

CURA ESPONTÂNEA DA LEISHMANIOSE CAUSADA POR *LEISHMANIA VIANNIA BRAZILIENSIS* EM LESÕES CUTÂNEAS

Jackson Maurício Lopes Costa, Kyola Costa Vale, Flávio França, Ana Cristina R. Saldanha, Joilda Oliveira da Silva, Ednaldo L. Lago, Philip D. Marsden, Albino V. Magalhães, Conceição de Maria P. e Silva, Artur Serra Neto e Clóvis Eduardo S. Galvão

Os autores relatam que durante 14 anos de trabalho clínico em campo, realizado nas comunidades de Três Braços e Corte de Pedra, Bahia, acompanharam 1.416 pacientes portadores de Leishmaniose Tegumentar Americana, cuja espécie envolvida na transmissão, é predominantemente a *Leishmania Viannia braziliensis*. A terapêutica utilizada rotineiramente nos casos é o antimoniatro-N-metilglucamina (Glucantime). Contudo, 16 pacientes do sexo masculino recusaram-se a utilizar a medicação e 6 do sexo feminino encontravam-se em período gestacional, portanto não utilizaram o medicamento. Estes pacientes foram acompanhados por um período entre 4 a 12 anos, a partir do diagnóstico. Observou-se que em 9 pacientes (40,9%) desta casuística, o tempo de cicatrização após o aparecimento da lesão, pode ser calculado em 6 meses de evolução. Quando se eleva a observação para 12 meses, temos que 19 pacientes (86,3%) cicatrizaram suas lesões neste período. Em 3 casos (13,6%) as lesões permaneceram ativas por mais de 12 meses. Conclui-se que os determinantes da cicatrização natural das lesões produzidas por *Leishmania Viannia braziliensis* permanecem desconhecidos, dificultando para nós entendermos e compararmos aos efeitos das drogas utilizadas no tratamento da leishmaniose tegumentar.

Palavras-chaves: Cura espontânea. *Leishmania Viannia braziliensis*. Lesão cutânea.

Segundo Pessoa¹⁵, 1941, as curas espontâneas das lesões cutâneas na Leishmaniose Tegumentar Americana se processam em número bastante acentuado de casos, apresentando uma certa semelhança ao botão do oriente.

Rao¹⁶, 1911, refere que após a ulceração Leishmaniótica constituída, caso não haja infecção secundária, a tendência da lesão é a cicatrização espontânea. Nota-se, portanto, que apesar das diversidades clínicas, a Leishmaniose Tegumentar Americana apresenta, em alguns casos, caráter extremamente benigno, curando-se com simples medicações tópicas^{4 18}.

A leishmaniose causada por *Leishmania Viannia braziliensis* que apresenta geralmente lesões destrutivas na pele, atingindo também as mucosas, em alguns casos cura-se espontaneamente^{5 14 18}. Guerra⁶, 1983, estudando pacientes provenientes da região de Três Braços-Bahia, área reconhecidamente de *Leishmania Viannia braziliensis*, observou 10 paci-

entes, todos com lesões cutâneas, que se curaram espontaneamente. Recentemente, Marsden¹⁴, 1986, observando pacientes da mesma região, portadores de comprometimento mucoso, refere 2 casos com ulceração no septo nasal que tiveram cura espontânea.

Costa³, 1986, ao estudar um surto epidêmico da doença na região de Corte de Pedra, município de Valença observou 4 casos, 1 do sexo masculino que se recusou em usar a medicação e 3 do sexo feminino que se encontravam em período gestacional, todos portadores de lesões cutâneas, que curaram espontaneamente.

Tais fatos, motivaram-nos a fazer um estudo retrospectivo dos casos que se curaram espontaneamente, observados durante um período de 14 anos por nossa equipe nas regiões de Três Braços e Corte de Pedra-Bahia, os quais serão relatados no presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

A amostra estudada, 22 pacientes, representa 1,6% da nossa casuística total, todos oriundos das áreas endêmicas de Três Braços e Corte de Pedra-Bahia, regiões pertencentes aos municípios de Wenceslau Guimarães, Cravolândia, Ubaíra e Valença. Localidades onde ainda restam pequenas áreas antigas de Mata Atlântica, porém em grande parte ocupadas pelas culturas do cacau, cravo-da-índia e mandioca, sendo a topografia da região bastante acidentada^{3 8 13}.

