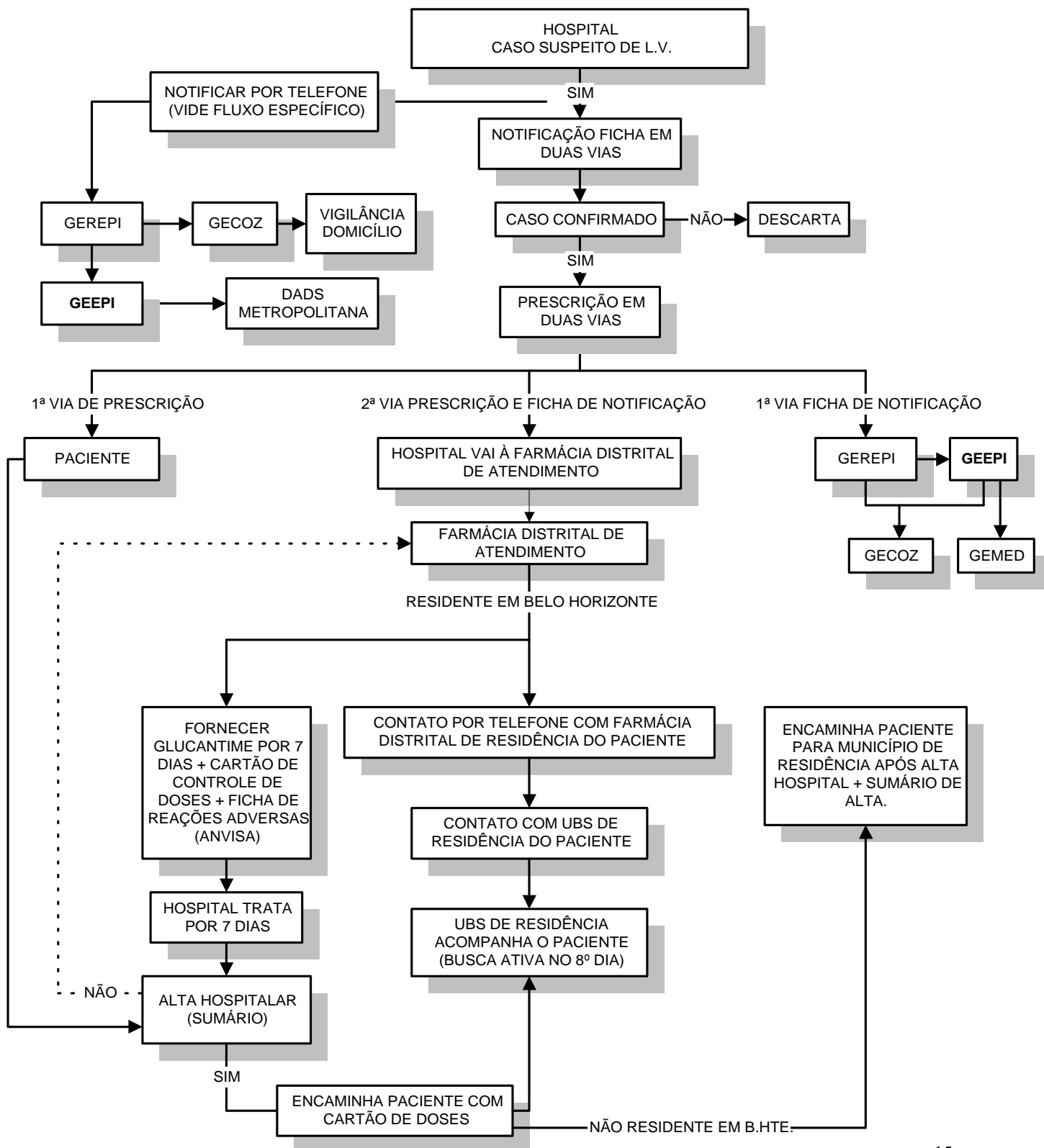


**FLUXOGRAMA PARA ACOMPANHAMENTO DE LEISHMANIOSE E LIBERAÇÃO DE GLUCANTIME
1. DIAGNÓSTICO NAS UBS**



- GLUCANTIME É DE USO EXCLUSIVO DE UNIDADES DE SAÚDE (C.S, PAM, HOSPITAL, UPA).
- FAZER O ACOMPANHAMENTO SEMANAL DO PACIENTE SEGUNDO PROTOCOLO ANEXO 1.
- EM CASO DE REAÇÕES ADVERSAS: NOTIFICAR GEREPI EM FORMULÁRIO EM ANEXO 2.
- ENCAMINHAR O PACIENTE PARA UPA DE REFERÊNCIA PARA ADMINISTRAÇÃO NOS FINAIS DE SEMANA.

**FLUXOGRAMA PARA ACOMPANHAMENTO DE LEISHMANIOSE E LIBERAÇÃO DE GLUCANTIME
3. DIAGNÓSTICO NO HOSPITAL**



OBS.: O GLUCANTIME PARA O HOSPITAL SERÁ LIBERADO INICIALMENTE PARA 10 DIAS ATÉ AJUSTE DO FLUXO

**FLUXOGRAMA PARA ALIBERAÇÃO DE GLUCANTIME
2. DIAGNÓSTICO NOS PAM'S**

