

# Úlcera de Buruli \*

## Buruli ulcer

Manuela Boleira <sup>1</sup>

Linda Lehman <sup>3</sup>

Ana Elisa Kiszewski <sup>5</sup>

Omar Lupi <sup>2</sup>

Kingsley Bampoe Asiedu <sup>4</sup>

**Resumo:** A úlcera de Buruli, uma doença infecciosa causada pela *Mycobacterium ulcerans* (*M. ulcerans*), é a terceira micobacteriose em ocorrência, após a hanseníase e a tuberculose. Essa micobacteriose atípica tem sido relatada em mais de 30 países, principalmente, nos que têm climas tropicais e subtropicais, mas a sua epidemiologia permanece obscura. Recentemente, os primeiros casos autóctones do Brasil foram relatados, fazendo com que dermatologistas brasileiros estejam atentos a esse diagnóstico. O quadro clínico varia: nódulos, áreas de edema, placas, mas a manifestação mais típica é uma grande úlcera, que ocorre, em geral, nas pernas ou nos braços. Apesar do amplo conhecimento quanto ao seu quadro clínico em países endêmicos, nas outras áreas, esse diagnóstico pode passar despercebido. Assim, médicos devem ser orientados quanto à úlcera de Buruli, pois o diagnóstico precoce, o tratamento específico e a introdução de cuidados na prevenção de incapacidades são essenciais para uma boa evolução.

**Palavras-chave:** Infecções atípicas por *mycobacterium*; *Mycobacterium ulcerans*; Organização Mundial de Saúde; Úlcera de Buruli

**Abstract:** Buruli ulcer, an infectious disease caused by *Mycobacterium ulcerans*, is the third most prevalent mycobacteriosis, after tuberculosis and leprosy. This atypical mycobacteriosis has been reported in over 30 countries, mainly those with tropical and subtropical climates, but its epidemiology remains unclear. The first autochthonous cases of infection in Brazil have recently been described, making this diagnosis important for Brazilian dermatologists. Clinical manifestations vary from nodules, areas of edema, and plaques, but the most typical presentation is a large ulcer, usually in the limbs. Despite considerable knowledge about its clinical manifestations in some endemic countries, in other areas the diagnosis may be overlooked. Therefore, physicians should be educated about Buruli ulcer, since early diagnosis and treatment, including measures to prevent disability, are essential for a good outcome.

**Keywords:** Buruli ulcer; *Mycobacterium infections*, atypical; *Mycobacterium ulcerans*; World Health Organization

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 19.03.2010.

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil e Iniciativa Global para a Úlcera de Buruli da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

<sup>1</sup> Curso de pós-graduação em Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Professor adjunto de Dermatologia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UniRio); imunologista - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); professor titular de Dermatologia - Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas/Policlínica Geral do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Consultora técnica para a American Leprosy Missions; médica pela Universidade do Estado de Colorado (CSU); bacharel em Terapia Ocupacional; mestre em Saúde Pública pela Emory University, Atlanta/USA; consultora para o Programa de Controle de Hanseníase no Brasil e para a Organização Mundial de Saúde (OMS) - Programa Úlcera de Buruli (UB) - Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>4</sup> Coordenador da Iniciativa Global para a Úlcera de Buruli (Global Buruli Ulcer Initiative - GBUI), Organização Mundial de Saúde (OMS) - Genebra, Suíça.

<sup>5</sup> Professora adjunta de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; dermatologista do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

## INTRODUÇÃO

A úlcera de Buruli (UB), uma doença infecciosa causada pela *Mycobacterium ulcerans*<sup>1</sup> (*M. ulcerans*), é uma das principais doenças tropicais negligenciadas. É a terceira micobacteriose em prevalência, após a hanseníase e a tuberculose. A *M. ulcerans* é capaz de produzir micolactona, uma toxina macrolídea imunomoduladora que causa necrose tecidual<sup>2,3</sup> e leva à destruição da pele e dos tecidos moles, com a formação de grandes úlceras que acometem, não raro, as pernas ou os braços. A apresentação clínica de úlcera, em geral, está relacionada à demora na procura do atendimento médico<sup>4</sup> e à falta de tratamento adequado. Pacientes não tratados precocemente sofrem, muitas vezes, a longo prazo, de deficiências funcionais, com restrição de movimento articular que limita sua capacidade de desenvolver suas atividades diárias e delas participar.<sup>5,6</sup> O diagnóstico precoce e o tratamento específico para UB, associados à prática de intervenções que previnem incapacidades, são fundamentais para se obter um resultado de tratamento satisfatório.<sup>7,8</sup> Quando necessário, cirurgia associada à terapia antimicrobiana é o tratamento recomendado<sup>7</sup> e, quando há lesões extensas e complicações, o paciente pode precisar de longos períodos de internação, com graves implicações socioeconômicas e psicossociais.<sup>9,10</sup>

