

## Leishmaniose oral e laríngea: aspectos clínicos, epidemiológicos e nutricionais

### Oral and Laryngeal leishmaniasis: clinical, epidemiological and nutritional aspects

Rebecca Heidrich Thoen Ribeiro<sup>1</sup>, Brunna Crystynne Ferreira de Souza Leão<sup>1</sup>, Fernando Ambros Ribeiro<sup>1</sup>, Igor Castro Mendes Leão<sup>1</sup>, Miguel Junior Sordi Bortolini<sup>1,2</sup>, Romeu Paulo Martins Silva<sup>1,2</sup>, Cirley Maria de Oliveira Lobato<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental da Universidade Federal do Acre.

<sup>2</sup>Centro de Ciências da Saúde e Desporto, da Universidade Federal do Acre.

**RESUMO - INTRODUÇÃO:** A leishmaniose é considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das cinco doenças infectoparasitárias endêmicas de maior relevância e um problema de saúde pública mundial. O termo leishmaniose refere-se à infecção de hospedeiros vertebrados com os protozoários do gênero *Leishmania*. Nas Américas, são atualmente reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e 8 espécies descritas somente em animais. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão atualizada sobre os aspectos epidemiológicos, clínicos e nutricionais da leishmaniose mucosa oral e laríngea. **MÉTODO:** Revisão da literatura nas bases de dados Scientific Eletronic Library On-line (SciELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed), utilizando-se os descritores: leishmaniasis AND larynx AND oral, leishmaniasis AND Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutrition Disorders AND vitamins AND zinc, cutaneous leishmaniasis AND leishmaniasis larynx AND epidemiology AND Brazil. **RESULTADOS:** A leishmaniose é uma doença infecciosa de evolução crônica que pode apresentar-se como forma clínica visceral, cutânea, mucocutânea, mucosa e raramente forma difusa. A leishmaniose oral acomete em maior frequência os lábios e palato, podendo também estar presentes em úvula, gengivas, tonsilas e língua. São lesões caracteristicamente úlcero-vegetativas de aspecto granulomatoso, e os sintomas mais comuns incluem dor, disfagia e odinofagia. A desnutrição é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de leishmaniose e o estado nutricional dos indivíduos afetados tem um papel significativo no prognóstico da doença, diminuindo a resposta imune e aumentando a carga parasitária. A leishmaniose laríngea encontra-se em terceiro lugar como sítio de aparecimento de lesões mucosas. Mesmo apresentando baixa prevalência, a leishmaniose laríngea encontra-se atualmente como parte do diagnóstico diferencial de lesões laríngeas. Dentro dos principais sintomas presentes em caso de envolvimento faringolaríngeo destacam-se a disfagia, dispnéia, disфонia, dor de garganta e tosse. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico precoce de lesão mucosa é essencial para que a resposta terapêutica seja mais efetiva e sejam evitadas as sequelas deformantes e/ou funcionais. Lesões orais e laríngeas geralmente recebem terapias tópicas ou tratamento sistêmico, incluindo injeções intralesionais, antimoniais e anfotericina B. A suplementação alimentar pode promover benefício em pacientes com leishmaniose, melhorando a resposta imunológica e a reparação tecidual

**PALAVRAS CHAVE:** Leishmaniose, Leishmaniose oral, Leishmaniose laríngea, nutrição.

**ABSTRACT - INTRODUCTION:** Leishmaniasis is considered by the World Health Organization as one of the five endemic infectious and parasitic diseases of greater relevance and a public health issue. The term leishmaniasis, refers to the infection of vertebrate hosts with the protozoan parasites of the genus *Leishmania*. In the Américas, there are currently 11 known species of *Leishmania* that can cause human disease, and 8 species described only in animals. **OBJECTIVE:** The aim of this paper is to present an actualized revision regarding epidemiological, clinical and nutritional aspects of leishmaniasis of the oral cavity and larynx. **METHOD:** Literature review was performed in the databases Scientific Eletronic Library On-line (SciELO) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed) using the descriptors of the subject in question. **RESULTS:** Leishmaniasis is an infectious disease of chronic evolution that can present itself as either visceral, cutaneous, mucocutaneous, mucosal and rarely diffuse form. Oral leishmaniasis affects more frequently lips and palate, and may also appear in uvula, gums, tonsils and tongue. The lesions are characteristically ulcers with a granulomatous aspect and most common symptoms includes pain, dysphagia, and odynophagia. Malnutrition is a well-known risk factor for the development of leishmaniasis and the nutritional state of the affected individuals has a significant role on the diseases prognosis, diminishing the immune response and increasing the parasitic load. Laryngeal leishmaniasis finds itself in third place as a site of mucosal lesion appearance. Despites its low prevalence, the laryngeal involvement on leishmaniasis is part of the differential diagnosis of laryngeal lesions. Among the main symptoms in case of faringolaryngeal involvement, stands out dysphagia, dyspnea, dysphonia, sore throat and cough. **CONCLUSION:** The early diagnosis of the mucosal lesions is essential so that the therapeutics can be more effective and deforming or functional sequela can be avoided. Oral and laryngeal lesions usually are treated with topical or systemic treatments, including intralesional injections, antimony and amphotericin. Dietary supplements can be beneficial in patients with leishmaniasis, improving the immune response and tissue repairing.