Nessas áreas, o agente etiológico predominante é a *Leishmania Viannia braziliensis* e o principal

Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília. Superintendência de Campanhas (SUCAM) Ministério da Saúde, Brasília, DF.

Suporte financeiro do USPITS Grant AI 16282-04.

Endereço para correspondência: Dr. Jackson M.L. Costa. Disc. Doenças Infecciosas e Parasitárias/Depto. de Patologia/FM/UFMA. Largo dos Amores 351, 65000 São Luís, MA.

Recebido para publicação em 28/01/88.

transmissor da doença é o *Lutzomyia whitmani*¹⁴.

Até maio de 1989, 1.416 pacientes leishmânicos foram estudados nas diversas formas clínicas, sendo que 22 (1,6%) da casuística total evoluíram para cura espontânea: 16 (72,7%) recusaram a utilização da medicação por algum motivo, enquanto que 6 mulheres (27,3%) não foram tratadas por se encontrarem em período gestacional.

O diagnóstico dos pacientes baseou-se nos aspectos clínicos das lesões, exames imunológicos (Intradermorreação de Montenegro e Imunofluorescência Indireta) e parasitológicos (esfregaço, cultura em meios artificiais e histopatologia). Utilizamos como critério de cura, a cicatrização completa das lesões, sem sinais de reativação das mesmas.

RESULTADOS

Os dados clínicos dos pacientes revelaram que a idade dos mesmos foi variável de 3 a 50 anos. Clinicamente, havia predomínio de lesão ulcerada em 21 casos (95,5%) e apenas 1 paciente apresentava lesão pápulo eritematosa.

Entre os exames realizados destacamos: esfregaço das bordas da lesão em 11 casos (50%), com 4 (36,3%) positivos; cultura em meios artificiais em 6 casos (27,2%), sendo apenas 1 positivo, onde se identificou o agente como pertencente ao complexo *braziliensis*, caracterizado, posteriormente, pela técnica de anticorpos monoclonais como sendo *Leishmania Viannia braziliensis*.

Dos 22 casos, em 9 (40,9%) o tempo de cicatrização após o aparecimento da lesão pode ser calculado em 6 meses de evolução. Quando se eleva para 12 meses de observação tivemos 19 pacientes (86,3%) que cicatrizaram suas lesões neste período. Em 3 casos (13,6%) as lesões permaneceram ativas por mais de 12 meses. A Tabela I, traz detalhes dos aspectos clínicos, laboratoriais e evolutivos dos pacientes estudados.

Apenas 1 caso apresentou recidiva de lesão (LTB0227), o qual foi posteriormente tratado com glucantime 15 mg/sb^v/kg/peso, em 2 séries de 10 dias cada, com intervalos de 10 dias de uma série para outra, não exibindo, até o presente momento comprometimento mucoso.

Tabela 1 - Características clínicas, laboratoriais e evolutivas dos 22 pacientes curados espontaneamente.

LTB	Nº Lesões	Localização da lesão cutânea				Exames Realizados				Tempo de Cicatrização (Início da lesão/cicatrização) (meses)	Última visita Julho 1989	
		Código A		Área da lesão (cm ²)	IDRM (mm)	IFI Diagnóst./última visita.	Histopato. Código B					
		01	02 03 04				01	02	03			04
001	01	04	-	13	1:40	Neg.(5a)	03	03	01	128	Curado 9a	
017	03	04	10	Neg	Neg.	1:40(4a)	01			06	Curado 4a	
032	01	01	07	06	1:80	1:20(7a)	01			11	Curado 9a	
040	01	02	-	05	1:160	1:20(11a)	04			09	Curado 12a	
063	01	02	04	07	Neg.	Neg.(6a)			N/R	04	Curado 7a	
071	01	02	03	07	1:40	Neg.(4a)	01	04		04	Curado 7a	
073	01	01	03	10	1:20	Neg.(10a)	04	04		10	Curado 10a	
074	02	02	03	N/R	Neg.	N/R	01			-	Curado 4a	
088	01	02	02	12	Neg.	Neg.(9a)			N/R	10	Curado 11a	
143	02	02	04	Neg.	1:80	N/R	01			04	Curado 9a	
175	02	02	05	05	Neg.	1:20(4a)	02			04	Curado 4a	
196	01	02	3,5	12	Neg.	Neg.	03			14	Curado 7a	
214	01	02	01	10	1:20	Neg. (4a)	01			99	Curado 6a	
227	04	02	04	20	Neg.	180 (4a)	01			04	Curado 4a	
285	01	02	22,8	09	1:160	Neg. (4a)	03			08	Curado 5a	
371	01	02	04	Neg.	N/R	N/R	01			04	Curado 6a	
502	04	01	04	07	1:80	1:40 (4a)			N/R	05	Curado 5a	
515	01	02	05	06	Neg.	Neg. (5a)	01			10	Curado 5a	
589	01	02	03	08	1:20	Neg. (1a)	-			05	Curado 5a	
736	01	02	03	05	1:140	Neg. (5a)			N/R	09	Curado 5a	
769	06	03	06	08	1:80	1:40 (4a)	-			09	Curado 5a	
839	02	01	03	08	N/R	N/R			N/R	-	Curado 4a	