A UB tem sido relatada em mais de 30 países, principalmente, nos que têm climas tropicais e subtropicais, mas também pode ocorrer em alguns países onde ela ainda não foi reconhecida. O número de relatos de pacientes afetados vem crescendo nos últimos anos.<sup>7</sup> Apesar dos vários casos descritos, a epidemiologia da UB permanece obscura, mesmo em países endêmicos.<sup>8</sup> O conhecimento limitado da doença, de sua distribuição focal e do fato de que afeta, especialmente, as comunidades pobres rurais contribui para a baixa notificação dos casos.<sup>2</sup>

## HISTÓRICO

Em 1897, Sir Albert Cook, um médico britânico que trabalhou no Hospital Mengo em Kampala, Uganda, descreveu úlceras cutâneas que eram clinicamente consistentes com a UB,<sup>7</sup> mas a primeira descrição detalhada da doença causada pela *M. ulcerans* pertence a MacCallum et al. na Austrália, em 1948.<sup>11</sup> Em 1950, no Congo Belga (atual República Democrática do Congo), o primeiro caso africano foi relatado; no mesmo ano, Fenner identificou o bacilo e nomeou-o *Mycobacterium ulcerans*.<sup>1</sup> Desde 1959, vários autores têm descrito inúmeros pacientes com essa doença em regiões tropicais e subtropicais da África Central e Ocidental.<sup>7,12</sup> Nas Américas, é uma doença rara e poucos casos foram relatados. Essa micobacteriose recebeu vários nomes, de acordo com o

local de acometimento ou de observação. Por exemplo, ela foi chamada de úlcera de Bairnsdale na Austrália, úlcera de Buruli em Uganda, úlcera de Tora e úlcera mexicana no México.<sup>12</sup> O primeiro caso brasileiro foi relatado por dos Santos et al. somente em 2007.<sup>13</sup>

Em 1998, após uma conferência internacional promovida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre o controle e a pesquisa da UB realizada em Yamoussoukro, Costa do Marfim, teve início a Iniciativa Global para a Úlcera de Buruli (*Global Buruli Ulcer Initiative* – GBU). A iniciativa é mantida até hoje e inclui vários projetos de pesquisa em diferentes países africanos, onde a UB é endêmica.

## EPIDEMIOLOGIA

A UB ocorre, com frequência, em indivíduos que habitam áreas próximas a leitos de reservatórios de água – rios de fluxo lento, lagoas, pântanos e lagos; mas casos também ocorreram após inundações. Atividades que acontecem perto dos leitos de água, como a agricultura, são fatores de risco. O uso de roupas de proteção parece reduzir o risco de contrair a doença.<sup>7,8</sup> Em Benin, verificou-se uma relação inversa entre a prevalência da doença e à distância da habitação do paciente de um rio. A prevalência aumentou gradualmente de 0,6 para 32,6/1000 quando a distância para o rio diminuiu em 10 km.<sup>14</sup>

Todas as idades e sexos são afetados, mas a maioria dos pacientes está entre crianças menores de 15 anos,<sup>14,15,16</sup> com picos entre 10 e 14 anos e nos adultos, entre 75 e 79 anos de idade.<sup>14</sup> A alta taxa de detecção em pacientes idosos pode estar relacionada reativação de doença latente.<sup>17</sup> Um estudo mostrou que apesar de não haver diferenças de sexo em crianças e adultos, homens com idade superior a 59 anos possuíam maior risco de desenvolver UB que mulheres,<sup>17</sup> esta diferença pode relacionar-se com diferenças nas atividades profissionais e maior acesso aos serviços de saúde.<sup>14</sup>

A UB foi relatada em 30 países da África, das Américas, da Ásia e no Pacífico Ocidental, principalmente, em regiões tropicais e subtropicais (Figura 1). É reconhecida como um problema de saúde pública, por exemplo, em Uganda, Nigéria, Gabão, Gana, Camarões, Libéria, Costa do Marfim, Malásia, Nova Guiné, Togo, Guiana Francesa e República do Benin.<sup>7,12</sup> Na Costa do Marfim, aproximadamente 15.000 casos foram registrados desde 1978. No Benin, até 15% de toda a população estão afetados. Em 1999, houve 6.000 novos casos em Gana.<sup>18</sup> Alguns casos relatados na América do Norte e na Europa têm sido associados a viajantes internacionais.<sup>19</sup> Há registro de alguns pacientes na China, mas a extensão da doença não é conhecida. Nas Américas, esta parece ser mais comum na Guiana Francesa (no entanto, ainda menos

