

UMA VISÃO ODONTOLÓGICA SOBRE A LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: REVISÃO DE LITERATURA

A Dental View on American Tegumentary Leishmaniosis: Literature Review



Autores:

Fernanda de Souza do Nascimento Diogo

Graduanda em odontologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Lorena Carvalho Machado

Graduanda em odontologia pela Universidade Federal Fluminense, Nova Friburgo, RJ, Brasil.

Jackeline Nogueira de Paula Barros

Mestre em Clínica Odontológica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil Staff do Hospital Municipal Salgado Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição na qual o trabalho foi realizado: Hospital Municipal Salgado Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço de correspondência:

Fernanda de Souza do Nascimento Diogo

Rua Camélias, 44, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Telefone: (21) 969225222

E-mail: fernandasouza10@gmail.com

RESUMO

A Leishmaniose é um grupo de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*. Dentre as Leishmanioses do novo mundo está a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), que podem se manifestar como lesões primárias na mucosa ou pele da região de cabeça e pescoço. Essas lesões podem afetar

a cavidade oral e/ou o paciente apresentar sinais e sintomas detectáveis pelo cirurgião-dentista. O objetivo deste trabalho é realizar um levantamento bibliográfico sobre LTA nas principais bases de dados, buscando relacioná-lo a esta área de atuação. Para isso, foram realizadas buscas nas bases de dados SciELO, Pubmed/MEDLINE e LILACS com os descritores “Leishmaniose Mucocutânea”, “Medicinal oral” e “Diagnóstico”, nas línguas inglesa e portuguesa, no período entre 2011 a 2021. Como resultado foram encontrados 379 artigos e, após considerar os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 20 artigos e 6 informes epidemiológicos. Logo, a LTA deve fazer parte do diagnóstico diferencial de lesões compreendidas nas áreas de atuação do cirurgião-dentista, possibilitando um diagnóstico precoce e encaminhamento para adequado tratamento médico. Além disso, esse conhecimento é necessário para que políticas públicas de prevenção e educação sejam mais eficazes, visando a diminuição da prevalência dessa patologia e aumento da qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Leishmaniose Mucocutânea. Medicinal oral. Diagnóstico.

ABSTRACT

Leishmaniasis is a group of diseases caused by protozoa of the genus *Leishmania*. Among the Leishmaniasis of the new world is American Tegumentary Leishmaniasis (ATL), which can manifest as primary lesions in the mucosa or skin of the head and neck region. These lesions can affect the oral cavity and / or the patient has signs and symptoms detectable by the dentist. The objective of this work is to carry out a bibliographic survey on ATL in the main databases, seeking to relate it to this area of activity. For this purpose, searches were carried out in the SciELO, Pubmed / MEDLINE and LILACS databases with the descriptors “Leishmaniasis Mucocutânea”, “Oral Medicinal” and “Diagnostic”, in the English and Portuguese languages, in the period between 2011 and 2021. As a result, 379 articles were found and, after considering the inclusion and exclusion criteria, 26 articles were selected. Therefore, ATL should be part of the differential diagnosis of lesions in the areas in which the dentist operates, enabling an early diagnosis and referral to appropriate medical treatment. In addition, this knowledge is necessary for public policies on prevention and education to be more effective, aiming at decreasing the prevalence of this pathology and increasing the patient's quality of life.

Keywords: Mucocutaneous Leishmaniasis. Oral medicinal. Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é um grupo de doenças causadas por várias espécies de protozoários da família Trypanosomatidae, da ordem Kinetoplastida do gênero *Leishmania* (MURBACK et al., 2011). Comum de áreas tropicais e subtropicais, essa doença é conhecida por causar manifestações clínicas multifacetadas que variam desde infecções assintomáticas até formas cutâneas, mucocutâneas e viscerais (PACE, 2014).

Atualmente, sabe-se que a transmissão ocorre quando uma fêmea de flebotomíneo (componente de uma subfamília de insetos da família Psychodidae) infectada com a *Leishmania* spp., pica um hospedeiro em potencial. Essa infecção pode apresentar manifestações clínicas diversas, dependendo do tipo de espécie do parasita e da constituição genética e imunológica do hospedeiro (MURBACK et al., 2011).

Apesar de bem documentada, a leishmaniose continua a ser um dos principais problemas de saúde pública em 4 regiões eco-epidemiológicas do mundo (Américas, Leste da África, Norte da África, Oeste da Ásia e Sudeste da Ásia) e endêmica em 97 países (WHO, 2020b). Simbolizada como uma doença zoonótica-negligenciada, esta caracteriza-se por afetar principalmente as populações pobres marginalizadas em locais com poucos recursos, pela transmissão natural entre animais vertebrados e humanos (WHO, 2020a) e por maior prevalência em indivíduos do gênero masculino, com idade igual ou superior a 15 anos de idade (WHO, 2020b).

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é causada por espécies de *Leishmania* presente nas Américas com características clínicas que se manifestam como lesões primárias na mucosa ou pele da região de cabeça e pescoço, podendo afetar a cavidade oral e/ou o paciente apresentar sinais e sintomas detectáveis pelo cirurgião dentista como disfagia, disfonia e dispneia, tornando este profissional um grande colaborador para o diagnóstico precoce de leishmaniose (MIGNOGNA et al., 2014).

Além disso, a doença tem potencial de se evidenciar como uma série de achados e mimetizar outras doenças infecciosas e malignas (HANDLER et al., 2015b). Dessa forma, o grande desafio acerca dessa doença corresponde a complexidade do diagnóstico e métodos de reeducar profissionais da saúde e população sobre prevenção.