Chave Localização (Código A) 01) MMSS (Membros Superiores)
 02) MMII (Membros Inferiores)
 03) MMSS e MMII (Membros Superiores e Membros Inferiores)
 04) MMII e Glúteo (Membros Inferiores e Glúteo)

(Código B) 01) Padrão de reação exsudativa celular exclusiva (celularidade mista)
 02) Padrão de reação exsudativa e necrótica
 03) Padrão de reação exsudativa e necrótica granulomatosa
 04) Padrão de reação exsudativa e granulomatosa

LTB = Leishmaniose Três Braços

DISCUSSÃO

Os dados mostrados neste trabalho confirmam que a cura espontânea na Leishmaniose Tegumentar Americana causada por *Leishmania Viannia braziliensis* pode ocorrer, devendo ser o fenômeno mais freqüente entre portadores de lesões cutâneas produzidas pelas leishmanioses, nas áreas endêmicas, ao contrário do que normalmente se pensa. Deduz-se que muitos pacientes com lesões evolutivas para cura rápida e outros que desenvolvem uma infecção leishmaniótica sem lesões típicas, podem não procurar cuidados médicos.

Recentemente, Barral e cols² isolaram *Leishmania brasiliensis* dos linfonodos de pacientes com linfadenomegalia inguinal sem qualquer lesão tegumentar ou evidência de Leishmaniose visceral clássica. A predominância de infecções subclínicas sobre a doença na área endêmica é observada na Leishmaniose visceral¹, de forma semelhante a várias outras infecções.

É difícil explicar a grande variação nos prazos de cura espontânea em diferentes pacientes, como se pode observar neste trabalho. Heinzl e cols⁷, em trabalho experimental, observaram que o curso da Leishmaniose tegumentar em camundongos é bastante diversificado, havendo dependência na variação do patrimônio genético, existindo camundongos parcialmente resistentes, os quais evoluem para cura espontânea e outros extremamente suscetíveis que apresentam uma doença de curso fatal após disseminação parasitária por todo o corpo.

Nestes animais a diferença do curso da doença tem sido atribuída a diversidade da resposta imune celular aos antígenos de leishmania. Os camundongos resistentes, após infecção pela leishmania, apresentam uma ativação de células Th₁ e nos seus linfonodos de drenagem da lesão observa-se uma predominância dos RNAm para IL-2 e interferon gamma; nos camundongos susceptíveis a ativação de célula Th₂ é acompanhada de uma predominância de RNAm IL-4.

Em humanos portadores de Leishmaniose Tegumentar Americana, os estudos histopatológicos de Riddley e cols¹⁷ e Magalhães e cols^{9, 10}, sugerem que a *Leishmania Viannia braziliensis* induz não somente uma resposta imune celular local, revelada por hipersensibilidade tardia contra antígenos de leishmania, que aparecem de 10 dias a 6 semanas após o início dos sintomas, como também, o aparecimento de graus variáveis de necrose e formação de granulomas, podendo haver mudança entre os mesmos durante a evolução da lesão. Estas oscilações no processo de necrose e formação de granulomas é que dificultam a formação de uma base prognóstica no quadro histopatológico da lesão^{9 10 11 12}.