**KEY WORDS:** Leishmaniasis, oral leishmaniasis, laryngeal leishmaniasis, nutrition.

---

**Autor para correspondência:** Brunna Crystynne Ferreira de Souza  
brunna.souza2@gmail.com

---

## Introdução

O termo leishmaniose refere-se à infecção de hospedeiros vertebrados com os protozoários do gênero *Leishmania* <sup>(1)</sup>. É considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das cinco doenças infectoparasitárias endêmicas de maior relevância e um problema de saúde pública mundial <sup>(2)</sup>.

A Leishmaniose possui evolução crônica, podendo apresentar-se clinicamente das seguintes formas: visceral, cutânea, mucocutânea, mucosa e raramente difusa <sup>(1)</sup>. Envolvimento exclusivo mucoso é raro, esta forma é geralmente causada pelo gênero *L. brasiliensis* e corresponde à 1-10% dos casos diagnosticados nas Américas <sup>(3)</sup>.

O envolvimento oral e perioral pode ser inespecífico e permanece um desafio diagnóstico para os clínicos. Infelizmente, o atraso no diagnóstico pode levar ao tratamento incorreto e sequelas para o paciente <sup>(4)</sup>.

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão atualizada sobre os aspectos epidemiológicos, clínicos e nutricionais da leishmaniose mucosa oral e laringea.

## Método

A revisão da literatura foi realizada a partir de levantamento bibliográfico realizado nas bases Scientific Electronic Library On-line (SciELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed).

Na busca, utilizaram-se os termos (leishmaniasis AND larynx AND oral), (leishmaniasis AND Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutrition Disorders AND vitamins AND zinc), (cutaneous leishmaniasis AND leishmaniasis larynx AND epidemiology AND Brazil) para a localização da literatura acerca da leishmaniose cutânea oral e laringea e seus aspectos nutricionais.

Para seleção dos artigos os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados em português e inglês, que estivessem disponíveis na íntegra, cujos resultados exploravam a leishmaniose cutânea com manifestações orais e laringeas e sua relação com aspectos nutricionais.

Baseados nesses critérios foram excluídos, em uma primeira seleção, através dos títulos e resumos, os estudos que abordavam leishmaniose visceral e estudos realizados com animais. Após essas seleções e a eliminação dos arquivos em duplicata, 12 trabalhos foram lidos na íntegra pelos avaliadores com a finalidade de selecionar os estudos que iriam compor esta revisão.

### **Aspectos epidemiológicos**

Os primeiros registros iconográficos conhecidos de leishmaniose cutânea pertencem a cerâmica pré-inca do Peru e do Equador (anos 400-900 d.C.). No Velho Mundo (Ásia, África e Europa) os relatos escritos da doença datam do século I d.C.<sup>(5)</sup>.

Cerca de mil anos depois, em 1903, o agente da doença é descrito pela primeira vez e em separado por LEISHMAN e DONOVAN. A doença era a leishmaniose visceral e o seu agente a espécie agora conhecida como *Leishmania donovani*<sup>(5)</sup>.

Achados históricos sugerem que a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) já acometia os povos da América antes do contato com os europeus e africanos. Supõe-se que ela tenha se originado na área amazônica ocidental em tempos arqueológicos por intermédio de migrações humanas, e posteriormente tenha ascendido à selva alta e, depois, às terras quentes interandinas, pelos limites da Bolívia e do Peru com o Brasil<sup>(5)</sup>.

A leishmaniose é considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das cinco doenças infectoparasitárias endêmicas de maior relevância e um problema de

saúde pública mundial <sup>(2)</sup>. Estima-se que aproximadamente 350 milhões de pessoas vivam em áreas de risco para leishmaniose, tendo sido diagnosticada em 88 países, dos quais 72 são em desenvolvimento. No Brasil é encontrada a maior prevalência de todo continente Americano, estimando-se 65.000 novos casos por ano. A leishmaniose é a segunda doença parasitária mais comum no mundo, estimando-se 600.000 novos casos por ano <sup>(6)</sup>.

Na década de 80, a LTA foi assinalada em 19 Unidades Federativas, verificando sua expansão geográfica quando, em 2003, foi confirmada a autoctonia em todos os estados brasileiros. Observa-se ampla dispersão e, em algumas áreas apresenta intensa concentração de casos, enquanto em outras os casos apresentam-se isolados <sup>(7)</sup>.

### **Definição, vetores e agentes etiológicos**

O termo leishmaniose refere-se à infecção de hospedeiros vertebrados com os protozoários do gênero *Leishmania*, os quais, como os outros tripanossomatídeos da ordem *Kinetoplástida*, apresentam, caracteristicamente, um DNA extranuclear no seu citoplasma em uma organela mitocondrial, o cinetoplasto. Este gênero caracteriza-se por apresentar duas formas evolutivas durante o seu ciclo biológico nos organismos hospedeiros: amastigota, que é parasito obrigatório intracelular em vertebrados, e promastigota, desenvolvendo-se no tubo digestivo dos vetores invertebrados ou em meios axênicos de cultura <sup>(1)</sup>.

Primariamente é uma infecção zoonótica de animais silvestres, e mais raramente domésticos, incluindo marsupiais, carnívoros e mesmo primatas, sendo o homem um hospedeiro acidental.

Todas as espécies de *Leishmania* são transmitidas pela picada de fêmeas dos mosquitos chamados flebotomíneos, pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* e

*Phlebotomus*, sendo essa transmissão feita por inoculação das formas promastigotas na pele do hospedeiro vertebrado <sup>(1)</sup>.

A transmissão dá-se classicamente através da picada de um inseto, o chamado inseto vetor. Este inseto, também denominado mosca da areia, pertence no Velho Mundo ao gênero *Phlebotomus*, no Novo Mundo ao gênero *Lutzomyia* <sup>(1, 8)</sup>.