Sendo assim, o objetivo desse trabalho é produzir uma revisão de literatura sobre a relação da Leishmaniose com a odontologia, com foco nas Américas, a fim de elucidar os tipos que envolvem as áreas de atuação do cirurgião-dentista

e principalmente, métodos diagnósticos, possibilitando uma ação mais eficaz de manejo desse paciente, além de colaborar com políticas públicas que facilitem o processo de prevenção e educação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico a partir de buscas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed/MEDLINE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) com os descritores “Leishmaniose Mucocutânea” (Leishmaniasis, Mucocutaneous), “Medicinal oral” (oral medicine) e “Diagnóstico” (Diagnosis). Os critérios de inclusão aplicados foram: artigos dos últimos 10 anos (2011-2021), nas línguas portuguesa e inglesa que tenham ênfase em relacionar a leishmaniose com o envolvimento facial, de mucosa oral, formas de diagnóstico e métodos de prevenção. Além disso, foram estabelecidos como critérios de exclusão: artigos que não estivessem dentro do limite de tempo, que não tivessem o foco nas áreas de atuação da odontologia e artigos de baixa relevância científica (relato de caso com pequeno número amostral), conforme a figura 1.

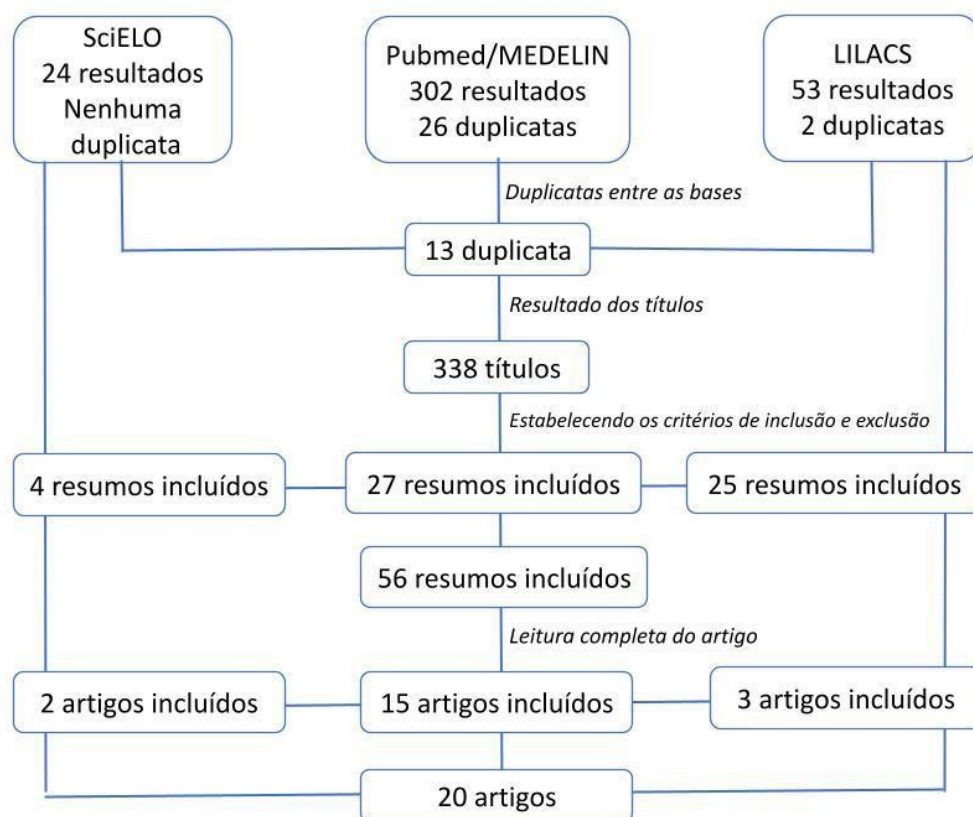


Figura 1: Fluxograma dos artigos selecionados

RESULTADOS

Foram encontrados 379 artigos, inicialmente selecionados pelos títulos, refinados pelos resumos e depois lidos integralmente. Após considerar a remoção de duplicatas, os critérios de inclusão e exclusão e variantes necessárias, restaram 20 artigos para análise e 6 informes epidemiológicos, conforme figura 1.

REVISÃO DE LITERATURA

Características gerais

A LTA é uma doença infecciosa parasitária causada por protozoários flagelados do gênero *Leishmania* e transmitida na América pela picada de insetos flebotomíneos, que compõem uma subfamília de insetos da família Psychodidae e do gênero *Lutzomyia*. (GIL et al., 2011; DA COSTA et al., 2014; MARTINS et al., 2014). Esta doença é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma das 6 principais doenças infecciosas negligenciadas, com alta incidência e grande potencial para implicações destrutivas, desfigurantes e incapacitantes (CINCURÁ et al., 2017). Pode ser classificada em Leishmaniose Cutânea (LC), que se apresenta como lesões cutâneas ulcerativas e Leishmaniose Mucocutânea (LCM), que se apresenta como inflamação destrutiva da mucosa que afeta as cavidades orofaríngeas (BALLART et al., 2021).

Ciclo de Vida

Os protozoários do gênero *Leishmania* tem um ciclo de vida heterógeno (necessitam de mais de um hospedeiro para realizar seu ciclo) que consistem em 2 estágios: um flagelado ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, e outro aflagelado ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017; MIGNOGNA et al., 2014).

Durante o repasto sanguíneo, a fêmea do flebotomíneo infectada injeta o promastigota no local da picada em um hospedeiro. Os promastigotas introduzidos são fagocitados por macrófagos e outros tipos de células fagocíticas mononucleares. Neste momento, este se transforma em amastigotas, multiplicando-se por divisão simples dentro do macrófago e prossegue para infectar outros fagócitos mononucleares fagocíticos. Nesta fase

a infecção se torna sintomática (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014).

Para que o flebotomíneo fêmea possa se infectar, durante o seu repasto sanguíneo, macrófagos parasitados são ingeridos e no seu estômago, se rompem, liberando a amastigota. Neste momento, há a transformação dos amastigotas em promastigotas, que se dividem por divisão binária. E caso esse processo ocorra no intestino posterior do mosquito, é caracterizado o subgênero *Viannia*, mas se ocorrer no intestino médio, é caracterizado o subgênero *Leishmania*. Por fim, ocorre a migração para o probóscide (órgão nasal dos insetos dípteros), reiniciando o ciclo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014).