SUMMARY

In field clinics in the communities of Três Braços and Corte de Pedra, Bahia, we have attended 1.416 patients with tegumentary leishmaniasis in fourteen years, the predomi-

nant species in transmission is *Leishmania Viannia braziliensis* (LVB). Because of the danger of metastasis with this infection treatment was routinely recommended with Glucantime. However sixteen patients refused injection therapy and six women were pregnant when seen and not treated. All patients were followed up in our clinic. All these patients closed their skin ulcers although one subsequently relapsed. Patients were followed up for variable periods (four to twelve years), after the diagnosis. In nine patients (40,9%) of the cohort, the time to healing after initiation of the lesion was calculated as six months of evolution. At twelve months, nineteen patients (86,3%) had complete healing of their lesions. In three patients an active lesion was present for longer than one year. The determinants of this variable natural evolution of human LVB lesion remains completely unknown. It is difficult for us to understand and compare the effects of therapeutic agents in mucocutaneous leishmaniasis.

Key-words: Spontaneous healing. *Leishmania Viannia braziliensis*. Cutaneous lesion.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badaró R, Jones TC, Carvalho EM, Sampaio D, Reed SG, Barral A, Teixeira R e Johnson JR WD. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. The Journal of Infectious Disease 154: 1003-1011, 1986.
2. Barral A, Carvalho EM, Grimaldi G, Almeida RP, Ribeiro de Jesus A, Netto EM, Santos IA, Badaró R, Barral Netto M e Johnson JR WD. Clinical and diagnostic relevance of lymphadenopathy in human cutaneous leishmaniasis (Em via de publicação).
3. Costa JML. Estudo clínico-epidemiológico de um surto epidêmico de Leishmania Tegumentar Americana em Corte de Pedra-Bahia. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, 1986.
4. Costa JML, Aristimino Barrios L, Netto EM, Marsden PD. Topical Pentostam in an Attempt to produce more rapid healing of skin ulcers due to *Leishmania brasiliensis brasiliensis*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 19: 199-200, 1986.
5. Costa JML, Netto EM, Vale KC, Osaki NK, Tada MS, Marsden PD. Spontaneous healing of *Leishmania brasiliensis brasiliensis* skin ulcers. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 21: 606, 1987.
6. Guerra MVF. Avaliação da quimioterapia na leishmaniose muco-cutânea em Três Braços-Bahia. Documento mimeografiado.
7. Heinzl FP, Sadick MD, Holaday BJ, Coffman RL e Locksley RM. Reciprocal expression of interferon gamma or interleukin-4 during the resolution or distinct helper T cell subsets. Journal of Experimental Medicine 169: 59-72, 1989.
8. Llanos-Cuentas EA. Estudo clínico evolutivo da Leishmaniose em área endêmica de *Leishmania brasiliensis brasiliensis*, Três Braços, Bahia. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, 1984.
9. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick NA, Llanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba Cuba CA, Marsden PD. Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania brasiliensis brasiliensis*. I. Padrões histopatológicos e estudo evolutivo das lesões. Revista do

- Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 28: 253-262, 1986.
10. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick NA, Llanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba Cuba CA, Marsden PD. Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania brasiliensis brasiliensis*. II. Resposta humoral tissular. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 28: 293-299, 1986.
 11. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick NA, Llanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba Cuba CA, Marsden PD. Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania brasiliensis brasiliensis*. III. Reação celular nos tecidos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 28: 300-311, 1986.
 12. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick NA, Llanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba Cuba CA, Marsden PD. Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania brasiliensis brasiliensis*. IV. Classificação histopatológica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 28: 421-430, 1986.
 13. Marsden PD. Novos conceitos sobre os antimoniais pentavalentes no tratamento da Leishmaniose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 16: 172-174, 1983.
 14. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("Espundia" Escotel 1911). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 80: 859-875, 1986.
 15. Pessoa SB. Dados sobre a epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar em São Paulo. *O Hospital* 19: 385-409, 1941.
 16. Raó CA. Leishmaniose ulcerosa e seu parasita. Tese, Rio de Janeiro, 1911.
 17. Ridley DS, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC. A histopathology classification of mucocutaneous leishmaniasis in Brazil and its clinical evaluation. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Higiene* 74: 508-514, 1980.
 18. Solano AE, Hidalgo HH, Zeledon RA. Tratamento intralesional exitoso de la leishmaniasis por *Leishmania brasiliensis panamensis* com Glucantime. *Medicina Cutis ILA* 12: 19-24, 1984.