É uma doença infecciosa de evolução crônica que pode apresentar-se como forma clínica visceral, cutânea, mucocutânea, mucosa e raramente difusa <sup>(1, 8)</sup>.

O homem adquire a infecção ao entrar em contato com as áreas florestais onde existem as enzootias pelas diferentes espécies de *Leishmania* <sup>(8)</sup>.

A LTA é uma doença infecciosa, crônica, não transmissível diretamente de pessoa para pessoa, causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo as principais espécies *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (9). No homem, o período de incubação é em média de 2 meses, podendo apresentar períodos mais curtos (2 semanas) e mais longos (2 anos) <sup>(9)</sup>.

Nas Américas, são atualmente reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e 8 espécies descritas, somente em animais <sup>(9, 10)</sup>. No entanto, no Brasil, já foram identificadas 7 espécies, sendo 6 do subgênero *Vianniae* 1 do subgênero *Leishmania*. As 3 principais espécies são:

- ***Leishmania (Leishmania) amazonensis*** - distribuída pelas florestas primárias e secundárias da Amazônia (Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins e sudoeste do Maranhão), particularmente em áreas de igapó e de floresta tipo "várzea". Sua presença amplia-se para o Nordeste (Bahia), Sudeste (Minas Gerais e São Paulo) e Centro-oeste (Goiás) <sup>(8-11)</sup>;

• ***Leishmania (Viannia) guyanensi*** - aparentemente limitada ao norte da Bacia Amazônica (Amapá, Roraima, Amazonas e Pará) e estendendo-se pelas Guianas. É encontrada principalmente em florestas de terra firme, em áreas que não se alagam no período de chuvas <sup>(8-11)</sup>;

• ***Leishmania (Viannia) braziliensis*** - tem ampla distribuição, do sul do Pará ao Nordeste, atingindo também o centro-sul do país e algumas áreas da Amazônia Oriental. Na Amazônia, a infecção é usualmente encontrada em áreas de terra firme. Quanto ao subgênero *Viannia*, existem outras espécies de *Leishmania* recentemente descritas: *L. (V) lainsoni*, *L. (V) naiffi*, com poucos casos humanos no Pará; *L. (V) shawi*, com casos humanos encontrados no Pará e Maranhão <sup>(8-11)</sup>.

Mais recentemente, as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* foram identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste <sup>(8-11)</sup>.

Estão descritas mais de 20 espécies de *Leishmania* patogênicas para o homem. A classificação destas espécies baseou-se, até à década de 90 do século XX, em critérios fundamentalmente clínicos e geográficos tendo em conta por um lado, a distinção entre Velho e Novo Mundo e, por outro, as formas clínicas da doença <sup>(10)</sup>.

As principais manifestações clínicas da LTA podem ser definidas em:

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 de forma ruim, pois nesta forma, o tratamento é, muitas vezes, ineficaz. <sup>(12)</sup>.

2) Lesões Mucosas: a apresentação mucosa da LTA é, na maioria das vezes, secundária às lesões cutâneas. São mais frequentemente acometidas as cavidades nasais, seguidas da faringe, laringe e cavidade oral. Portanto, as queixas mais comuns no acometimento nasal são obstrução, epistaxe, rinorreia 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 ulcerovegetantes, ulcero-crostosas em cavidades nasal e ulcero-destrutivas <sup>(12)</sup>.

### **Aspectos clínicos**

Aproximadamente 2% dos pacientes com leishmaniose cutânea (LC) desenvolvem a forma mucosa <sup>(13)</sup>. Quando não é realizado o tratamento da lesão primária da leishmaniose, quase 15% dos casos evoluem para leishmaniose mucocutânea (LM) <sup>(14)</sup>.

As lesões mucosas usualmente emergem semanas ou anos após a cicatrização da lesão cutânea inicial <sup>(15)</sup>. Acredita-se que a forma mucosa da leishmaniose seja, geralmente, causada por disseminação hematogênica das leishmanias inoculadas na pele para as mucosas nasal, orofaringe, palatos, lábios, língua, laringe e, excepcionalmente, traqueia e árvore respiratória superior. Mais raramente podem, também, ser atingidas as conjuntivas oculares e mucosas de órgãos genitais e ânus. As lesões de pele, próximas aos orifícios naturais, também podem, por contiguidade, invadir as mucosas <sup>(16)</sup>; também é possível o aparecimento de lesão mucosa enquanto a lesão cutânea ainda está ativa <sup>(4)</sup>.



A forma clássica de LM é secundária à lesão cutânea <sup>(12)</sup>. Geralmente, surge após a cura clínica da LC, com início insidioso e pouca sintomatologia. Na maioria dos casos, a LM resulta de LC de evolução crônica e curada sem tratamento ou com tratamento inadequado. Pacientes com lesões cutâneas múltiplas, lesões extensas e com mais de um ano de evolução, localizadas acima da cintura, são o grupo com maior risco de desenvolver metástases para a mucosa <sup>(10)</sup>.

A leishmaniose mucosa é uma forma de leishmaniose tegumentar associada com a *L. braziliensis*, *L. panamensis* e menos frequentemente com a *L. amazonensis* <sup>(12)</sup>.

Envolvimento exclusivo mucoso é raro, esta forma é geralmente causada pelo gênero *L. brasiliensis* e corresponde à 1-10% dos casos diagnosticados nas Américas. Na Europa, a forma mucocutânea é associada ao gênero *L. aethiopica* <sup>(3)</sup>.