Deste modo, a interação reservatório-parasito é considerada um sistema complexo, tendo em vista que é multifatorial, imprevisível e dinâmico. Várias espécies de animais silvestres, sinantrópicos (espécies que se adaptaram a viver junto com o ser humano, a despeito de nossa vontade) foram registrados como hospedeiros e apontados como possíveis reservatórios naturais. Além disso, são numerosos os registros de infecção em animais domésticos, entretanto, não há evidências científicas que comprovem o papel destes animais como reservatórios das espécies de leishmanias, sendo considerados hospedeiros acidentais da doença. O que é observado é que a LT nesses animais pode apresentar-se como uma doença crônica com manifestações semelhantes às da doença humana, sendo mais comum, em regiões de mucosas das vias aero-digestivas superiores (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

Epidemiologia

A epidemiologia da Leishmaniose mudou nos últimos anos, havendo um aumento alarmante da sua incidência (GOMES et al., 2014). A LTA era considerada somente uma zoonose de animais selvagens, sendo transmitidas aos humanos ao entrarem em contato com a floresta para diversos fins (MARTINS et al., 2014), porém mais recente entre os fatores causais da expansão da exposição ao flebotomíneo foi associada a distúrbios ecológicos como desmatamento e urbanização descontrolada (GOMES et al., 2014; GARCÍA BUSTOS et al., 2016).

Os perfis epidemiológicos são classificados em: a) Silvestre- vegetação primária (zoonose de animais silvestres); b) Ocupacional ou lazer- associada à exploração e desmatamento de áreas para chegada de estrada, extração de madeira, atividade agropecuária, ecoturismo e c) Rural ou periurbana- em que

houve adaptação do vetor no peridomicílio (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017; GOTO e LINDOSO, 2012;)

De 2001 a 2019, 1.028.054 casos de LC e LM foram notificados a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) por 17 países endêmicos (Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname e Venezuela) com média de 54.108 casos por ano. O país com mais casos notificados em 2019 foi o Brasil, seguido de Colômbia, Peru, Nicarágua e Bolívia, que representam 77% dos casos na América. A taxa de incidência na região foi de 18,78 casos por 100.000 habitantes, onde 70% dos casos afetados foram homens. Do total de casos, 4,3% foram da forma mucocutânea/mucosa. (OPAS, 2020).

Classificadas como leishmaniose no Novo Mundo (HANDLER et al., 2015b), a LTA, nas Américas, é atualmente reconhecida por estar relacionada à 12 espécies dermatrópicas de *Leishmania*, que acometem apenas os humanos e, oito espécies descritas somente em animais. (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

Características clínicas

Classicamente, a LTA manifesta-se sob duas formas: leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa, podendo apresentar diferentes manifestações clínicas. (GOTO e LINDOSO, 2012; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

- Leishmaniose Cutânea

A forma cutânea inicia com o desenvolvimento de uma mácula, depois da picada infectante, evoluindo para um pápula que aumentará progressivamente produzindo, no geral, uma úlcera (GOTO e LINDOSO, 2012; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

Na maioria das vezes se localizam em área de pele exposta, podendo apresentar-se como nódulos, lesões verrucosas ou placas. São causadas pelas espécies *Leishmania mexicana*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania venezuelensis* e *Leishmania pifanoi* (MONROY-OSTRIA et al., 2014), com característica de possuir um período de incubação de várias semanas (ARONSON et al., 2016). Tais lesões, em sua maioria, têm progressões para a cura espontânea, com cicatrizes atróficas, áreas de hipo ou hiperpigmentadas

e através fibrosas (GOTO e LINDOSO, 2012; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

Dentre os tipos de manifestações clínicas, estas podem ser divididas em: localizada, disseminada, recidiva cútis, difusa (GOTO e LINDOSO, 2012; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

A forma localizada é a mais prevalente, com um tipo comum de lesão ulcerada, indolor, rosada e redonda, com bordas bem delimitadas e em relevo, apresentando uma base endurecida e um fundo limpo, podendo ocorrer o aparecimento de uma crosta central que eventualmente, sangra (GOTO e LINDOSO, 2012). Apresenta tendência a resolução espontânea e boa resposta ao tratamento, podendo ser única ou múltipla (10-20 lesões) em um mesmo segmento corporal (GOTO e LINDOSO, 2012; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

Em contrapartida, a disseminada é incomum, observado em até 2% dos casos, caracterizada por múltiplas lesões papulares (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017), nodulares ou tubérculos com infiltração cutânea, sem ulceração (GOTO e LINDOSO, 2012) com aparência acneiforme que acometem vários segmentos corporais, envolvendo com frequência face e tronco. O fenômeno da disseminação ocorre posteriormente ao desenvolvimento das lesões primárias, caracterizada como localizada e por disseminação via hemática ou via linfática, gerando lesões a distância do local da picada. Outro aspecto destacado, é o acometimento mucoso concomitante, além de manifestações sistêmicas como febre, mal-estar, dores musculares, emagrecimento, anorexia, entre outros. (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

A recidiva cútis, como já diz o nome, é a lesão recidivante, em que houve ativação da lesão nas bordas, após cicatrização, mantendo o fundo desta lesão com aspecto cicatricial. (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017; GOTO e LINDOSO, 2012).

Por fim, a difusa é uma forma clínica rara e grave, comum em pacientes que possuem deficiência específica na resposta imune celular a antígenos da Leishmania. Inicia com histórico de lesão única que não responde ao tratamento, evoluindo para uma formação de placas e múltiplas nodulações não ulceradas recobrendo grandes extensões cutâneas (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

- Leishmaniose Mucosa

A leishmaniose mucocutânea geralmente ocorre após uma lesão cutânea inicial, devido a uma provável disseminação hematogênica do foco primário, mas também pode ocorrer de forma concomitante (BALLART et al., 2021; DA COSTA et al., 2014). É causada pelo gênero *Leishmania*, do subgênero *Viannia*, sendo as espécies *braziliensis*, seguido por *panamensis* e *guyanensis*, as mais associadas (MUVDI-ARENAS e OVALLE-BRACHO, 2019). Clinicamente, a LM expressa-se por lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

A LMC é definida como ulceração das mucosas do nariz, cavidade oral, laringe e/ou faringe que pode causar destruição dos tecidos moles das regiões nasal e oral (CINCURÁ et al., 2017). Os sinais e sintomas clínicos sugestivos da doença são rinorreia, prurido, obstrução nasal, epistaxe úlcera e perfuração ou destruição do septo nasal, disfagia disфонia e infiltração mucosa (MUVDI-ARENAS e OVALLE-BRACHO, 2019). A principal mucosa afetada é a mucosa nasal, seguida da faríngea, laríngea e oral (CINCURÁ et al., 2017).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da LMC inclui doenças infecciosas, como: paracoccidiodomicose, histoplasmose, hanseníase, tuberculose, sífilis, blastomicose, sarcoidose, boubá terciária, rinosporidiose e rinoscleroma, além de doenças não infecciosas, como: pênfigo vulgar, penfigóide das membranas mucosas, gengivite plasmocitária, anemia, leucemia, carcinoma de células escamosas, auto-imunidade ANCA (Anticorpo Anti-Citoplasma de Neutrófilos), granulomatose com poliangite, sarcoidose, uso intranasal de cocaína (ARONSON et al., 2016; MIGNOGNA et al., 2014).

Além disso, o estado imunológico do paciente influencia na morfologia das lesões. Desta forma, indivíduos co-infectados com HIV ou transplantados têm a probabilidade de desenvolver lesões atípicas, que aumenta conforme a imunossupressão seja mais grave (ARONSON et al., 2016; MIGNOGNA et al., 2014). Por isso, nos casos de leishmaniose cutânea nestes pacientes tem-se diversos diagnósticos diferenciais: infecções cutâneas fúngicas e micobacterianas, actinomicose cutânea / nocardiose, boubá, câncer de pele, pioderma gangrenoso, sarcoidose, úlceras de estase venosa, miíase cutânea, picadas de aranha, úlceras tropicais, prurigo nodular, líquen simples crônico, erupções medicamentosas fixas, vasculite, abscessos bacterianos na pele, picadas de artrópodes infectados e impetigo (ARONSON et al., 2016).

DIAGNÓSTICO

Ainda não existe um teste diagnóstico padrão ouro e, por isso, o diagnóstico de LTA é uma tarefa difícil sendo necessário a combinação de mais de um teste. (GOMES et al., 2014). Ele envolve uma combinação de critérios clínico-epidemiológicos e testes laboratoriais, para que haja diagnóstico diferencial com outras dermatoses, se identifique a espécie de *Leishmania* e para confirmar o diagnóstico antes da administração de medicamentos, pois estes provocam diversos efeitos colaterais. (MARTINS et al., 2014). Além disso, a utilização de métodos de diagnóstico laboratorial visa não somente à confirmação dos achados clínicos, mas pode fornecer importantes informações epidemiológicas, como a identificação da espécie de *Leishmania* circulante, para orientar quanto às medidas a serem adotadas para o controle do agravo (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017).

O primeiro passo na suspeita diagnóstica de LTA é a obtenção de dados epidemiológicos como histórico de viagens em áreas de floresta ou em áreas endêmicas, além da atividade laboral e local de residência. Porém, na ausência dessas evidências e apresentações clínicas, a suspeita desta patologia não deverá ser descartada. Em seguida é realizado o exame clínico, que apesar de não fornecer diagnóstico definitivo, pode ajudar na solicitação de testes laboratoriais, definição do tipo de Leishmaniose e sua severidade. E logo depois, a solicitação de testes laboratoriais, os quais estão incluídos os testes imunológicos (Teste Cutâneo de Montenegro), testes sorológicos (IFA, ELISA e Western Blot), testes parasitológicos (Teste direto, Exame histopatológico e cultura) e Biologia molecular (PCR) (GOMES et al, 2014).

Métodos diagnóstico

a) Exame imunológico

O teste cutâneo de Montenegro (TCM) detecta a exposição prévia à leishmaniose e consiste numa reação de hipersensibilidade do tipo IV (tardia) simulando uma reação granulomatosa (Martins et al., 2014). Neste teste é feita a injeção intradérmica de uma preparação antigênica de promastigotas e tendendo a apresentar resultados positivos dentro de 3 meses da exposição. O resultado é positivo quando há aparecimento de uma pápula endurecida, igual ou maior que 5 mm após 48 horas da injeção na parte anterior do braço. É um exame de alta sensibilidade e baixa especificidade (GOMES et al., 2014).

O TCM utilizado com frequência em triagem inicial e diagnóstico de LTA e seu resultado positivo é atribuído a Leishmaniose prévia ou exposição

assintomática ao parasita (PINHEIRO et al., 2020). Além disso, também é utilizado para avaliação da prevalência da doença em estudos epidemiológicos (MARTINS et al., 2014).

b) Exame sorológico

Existem diversos testes sorológicos disponíveis para o diagnóstico de Leishmaniose, dentre eles o teste de ELISA. Esse tipo de teste é considerado de uso limitado para o diagnóstico de LTA segundo alguns autores (GOMES et al., 2014). Porém esse teste pode ser uma alternativa complementar para o diagnóstico devido baixo custo, rapidez, alta sensibilidade e possibilidade de grande número de processamentos de amostras (GIL et al., 2011). Apesar disso, é um teste com baixa especificidade, pois apresenta reação cruzada como, por exemplo, doença de Chagas, paracoccidiodomicose, pênfigo foliáceo e micoses profundas, produzindo resultados falso negativos. (GOMES et al., 2014).