No Brasil, a natureza leishmaniótica das lesões cutâneas e nasofaríngeas só foi confirmada, pela primeira vez, em 1909, por LINDENBERG, que encontrou formas de *Leishmania*, idênticas à *Leishmania tropica* da leishmaniose do Velho Mundo, em lesões cutâneas de indivíduos que trabalhavam nas matas do interior do Estado de São Paulo <sup>(10, 12)</sup>.

A apresentação clínica da leishmaniose mucocutânea exibe polimorfismo e o espectro de gravidade dos sinais e sintomas também é variável, embora exista uma certa correspondência entre as distintas apresentações clínicas e as diferentes espécies do parasito <sup>(10, 12, 17, 18)</sup>.

Acomete com mais frequência o sexo masculino e faixas etárias usualmente mais altas do que a LC, o que provavelmente se deve ao seu caráter de complicação secundária. A maioria dos pacientes com LM apresenta cicatriz indicativa de LC anterior. Outros apresentam concomitantemente lesão cutânea e mucosa. Alguns indivíduos com LM não apresentam cicatriz sugestiva de LC <sup>(10, 12)</sup>. Supõe-se, nesses casos, que a lesão

inicial tenha sido fugaz. Em alguns, a lesão mucosa ocorre por extensão de lesão cutânea adjacente (contígua) e há, também, aqueles em que a lesão se inicia na semimucosa exposta, como o lábio. Geralmente, a lesão é indolor e se inicia no septo nasal anterior, cartilaginoso, próxima ao intróito nasal, sendo, portanto, de fácil visualização <sup>(10, 12, 17)</sup>.

Em relação a leishmaniose mucocutânea, observa-se que o principal sítio de lesão é a cavidade nasal <sup>(19)</sup>. A cavidade oral é o segundo sítio mais frequente de lesão, usualmente associado à outros sítios no trato respiratório superior, e possuem um tempo de evolução menor; além de fatores de pior prognóstico tais como maior tempo de cicatrização, maior recorrência e menor frequência de término de tratamento e cura <sup>(15)</sup>.

Sugere-se que o tempo menor de evolução das lesões orais, seja devido às lesões causarem maior desconforto no paciente, levando o mesmo a procurar ajuda especializada mais cedo<sup>(15)</sup>.

As lesões orais ocorrem mais frequentemente nos lábios e palato, podendo também estar presentes em úvula, gengivas, tonsilas e língua. São caracteristicamente úlcero-vegetativas de aspecto granuloso, e os sintomas mais comuns incluem dor, disfagia e odinofagia <sup>(10, 20)</sup>.

A leishmaniose mucocutânea é frequentemente confundida com outras lesões benignas e malignas da mucosa oral, desta forma, é necessário o uso de diversos métodos diagnósticos para confirmação da mesma <sup>(21, 22)</sup>. O diagnóstico diferencial inclui outras infecções bacterianas e fúngicas, doenças granulomatosas como Wegener e Sarcoidose, corpos estranhos e carcinoma espinocelular <sup>(23, 24)</sup>.

Mesmo quando tratadas, as lesões podem deixar sequelas tais como a retração da pirâmide nasal, perfuração do septo nasal ou palato e destruição da úvula, estes

podem interferir com o processo de deglutição, respiração, voz e fala, requerendo reabilitação <sup>(25)</sup>.

Lesões orais usualmente levam mais tempo para cicatrizar que outras lesões mucosas, e podem ocasionar sequelas destrutivas, mais frequentemente em úvula e palato mole<sup>(15)</sup>.

A laringe aparece em terceiro lugar como sítio de aparecimento de lesões mucosas <sup>(19)</sup>. O tempo de cicatrização é mais longo quando lesões laríngeas também estão presentes<sup>(15)</sup>.

Apesar de possuir baixa prevalência, o envolvimento da laringe na leishmaniose se encontra atualmente como parte do diagnóstico diferencial de lesões laríngeas, como laringite crônica não específica, e até mesmo granulomatose e tumores do trato aerodigestivo superior, que se apresentam com evolução atípica <sup>(26, 27)</sup>.

Dentro os principais sintomas presentes em caso de envolvimento faringolaríngeo destacam-se a disfagia, dispnéia, disfonia, dor de garganta e tosse <sup>(28)</sup>. Quando ocorre o comprometimento apenas da faringe a queixa mais comum é a odinofagia e quando a laringe também encontra-se acometidas as queixas mais comuns são a disfagia e tosse <sup>(29)</sup>.

O grau de comprometimento vocal depende da extensão da doença, localização da lesão e mecanismos de compensação desenvolvido <sup>(30-32)</sup>.

Disfonia não ocorre exclusivamente em casos de comprometimento laríngeo, podendo também estar presente, quando acometimento de lesões em cavidade oral ou faringe <sup>(33)</sup>.

Ao exame de laringoscopia, geralmente encontra-se a presença de um extenso componente inflamatório, evidenciando edema e hiperemia intensos de estruturas da

glote e supraglote. A presença de úlceras granulomatosa associadas são comuns e podendo também apresentar exsudato purulento <sup>(28)</sup>.

O exame sistemático de mucosas em pacientes com Leishmaniose apesar de recomendado, raramente é realizado <sup>(15)</sup>. O exame otorrinolaringológico deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de leishmaniose mucocutânea, antes mesmo de outros métodos diagnósticos para evitar diagnóstico e tratamento incorretos <sup>(34)</sup>. O diagnóstico precoce de lesão mucosa é essencial para que a resposta terapêutica seja mais efetiva e sejam evitadas as sequelas deformantes e/ou funcionais <sup>(16)</sup>.