A sorologia pode ser útil quando o exame PCR não está disponível, quando é difícil demonstrar a presença de parasitas em esfregaços, baixa sensibilidade da cultura (GIL et al., 2011), quando os dados clínicos e/ou a histopatologia forem incertos e quando outras doenças fazem parte do diagnóstico diferencial (MIGNOGNA et al., 2014). Além disso é amplamente usado estudos epidemiológicos e recomendados no monitoramento de cura (GOMES et al., 2014)

c) Exames parasitológicos

Nos testes parasitológicos, como o direto, a histopatologia e a cultura, há identificação direta dos parasitas. Eles são úteis para o diagnóstico de Leishmaniose devido sua alta especificidade, porém sua baixa sensibilidade costuma trazer limitações (PINHEIRO et al., 2020)

No exame direto é realizada a coleta de matérias por diversas técnicas como raspagem com bisturi, aspiração com agulha e lavagem da mucosa oral e nasal. A lesão deve ser limpa e com aparência ativa, e durante a remoção de material deve-se evitar sangramento. Em seguida, o material é colocado em lâmina para coloração de Giemsa e observação em microscópio. (ARONSON et al., 2016).

Já no exame histopatológico os achados clássicos são infiltrados de células plasmáticas e formação de granuloma, que representam sinais imunológicos, além da identificação do parasita (PINHEIRO et al., 2020). Também pode ocorrer hiperplasia pseudoepiteliomatosa levando ao diagnóstico diferencial com o carcinoma de células escamosas (GOMES et al., 2014). A visualização do parasita na forma de amastigotas é difícil principalmente nas lesões

crônicas, e rara na leishmaniose mucosa, o que justifica sua baixa especificidade (GOMES et al., 2014).

O teste de cultura in vitro pode ser realizado por meio de aspiração na borda da lesão para ser semeado em material em fase sólida, meio de cultura chamado Neal, Novy, Nicolle (NNN) ou em meio líquido como o de Schneider (GOMES et al., 2014). O isolamento do parasita por esse método fornece material para testes adicionais e confirmação parasitológica do diagnóstico, mas apesar de fornecer um diagnóstico definitivo, não é um método altamente sensível (ARONSON et al., 2016).

d) Biologia Molecular

A Análise da Reação em Cadeia da Polimerase é um teste molecular que pode ser usado para detecção e caracterização de espécies de *Leishmania* (GOMES et al., 2014). Nele é feita amplificação do DNA onde pequenas quantidades de DNA ou RNA são replicadas por enzimas, simulando a replicação fisiológica (GOMES et al., 2014). Esse processo justifica a alta sensibilidade e especificidade do teste (ARONSON et al., 2016)

Vários tipos de amostras podem ser usadas para extração do material genético como: biópsia incisional fresca, congeladas ou embebidas em parafina, amostras obtidas de escarificação da lesão, impressão da lesão em papel filtro, entre outros (GOMES et al., 2014). Além disso, essa abordagem não depende de organismos viáveis (ARONSON et al., 2016).

DISCUSSÃO

De acordo com a OMS, a leishmaniose é a segunda mais mortal infecção tropical parasitária no mundo, após a malária (WHO, 2012). Com mais de 200 países relacionados com essa doença, sendo 97 deles endêmicos, as Américas estão entre os países com as mais altas cargas de leishmaniose (WHO, 2020b).

Caracterizada como uma doença negligenciada, a leishmaniose apresenta alguns fatores para sua disseminação. Pace (2014) afirma que um dos maiores fatores para o descontrole é a subnotificação ocasionada por uma falha de vigilância epidemiológica. O que é corroborado pela OMS (2012) ao observar a carga desse problema sobre as políticas públicas dos países associados, a falta de disponibilidade a cuidados médicos e a métodos diagnósticos errados. Buscando resolver essa subnotificação, a OMS realizou um novo relatório em 2018 em que foram adicionados 5 indicadores (idade, gênero, carga da leishmaniose dérmica pós-calazar, taxa de letalidade da leishmaniose visceral

e coinfeção com HIV) na busca de atualizar essa ferramenta, com objetivo de: coletar informações para aumentar a conscientização sobre o fardo global e monitorar o progresso (WHO, 2020b).

Recentemente, a OPAS em 2019 publicou um informe apresentando uma análise detalhada dos dados sobre as leishmanioses nas Américas e ao comparar os resultados dos relatórios sobre dados epidemiológicos realizados em 2018 e 2019, observaram uma diminuição de 9% dos casos, na sua maioria acometendo o gênero masculino, exceto em 8 países, em que houve um aumento de mais de 35% de mulheres acometidas. Além disso, houve aumento de 7% em menores de 10 anos, o que pode indicar uma possível mudança de perfil epidemiológico (OPAS, 2020).

Fatores locais também estão relacionados, como condições socioeconômicas, desnutrição, mobilidade populacional, mudanças e alterações climáticas, possibilitando a sua manutenção (GOTO e LINDOSO, 2012; HANDLER et al, 2015b; OMS, 2020a).

Para a OMS (2020a), a pobreza está muito relacionada às más condições de habitação, saneamento básico, aumentando os locais de reprodução do vetor, bem como o seu acesso aos seres humanos. Estes indivíduos, com provável dieta pobre em vitaminas e proteínas, possuem um risco aumentado para esta doença devido seu grau de desnutrição e imunidade baixa (WHO, 2020a).

Já estudos de Goto e Lindoso (2012), mostraram que a presença de viajantes em áreas endêmicas, abre portas para disseminação, uma vez que são expostos a locais que possam ser habitats dos vetores. Estes podem se contaminar com maior facilidade, aumentando a complexidade de uma doença multifacetada, já que o país além de lidar com as questões locais, precisaria controlar e informar imigrantes sobre os perigos. Ademais, Boggild (2019) afirma que, a contaminação em áreas endêmicas, também podem ser adquiridas em viagens de curta duração, desafiando uma noção comum que a LTA fosse somente uma doença de viagens prolongadas.