O diagnóstico da leishmaniose com comprometimento laríngeo pode ser determinado por exames parasitológicos (busca direta ou cultura), testes imunológicos (reação intradérmica de Montenegro ) ou testes moleculares (reação em cadeia da polimerase) <sup>(28)</sup>.

### **Aspectos nutricionais**

A relação entre doenças parasitárias e um mau estado nutricional já é amplamente conhecida <sup>(35, 36)</sup>. Isso pode ser explicado pelo fato de tanto a desnutrição quanto as doenças parasitárias afetarem predominantemente as populações mais pobres <sup>(8, 10)</sup>. Porém, muitos estudos ainda se dedicam a um maior esclarecimento dessa associação.

A desnutrição é uma doença causada por uma ingestão deficiente de calorias ou nutrientes específicos <sup>(37)</sup>. Nos países em desenvolvimento ainda constitui um grande problema de saúde pública, elevando o risco do desenvolvimento de doenças e consequentemente aumentando o risco de morte <sup>(38, 39)</sup>.

A desnutrição severa é maior causa da imunodeficiência no mundo afetando mais de 50% dos indivíduos pertencentes às comunidades mais pobres <sup>(40)</sup>. Atualmente já está bem estabelecido como a nutrição pode alterar os mecanismos imunológicos, podendo

agir deprimindo a resposta humoral e celular, alterando o reconhecimento de antígenos e até mesmo reduzindo frações do sistema complemento como, por exemplo, linfócitos T (41, 42).

Já é sabido que a desnutrição é fator de risco para o desenvolvimento de leishmaniose e que o estado nutricional dos indivíduos afetados tem um papel significativo no prognóstico da doença, diminuindo a resposta imune e levando ao aumento da carga parasitária (43).

Alguns estudos experimentais já conseguiram demonstrar como o estado nutricional, particularmente a desnutrição energético-proteica (DEP), influencia desfavoravelmente no curso da leishmaniose cutânea (44). Isso pode ocorrer devido ao fato de o estado nutricional ser um dos principais moduladores da resposta imune (44, 45).

Há, contudo uma estreita relação entre hospedeiro, estado nutricional e imunidade onde a nutrição constitui importante determinante do risco e do prognóstico de doenças infecciosas e é, por outro lado, diretamente influenciado pela infecção que pode levar a deterioração do estado nutricional estabelecendo um ciclo de desnutrição-infecção (36).

Embora venha sendo bastante estudado o impacto da nutrição no bom desempenho do sistema imune, bem como nas doenças infecto-parasitárias, ainda não está totalmente elucidado a influência de certos micronutrientes sobre o sistema imunológico, ainda que alguns estudos experimentais revelem uma redução na produção de anticorpos quando alguns micronutrientes estão deficientes (38).

Alguns estudos têm se dedicado a avaliar a importância do zinco no adequado desempenho do sistema imune e o seu papel no curso da leishmaniose cutânea. Isto pode ser justificado pelo fato deste mineral estar relacionado ao funcionamento adequado do sistema imunológico, sendo o segundo elemento traço mais abundante no organismo humano, presente em diversos órgãos e sendo parte de mais de 300 enzimas,

influenciando positivamente a evolução dos quadros infecciosos, sejam eles bacterianos ou virais <sup>(46, 47)</sup>.

Foi verificado, também, que devido ao seu importante papel no funcionamento do sistema imune, indivíduos com deficiência deste mineral estão mais susceptíveis a uma grande variedade de patógenos, dentre eles os parasitas intracelulares, como o *leishmania* <sup>(48)</sup>.

É crescente o número de publicações explorando as ações deste micronutriente em várias doenças infecciosas, atuando tanto na prevenção como no tratamento desses processos patológicos <sup>(48-50)</sup>.

Em estudo realizado por Guzman-River *et al*<sup>(49)</sup>, foi demonstrado a incapacidade do hospedeiro em matar os parasitos quando os níveis séricos de zinco estavam baixos. Já que para a eliminação do *leishmania* há o envolvimento da resposta imunológica do tipo Th1, esse perfil de resposta leva a cura enquanto o perfil Th2 leva ao desenvolvimento da doença. A deficiência de zinco leva a redução da resposta do tipo Th1, o que pode aumentar o risco para a cronicidade da infecção <sup>(49)</sup>.

A deficiência de zinco nestes indivíduos pode ser justificada pelo fato dos produtos de origem animal serem responsáveis por prover de 40% a 70% do zinco consumido pela maioria das pessoas <sup>(51)</sup>. Tais produtos, que tem maior concentração de proteínas apresentam, de modo geral, maior custo sendo, portanto, ingeridos em menor quantidade por indivíduos de baixa renda.

Achados semelhantes foram encontrados no estudo de Sharquie <sup>(50)</sup>, onde após intervenção com a suplementação de zinco (10 mg/kg/dia) por via oral a taxa de cura chegou a 96% enquanto que no grupo controle não ocorreu cicatrização das lesões no mesmo período de observação.

Além de seu importante papel na estimulação do sistema imune, os nutrientes também participam do processo de cicatrização de feridas <sup>(52)</sup>.

Já se sabe que a desnutrição tem grande impacto sobre o resultado da cicatrização, onde proteínas e aminoácidos são essenciais para reparação de tecidos através da neovascularização e síntese de colágeno <sup>(52)</sup>. A depleção destes nutrientes inibe a proliferação fibroblástica e prolonga o tempo da fase inflamatória, diminui a síntese de colágeno, reduz a força tênsil da ferida, limita a capacidade fagocítica dos leucócitos e aumenta a taxa de infecção <sup>(38)</sup>.

Micronutrientes também estão envolvidos no processo de cicatrização. O zinco é um elemento necessário para a síntese de proteínas e colágeno e para a replicação celular. A sua deficiência reduz a taxa de epitelização, diminui a formação tênsil e a função fibroblástica <sup>(38, 52)</sup>. Mas alguns autores afirmam que suplementação de zinco não apresenta efeito na cicatrização em indivíduos que não apresentam deficiência <sup>(38)</sup>.

A vitamina A estimula a síntese de colágeno acelerando a cicatrização e aumentando a força tênsil da ferida. A sua deficiência altera a síntese de colágeno e o entrecruzamento das fibras, levando a uma menor velocidade de epitelização da ferida <sup>(38)</sup>.

Já a vitamina C além de participar da síntese de colágeno atua melhorando a fagocitose, podendo aumentar a ativação de leucócitos e macrófagos na ferida <sup>(52)</sup>.

A vitamina E possui efeito complexo no reparo tecidual, mas um dos mais bem estabelecidos é seu efeito antioxidante lipofílico, mantendo as membranas celulares mais estáveis <sup>(53)</sup>.

Contudo, é possível afirmar que a leishmaniose mucosa causa complicações digestivas que levam à redução da ingestão calórica, comprometendo o estado nutricional. Este comprometimento pode levar a um menor percentual de cicatrização

das lesões cutâneas e maior tempo de cicatrização das lesões mucosas. Embora muitos estudos virem se dedicando a compreender o papel da nutrição, especialmente da desnutrição, nas leishmanioses e apesar das evidências já apresentadas, pouco se sabe sobre a magnitude dessa associação e sobre o potencial efeito que estratégias de suplementação alimentar poderiam ter na incidência da doença.

Todos esses aspectos reforçam a importância de se ter uma melhor compreensão do papel da nutrição na leishmaniose cutânea.

### **Tratamento**

Lesões orais e periorais geralmente são tratadas com tratamentos tópicos ou sistêmicos. Tratamentos tópicos incluem terapêuticas intralesionais, tais como injeções repetidas de antimoniais, e medidas não farmacológicas como cauterização, excisão cirúrgica e crioterapia <sup>(54)</sup>. Convencionalmente acredita-se que tratamento local possa causar disseminação da leishmania por manipulação de lesões ativas, além de ser associado à sensação de queimação, dor e inflamações <sup>(55)</sup>.

O tratamento sistêmico geralmente é mais efetivo que o local, porém menos tolerado devido a sua toxicidade. Dois medicamentos amplamente utilizados para tratamento sistêmico de leishmaniose mucosa são o antimonial pentavalente (SSG) e a anfotericina B <sup>(56)</sup>. A terapia parenteral frequentemente causa efeitos adversos, incluindo dor abdominal, artralgia e mialgia, cefaleia, náuseas e vômitos, febre, anorexia, pancreatite, alterações no eletrocardiograma, aumento de enzimas hepáticas, trombocitopenia e leucopenia <sup>(55, 56)</sup>. Os efeitos adversos são menos associados à anfotericina B do que ao antimonial pentavalente; os mesmos incluem calafrios, náusea e vômitos, diarreia, rash cutâneo e aumento de creatinina, este último, impedindo o uso



em alguns pacientes <sup>(56)</sup>. A forma lipossomal da anfotericina B é melhor tolerada, porém de custo mais elevado <sup>(19)</sup>.

Outra classe de terapia antifúngica são os azóis, que podem ser administrados oralmente com poucos efeitos colaterais. No entanto, algumas espécies de *Leishmania* são resistentes aos mesmos <sup>(54, 55)</sup>.

Recentemente a miltefosina foi utilizada em um ensaio clínico com eficácia de 94%. Os principais efeitos adversos associados foram queixas gastrointestinais, cefaleia e aumento de enzimas hepáticas <sup>(54)</sup>.

Estudos demonstram que infecção por HIV e hipertensão arterial são associados a maior falha no tratamento da leishmaniose mucocutânea <sup>(19)</sup>.

A ilustração abaixo apresenta um fluxograma do manejo das lesões orais. Sugere-se um acompanhamento de 12 meses após o tratamento, ou até superior se o agente etiológico for *Leishmania brasiliensis* <sup>(54, 56)</sup>.