Handler et al. (2015b), por sua vez, observaram outros agentes como, a invasão de áreas florestais geradas por desmatamento generalizado, a rápida urbanização e as alterações climáticas. Segundo a OMS (2020a), tais mudanças atuam em várias frentes, no qual é possível notar a interferência no vetor, no hospedeiro, nos reservatórios, sua distribuição, sobrevivência, quantidade populacional, modificando o ciclo e a forma como eles se relacionam, ou seja, afetando toda etiologia da doença.



Desta forma, é necessário o monitoramento tanto em países endêmicos, facilitando o planejamento de políticas públicas, quanto em países não endêmicos, porque ao coletar os dados, seja ele local ou importado, é possível gerenciar e relatar tais informações, a fim de buscar novos focos e potenciais surtos de leishmaniose (BOGGILD, 2019; WHO, 2020a).

O erro diagnóstico tem também sua importância sobre a verdadeira carga da leishmaniose no mundo. Devido a LTA ter uma apresentação clínica variada e capacidade de, nesse aspecto, mimetizar diferentes doenças, é necessário o uso de testes diagnósticos para a confirmação da patologia. A confirmação diagnóstica pela identificação de espécies, é de grande importância para a escolha terapêutica e estudos epidemiológicos (MONROY-OSTRIA et al., 2014). Como ainda não existe um teste “padrão ouro”, é preconizado o uso combinado de testes como, por exemplo: histopatologia, para verificar a presença de parasitas ou estado do tecido parasitado, cultura in vitro para o isolamento do parasita, e PCR para a identificação da espécie.

Existem desafios no uso de alguns desses métodos que dificultam o diagnóstico (ARONSON et al., 2016). Pinheiro et al. (2020), questionam o método histopatológico, uma vez que afirmam ser histologicamente difícil a detecção de parasitas nas seções de tecido em casos que estão em número inferior, principalmente nos casos de LM, cuja carga de parasitas é menor, podendo ser confundidos com achados citopatológicos com inflamações crônicas inespecíficas e/ou reações granulomatosas. Gomes et al. (2014), contudo, declaram que mesmo com todas essas dificuldades, a histopatologia é uma ferramenta diária para o diagnóstico de LTA.

O isolamento do parasita por meio de cultura, por sua vez, é uma outra alternativa muito utilizada, já que fornece a confirmação parasitológica e pode ser usado para testes adicionais, como PCR. Segundo Aronson et al. (2016), não é um método diagnóstico altamente sensível, pois a cultura pode levar semanas para se tornar positiva e, além disso, muitas amostras podem conter organismos inviáveis ou serem contaminadas durante a coleta ou transporte. Apesar disso, Gomes et al. (2014) aponta que as novas técnicas de microcultura têm maior acurácia, menor período de incubação para se chegar ao resultado e menos gastos em relação aos métodos tradicionais, o que pode tornar a cultura um método mais eficiente e confiável para o diagnóstico da Leishmaniose.

Na busca de contrapor os métodos anteriores, Veland et al. (2011) sustenta que a PCR seja uma saída para testes invasivos que causam desconforto ao paciente, alta exigência técnica, riscos como sangramento, infecções e especialmente difíceis de se executar na população pediátrica. Além disso,

afirma que com a sua alta sensibilidade, é o que mais se aproxima do padrão-ouro por ser um método menos invasivo, simples e extremamente confiável.

No entanto, alguns autores como Pinheiro et al (2020), afirmam que a PCR tem limitações principalmente em casos crônicos de LTA, LM e em quase todas as infecções não tratadas causadas por *L. braziliensis* devido à concomitância de uma forte resposta imune celular, o que causa diminuição do número de parasitas, e reação granulomatosa. Neste estudo o Teste Cutâneo de Montenegro foi consideravelmente mais sensível em pacientes PCR-negativos. Deste modo, concluem que é recomendada a realização de PCR não invasiva para o diagnóstico de LTA em regiões com estrutura adequada e em segundo lugar, em pacientes PCR-negativos com apresentações epidemiológicas e clínicas sugestivas, os testes que detectam respostas celulares imunológicas associadas ou não associadas à histopatologia são úteis para reduzir a taxa de testes falso-negativos.

Para solucionar o dilema entre esses métodos diagnósticos, Castillo-Rodríguez et al (2019) realizou um estudo em que analisou o custo-efetividade do diagnóstico entre o PCR e os testes parasitológicos na Colômbia. Como resultado, obteve que nos cenários de suspeita baixo, médio e alto, o PCR foi a melhor escolha. A sua justificativa se baseia em custo e especificidade. Se o paciente obtém um falso-positivo além de ser exposto a um medicamento de alta toxicidade, com efeitos colaterais, reações graves como toxicidade cardíaca, alterações hepáticas, pancreáticas, renais, resistência medicamentosa, o custo desse tratamento é muito alto (US \$ 432,71 dólares). Sendo assim, a disponibilidade de melhores alternativas de diagnóstico, como a PCR geram uma redução dos custos com saúde, procedimentos cirúrgicos (cirurgias plásticas reconstrutivas) por diminuírem o erro e uma vantagem adicional, permitem a identificação da espécie, o que facilita nas práticas clínicas e epidemiológicas do país.

Contudo, as dificuldades não permeiam somente os métodos diagnósticos, mas também ao desconhecimento. Segundo Muvdi-Arenas e Ovalle-Bracho (2019), o diagnóstico tardio da doença pode ser causado por falta de acesso a serviços de saúde, além de falta de preparação profissional. Martins et al. (2014), completam ao relacionar o maior tempo de procura de atendimento ao caráter assintomático da doença. Desta forma, a desinformação torna-se preocupante devido ao potencial caráter destrutivo, desfigurante e incapacitante das lesões, principalmente na LM.