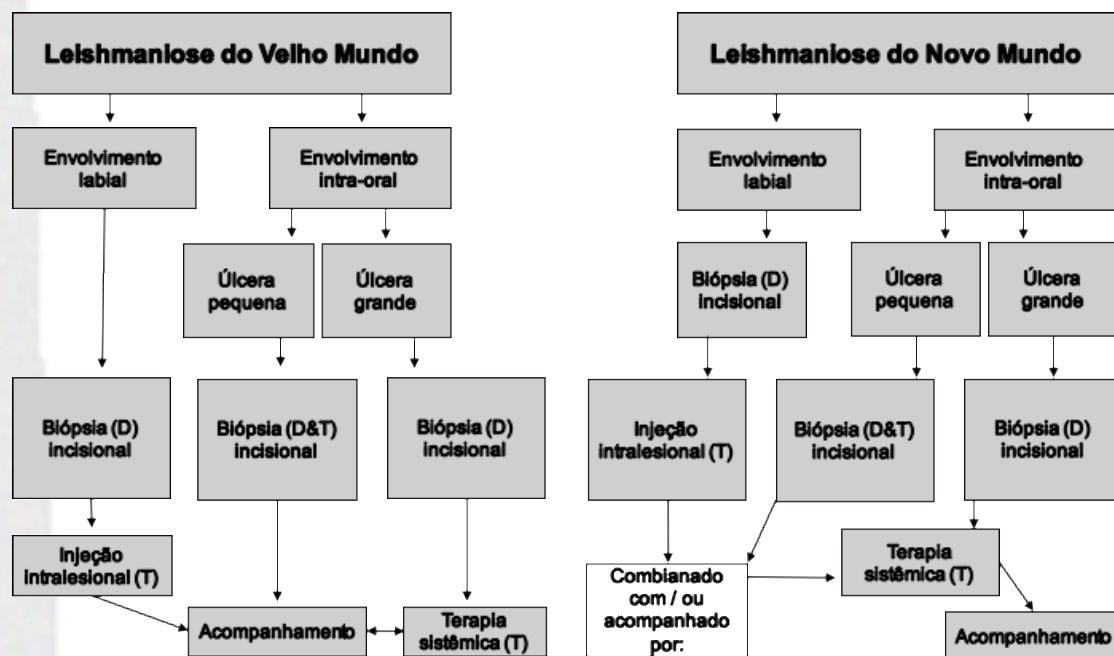


Figura 1. Um diagrama esquemático para o manejo de lesões de leishmaniose oral e perioral no Velho Mundo versus no Novo Mundo<sup>(57)</sup>. Abreviações: D, Diagnóstico, T, passo do Tratamento. Tradução própria.

### Conclusão:

A leishmaniose constitui um problema de saúde pública, envolvendo o homem (hospedeiro acidental), que, após a picada de insetos dos gêneros *Lutzomyia* ou *Phlebotomus*, torna-se infectado pelo parasita da espécie *Leishmania*.

O diagnóstico precoce correto com a definição precisa das lesões, sejam elas cutâneas ou mucosas, é imprescindível, especialmente quando há comprometimento oral e laríngeo, objetivando a prevenção de deformidades e prejuízos funcionais, além da redução da disseminação da doença com tratamento oportuno.

O estado nutricional dos indivíduos vem demonstrando ter importante papel no funcionamento da imunidade. A leishmaniose mucosa pode causar complicações digestivas que levam à redução da ingestão alimentar, comprometendo o estado nutricional e, conseqüentemente, o sistema imunológico e o processo de cicatrização das lesões. A suplementação alimentar pode promover benefício em pacientes com leishmaniose, melhorando a resposta imunológica e a reparação tecidual.

### Referências

1. Leishmaniose Tegumentar Americana. Guia de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
2. Report on leishmaniasis. Geneva: World Health Organization; 2004.
3. Pellicoli AC, Martins MA, Sant'ana Filho M, Rados PV, Martins MD. Leishmaniasis with oral mucosa involvement. Gerodontology. 2012;29(2):e1168-71.
4. Motta ACF, Lopes MA, Carlos-Bregni R, de Almeida OP, Roselino AM. Oral Leishmaniasis: a clinicopathological study of 11 cases. Oral Diseases. 2007;13:335-40.
5. Altamirano-Enciso AJ, Marzochi MCA, Moreira JS, Schubach AO, Marzochi KBF. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. Hist Cienc Saude-Manguinhos. 2003;10(3):853-82.
6. Jeronimo SMB, Sousa AQ, Pearson RD. Leishmania species: Visceral (kala-azar), cutaneous, and mucocutaneous leishmaniasis. In: Mandell GL, Bennette JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 2. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 3145-56.
7. Ministério ds Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília; 2007.
8. Catorze MGB. Leishmaniose e SIDA. Med Cutan Iber Lat Amer. 2005;6(237-250).

9. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministério da Saúde do Brasil; 2007.
10. Lessa MM, Lessa HA, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, et al. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(6):843-7.
11. Basano SA, Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7(3):328-37.
12. Gomes ACA, Dias EOS, Pita Neto IC, Bezerra TP. Leishmaniose muco-cutânea: relato de caso clínico. *Rev Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.* 2004;4(4):223-8.
13. Boaventura VS, Cafe V, Costa J, Oliveira F, Bafica A, Rosato A, et al. Concomitant early mucosal and cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:267-9.
14. Hernández CA. Natural history of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Biomedica.* 2006;26:10-2.
15. da Costa DC, Palmeiro MR, Moreira JS, Martins AC, da Silva AF, Madeira MdF, et al. Oral Manifestations in the American Tegumentary Leishmaniasis. *PLoS One.* 2014;9(11):e109790.
16. Neto FXP, Rodrigues AC, Silva LL, Palheta ACP, Rodrigues LG, Silva FA. Manifestações Otorrinolaringológicas Relacionadas à Leishmaniose Tegumentar Americana: Revisão de Literatura. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2008;12(4):531-7.
17. Fornazieri MA, Yamaguti HY, Moreira JH, Takemoto LE, Navarro PL, Heshiki RE. Manifestações Otorrinolaringológicas Mais Comuns das Doenças Granulomatosas. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2008;12(3):362-5.
18. Melo SMD, Todt Neto JC, Andrade LCF. Pseudo-hemoptise por leishmaniose. *Jornal de Pneumologia.* 1999;25(6):347-50.
19. Amato VS, Tuon FF, Imamura R, Abegão de Camargo R, Duarte MI, Neto VA. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. *JEADV.* 2009;23:1026-34.
20. Aliaga L, Cobo F, Mediavilla JD, Bravo J, Osuna A, Amador JM, et al. Localizes Mucosal Leishmaniasis due to *Leishmania (leishmania) infantum* Clinical and Microbiologic Findings in 31 Patients. *Medicine.* 2003;82(3):147-8.
21. Carvalho EM, Johnson WD, Barreto E, Marsden PD, Costa JL, Reed S, et al. Cell mediated immunity in American cutaneous and mucosal leishmaniasis. *J Immunol.* 1985;135(6):414-8.
22. Daneshbod Y, Oryan A, Davarmanesh M, Shirian S, Negahban S, Aledavood A, et al. Cytologic Diagnosis of Mucosal Leishmaniasis. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:478-82.
23. Pavli A, Maltezou HC. Leishmaniasis, an emerging infection in travelers. *Int J Infect Dis.* 2010;12:e1032.
24. Czerniski R, Gilead L, Nasereddin A, Markitziu A. Intralesional therapy of oral leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2003;42(9):752-4.
25. Ruas ACN, Souza LAP. Disfonia na tuberculose laríngea. *CEFAC.* 2005;7(1):102-7.
26. Sizeland A. Leishmaniosis in third world. *N Engl J Med.* 1995;332(9):610-1.
27. Lightfoot SA. Laryngeal tuberculosis masquerading as carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 1997;10(5):374-6.
28. Moraes BT, Filho FdS, Neto JC, Neto PS, Melo JEJ. Laryngeal leishmaniasis. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012;16(4):523-6.