Para Ballart et al. (2021), a gravidade da destruição tecidual é explicada pelas diferenças da imunidade celular em LC e LM, onde em LM há maior concentração de citocinas. García Bustos et al. (2016), ainda associam uma

maior destruição tecidual, que além de atrasos na cicatrização, podem ser causadas pela presença de infecções secundárias. Em seu estudo, muitos pacientes possuíam uma infecção concomitante da lesão, principalmente por *S. aureus* (60%) e *C. albicans* (12,5%), chegando-se a conclusão da necessidade de tratamento com antimicrobianos, nestes casos, para melhor prognóstico da doença.

A face e cavidade oral podem ser cometidas pela LTA, regiões de interesse do cirurgião-dentista, e este pode ser o primeiro profissional a ter contato com um indivíduo doente, demonstrando a sua importância no controle dessa doença (MIGNOGNA et al., 2014). Por isso, a Leishmaniose deve ser considerada no diagnóstico diferencial das lesões mucosas orais ou lesões faciais para que o diagnóstico seja precoce (ARONSON et al., 2016; MIGNOGNA et al., 2014).

Costa et al. (2014) avaliou 230 pacientes com LTA dentre os quais 78 foram diagnosticados com lesões orais, sendo esta mucosa a segunda mais acometida pela doença. Neste estudo, a maioria dos pacientes com leishmaniose oral tinha acometimento de outras mucosas do trato respiratório superior. Além disso, o acometimento desta mucosa foi associado ao menor tempo de evolução, maior frequência de recorrência e maior tempo de cicatrização. Relatos de leishmaniose oral primária também foram descritos por Mignogna et al. (2014) em uma série retrospectiva de casos onde a maioria das lesões acometia a língua seguida por lábio, mucosa palatina e mucosa bucal. Já no estudo de Cincurá et al. (2017) 21% dos pacientes tinham lesão mucosa primária e 71% lesões mucosas contígua a lesões de Leishmaniose cutânea disseminada, e a cavidade oral foi a terceira mais afetada.

Sendo assim, o cirurgião-dentista pode utilizar dos testes parasitológicos, os quais estão mais familiarizados, como a histopatologia, a cultura e o exame direto, buscando excluir outras hipóteses diagnósticas ou até mesmo confirmar a leishmaniose. Posteriormente, deve-se encaminhar o paciente para médicos especialistas como dermatologista e otorrinolaringologista, para uma ação interdisciplinar, testes complementares, como ELISA e PCR, para a identificação de espécies e posterior tratamento (ARONSON et al., 2016).

De fato, o diagnóstico precoce é uma das medidas mais eficazes do controle da leishmaniose, porém, o trabalhando em conjunto com a adoção de uma postura preventiva, buscando gerar promoção de saúde, principalmente em níveis primários de cuidado, são de grande resultado.

Embora a quimioprofilaxia ou imunização aceitável ainda não estejam disponíveis (HANDLER, et al., 2015a) muito pelo baixo investimento financeiro das indústrias farmacêuticas (PACE, 2014), existem outras maneiras de



controle e diminuição de casos. Desta forma, fazer uso de repelentes, uso de roupas protetoras de preferência clara para visualização do vetor, uso de mosquiteiros (GOTO e LINDOSO, 2012; HANDLER et al., 2015a), até ações políticas como gerar informações para viajantes sobre os perigos da leishmaniose em regiões endêmicas, são maneiras de prevenção (PACE, 2014).

Por fim, o relatório da OMS (2020b), conclui que deve haver conscientização da comunicação sobre a doença, disponibilidade de serviços, capacitação dos profissionais da saúde e vigilância dos dados dos países de alta carga, para possibilitar uma postura de detecção precoce, gestão e resultado dos tratamentos.

CONCLUSÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana é um problema de saúde pública mundial e deve fazer parte do diagnóstico diferencial de lesões compreendidas nas áreas de atuação do cirurgião-dentista, devido a sua capacidade de mimetizar diversas outras lesões da face e mucosa oral. Além disso, pela possibilidade das lesões estarem localizadas nessas regiões, o dentista pode ser o primeiro profissional em contato com o paciente acometido, a realizar um diagnóstico precoce de uma doença que poderá apresentar repercussões sistêmicas graves.

Este profissional pode usar as ferramentas em que está mais familiarizado, como os exames parasitológicos e uma boa anamnese, incluindo informações epidemiológicas, para descartar outras doenças e encaminhar o paciente para um médico infectologista e/ou otorrinolaringologista, para posterior identificação de espécies e tratamento adequado.

O conhecimento sobre a epidemiologia, ciclos de transmissão e manifestações clínicas da Leishmaniose capacita o profissional a realizar um adequado diagnóstico precoce e ajuda nas ações de prevenção e educação da população, mudando assim seu perfil epidemiológico no mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murback ND, Hans Filho G, Nascimento RA, Nakazato KR, Dorval ME. American cutaneous leishmaniasis: clinical, epidemiological and laboratory studies conducted at a university teaching hospital in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *An Bras Dermatol.* janeiro -fevereiro de 2011; 86(1). Pubmed PMID: 21437523.



2. Pace D. Leishmaniasis. J Infect. novembro de 2014. 69 (1); Pubmed PMID: 25238669
3. World Health Organization. Global leishmaniasis surveillance, 2017–2018, and first report on 5 additional indicators. Switzerland: WHO; 2020b, junho. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9525>
4. who.int [Internet]. Switzerland: World Health Organization. 2020a [citado em 2 de Março 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
5. Mignogna MD, Celentano A, Leuci S, Cascone M, Adamo D, Ruoppo E, Favia G. Mucosal leishmaniasis with primary oral involvement: a case series and a review of the literature. Oral Dis. 12 de julho de 2014; 21(1):e70-8. PubMed PMID: 24939442.
6. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. dezembro de 2015b; Pubmed PMID:26568335
7. Gil, J. F., Hoyos, C. L., Cimino, R. O., Krolewiecki, A. J., Quiroga, I. L., Cajal, S. P., e Nasser, J. R. El rol de tres pruebas de ELISA con antígenos de promastigotes de Leishmania braziliensis, L. amazonensis y L. guyanensis en el diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria. Medicina. Outubro de 2011. 71(5), 420-428 8. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802011000700002&lng=es&tlng=es
8. da Costa DC, Palmeiro MR, Moreira JS, Martins AC, da Silva AF, Madeira Mde F, Quintella LP, Confort EM, Schubach Ade O, Silva Fda C, Valete-Rosalino CM. Oral manifestations in the American tegumentary leishmaniasis. PLoS One. 11 de novembro de 2014. 9(11): e109790. PubMed PMID: 25386857.
9. Martins, A. L. G. P., Barreto, J. A., Lauris, J. R. P., & Martins, A. C. G. P. American tegumentary leishmaniasis: correlations among immunological, histopathological and clinical parameters. An Bras Dermatol. Janeiro/fevereiro de 2014. 89(1)52-58. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20142226.
10. Cincurá C, de Lima CMF, Machado PRL, Oliveira-Filho J, Glesby MJ, Lessa MM, Carvalho EM. Mucosal leishmaniasis: A Retrospective Study of 327 Cases from an Endemic Area of Leishmania (Viannia) braziliensis. Am J Trop Med. Setembro de 2017. 97(3):761-766. PubMed PMID: 28722607.
11. Ballart C, Torrico MC, Vidal G, Torrico F, Lozano D, Gállego M, Pinto L, Rojas E, Aguilar R, Dobaño C, Ares-Gomez S, Picado A. Clinical and immunological characteristics of tegumentary leishmaniasis cases in



- Bolivia. PLoS Negl Trop Dis. 5 de março de 2021. 15(3): e0009223. PubMed PMID: 33667232.
12. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. Brasília: Ministério da Saúde. 2017. Disponível em: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/manual-de-vigilancia-da-leishmaniose-tegumentar/?wpdmdl=3785>
 13. cdc.gov [Internet]. Centers For Disease Control and Prevention. Parasites e leishmaniasis. Leishmaniasis FAQs. CDC. 2014. [citado em 19 de Maio 2020]. Disponível em : https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/gen_info/faqs.html
 14. Gomes, C. M., de Paula, N. A., Moraes, O. O. D., Soares, K. A., Roselino, A. M., e Sampaio, R. N. R.. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. An. Bras. Dermatol. Setembro/Outubro de 2014. 89(5):701-709. DOI 10.1590/abd1806-4841.20142389
 15. García Bustos MF, González-Prieto G, Ramos F, Mora MC, Hashiguchi Y, Parodi C, Basombrío MA, Moreno S, Monroig S, Becker J, Jaime D, Sajama J, Yeo M, Marco JD, Locatelli FM, Barrio A. Clinical and epidemiological features of leishmaniasis in northwestern-Argentina through a retrospective analysis of recent cases. Acta Trop. Fevereiro de 2016. 134:125-32. PubMed PMID: 26611809
 16. Goto H, Lauletta Lindoso JA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Infect Dis Clin North Am. junho de 2012; 26(2). PubMed PMID:22632640
 17. Organização Pan-Americana de Saúde. Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas. Dezembro de 2020. Núm. 9, dezembro de 2020 [citado e 21 de abril de 2021] Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>
 18. Monroy-Ostria A, Nasereddin A, Monteon VM, Guzmán-Bracho C, Jaffe CL. ITS1 PCR-RFLP diagnosis and characterization of Leishmania in clinical samples and strains from cases of human cutaneous leishmaniasis in states of the Mexican southeast. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2014. 2014:607287. PubMed PMID: 25104958
 19. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, Carvalho E, Ephros M, Jeronimo S, Magill A. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis. 11 de janeiro de 2017. 63(12): e202-e264. PubMed PMID: 27927991



20. Muvdi-Arenas, S., & Ovalle-Bracho, C. Mucosal leishmaniasis: A forgotten disease, description and identification of species in 50 Colombian cases. *Biomedica*. 2019. 39(2): 58-65. DOI 10.7705/biomedica.v39i3.4347
21. Pinheiro, A. B. S., Kurizky, P. S., Ferreira, M. D. F., Mota, M. A. D. S., Ribeiro, J. S., Oliveira Filho, E. Z. D., ... e Gomes, C. M.. The accuracy of the Montenegro skin test for leishmaniasis in PCR-negative patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. Abril 2020.53: e20190433. DOI 10.1590/0037-8682-0433-2019
22. World Health Organization. Leishmaniasis: epidemiology and access to medicines. Switzerland: WHO; 2012. Disponível em: www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_worldwide_epidemiological_and_drug_access_update.pdf
23. Boggild AK, Caumes E, Grobusch MP, Schwartz E, Hynes NA, Libman M, Connor BA, Chakrabarti S, Parola P, Keystone JS, Nash T, Showler AJ, Schunk M, Asgeirsson H, Hamer DH, Kain KC; GeoSentinel Surveillance Network. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in travellers and migrants: a 20-year GeoSentinel Surveillance Network analysis. *J Travel Med*. dezembro de 2019; 26 (8). Pubmed PMID: 31553455
24. Veland N, Espinosa D, Valencia BM, Ramos AP, Calderon F, Arevalo J, Low DE, Llanos-Cuentas A, Boggild AK. Polymerase chain reaction detection of *Leishmania* kDNA from the urine of Peruvian patients with cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. abril de 2011; 84 (4). Pubmed PMID: 21460009
25. Castillo-Rodríguez L, Ovalle-Bracho C, Díaz-Jiménez D, Sánchez-Vanegas G, Muvdi-Arenas S, Castañeda-Orjuela C. Cost-effectiveness analysis of Mucosal Leishmaniasis diagnosis with PCR-based vs parasitological tests in Colombia. *PLoS One*. novembro de 2019; 14 (11). Pubmed PMID: 31682606
26. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J Am Acad Dermatol*. dezembro de 2015a; 73(6). Pubmed PMID: 26568336