29. Mota LAA, Miranda RR. Manifestacoes dermatologicas e otorrinolaringologicas na Leishmaniose. *Arq Int Otorrinolaryngol.* 2011;15(3):376-81.
30. Behlau M. *Voz: O livro do Especialista.* São Paulo: Revinter; 2001.
31. Bless DM, Hirano M, Feder RJ. Videostroboscopic evaluation of the larynx. *Ear, nose & throat journal.* 1987;66(7):289-96.
32. Dejonckere PH, Remacle M, Fresnel-Elbaz E, Woisard V, Crevier-Buchman L, Millet B. Differentiated Perceptual Evaluation of Pathological Voice Quality: Reliability And Correlations With Acoustic Measurements. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 1996;117(3):219-24.
33. Ruas ACN, Lucena MM, Costa AD, Vieira JR, Araújo-Melo MH, Ferreira Terceiro BR, et al. Voice Disorders in Mucosal Leishmaniasis. *Plos One.* 2014;9(7):e101831.
34. Boaventura VS, Oliveira JGS, Costa JML, Novais FO, Oliveira CI, Barral-Netto M, et al. Short Report: The Value of the Otorhinolaryngologic Exam in Correct Mucocutaneous Leishmaniasis Diagnosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(3):384-6.
35. Organização Mundial de Saúde. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases.: WHO; 2010.
36. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(2):464-77.
37. Cozzolino SMF. *Biodisponibilidade de nutrientes.* Barueri: Manole; 2007.
38. Bottoni A, Oliveira GPC, Ferrini MT, Waitzberg DL. Avaliação nutricional: exames laboratoriais. In: *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
39. Gordon JE. *Synergism of malnutrition and infectious disease.* Geneva: WHO.
40. M B. 24-hours dietary recall and food record methods. In: *Nutritional Epidemiology.* . Oxford Oxford University Press; 1998.
41. França TGD, Ishikawa LLW, Zorzella-Pezavento SFG, Chiuso-Minicucci F, da Cunha MLRS, Sartori A. Impact of Malnutrition on Immunity and Infection. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2009;15(3).
42. Keush GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. *J Nutr.* 2003;133(1):336-40.
43. Malafaia G. Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: a review. *Parasite Immunol.* 2009;31(10):587-96.
44. Pérez H, Malavé I, Arredondo B. Effects of protein-malnutrition on the course of *Leishmania mexicana* infection in C57B1-6 Mice. *Clin Exp Immunol* 1979;38:453-60.
45. Taylor M, Pereira ARA, Vieira LQ, Lima SF, Alvarez-Leite JL. Protein-energy malnutrition may impair a Th1-type response to *Leishmania major*. . *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996;91:228.
46. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 2008;14(5-6):353-7.
47. Prasad AS, Beck FW, Bao B, Snell D, Fitzgerald JT. Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate. *J Infect Dis.* 2008;197(6):795-802.
48. Spietsma JE. Zinc-controlled Th1/Th2 switch significantly determines development of diseases. *Med Hypotheses.* 1997;49:1-14.
49. Guzman-Rivero M, Verduguez-Orellana A, Montaña K, Cloetens L, E R, Åkesson B, et al. The immune response in patients with cutaneous leishmaniasis and the influence of zinc supplementation. *Biomed Pharmacother.* 2015;69:56-62.
50. Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB, Al-Timimi DJ. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(1):21-6.

51. Sturniolo GC, Montino MC, Rossetto L, Martin A, D'Inca R, D'Odorico A, et al. Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man. *J Am Coll Nutr.* 1991;10(4):372-5.
52. Anderson B. Nutrition and wound healing: the necessity of assessment. *Br J Nurs.* 2005;14(19):30-4.
53. Havlik RJ. Vitamin E and wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:1901-2.
54. Palumbo E. Treatment strategies for mucocutaneous leishmaniasis. *J Glob Infect Dis.* 2010;2(2):147-50.
55. Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. Interventions for OldWorld cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4(CD005067).
56. Murray HW. Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(3):434-40.
57. Nadler C, Enk CD, Leon GT, Samuni Y, Maly A, Czerninski R. Diagnosis and management of oral leishmaniasis--case series and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(5):927-34.