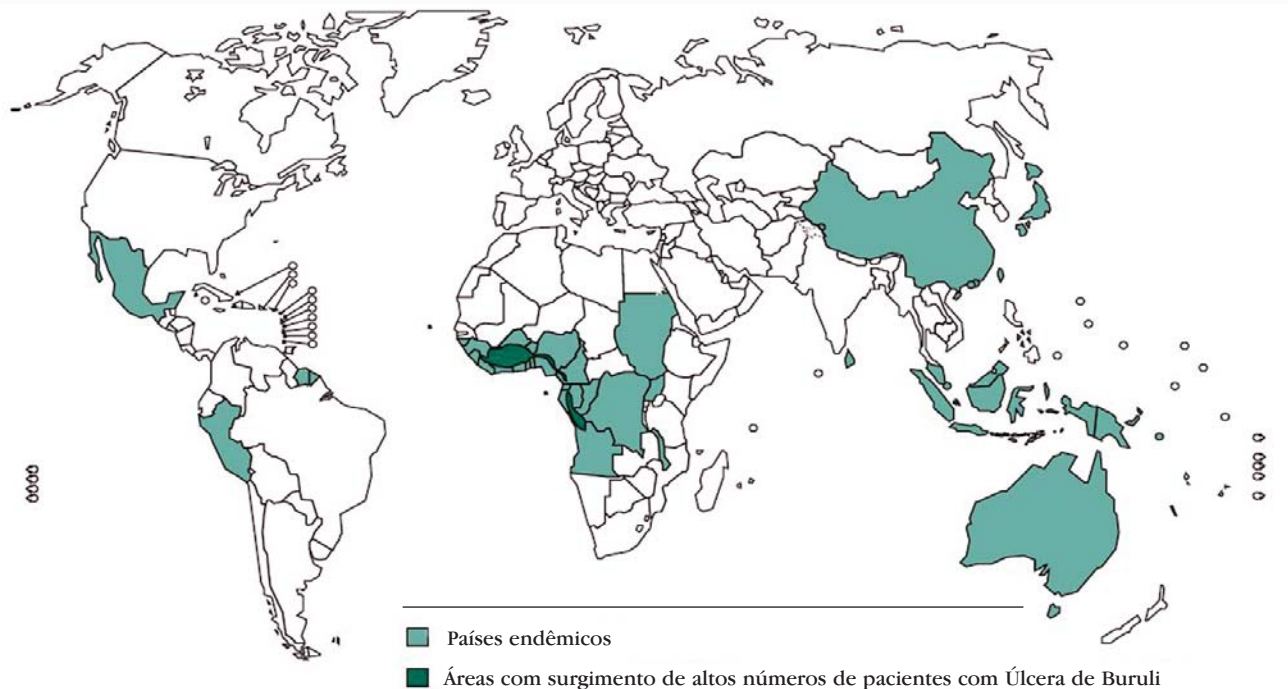


FIGURA 1: Distribuição geográfica da úlcera de Buruli  
Fonte modificada: van der Werf e col.<sup>8</sup>

de 200 casos em 35 anos) do que no Suriname, no México ou no Peru, onde muito poucos casos foram confirmados (menos de dez, por país, no decorrer dos últimos 50 anos). Esses números podem ser somente uma indicação da presença da doença, mas não revelam a magnitude do problema.<sup>8</sup>

O primeiro caso brasileiro foi registrado em 2007 e descrevia uma paciente de 65 anos de idade, atendida por um serviço em Brasília, que apresentava dois anos de evolução clínica de UB e associação de osteomielite. A paciente era moradora de área rural ribeirinha, onde o clima é quente e úmido. Ela foi diagnosticada, primeiramente, como portadora de leishmaniose, enfermidade comum na localidade em que vive. Após cultura para *M. ulcerans*, a partir de amostras de pele e tecido ósseo, foi confirmado o diagnóstico de úlcera de Buruli.<sup>13</sup> Apesar de ser o primeiro caso brasileiro, as similaridades entre clima, vegetação e hábitos de países endêmicos apontam para a idéia de que é possível que o Brasil seja um foco da doença. O desconhecimento desta pelos profissionais de saúde dificulta a identificação e o acompanhamento epidemiológico da UB no País.

Em novembro de 2009, foi publicado por McGann e col. o segundo caso, provavelmente, proveniente de território brasileiro. Refere-se a um turista inglês que teria contraído a doença durante viagem à região do Pantanal brasileiro,<sup>20</sup> o que prova que a doença pode estar mais presente do que se imaginava. Casos referentes a países não

declaradamente endêmicos são muito raros; na literatura, são 21, até o presente,<sup>8,21,22</sup> incluindo-se o último caso brasileiro. A explicação para esse tipo de relato poderia ser a ocorrência de imigração proveniente de país endêmico para UB, em que a doença é adquirida no país de origem ou caso em viajantes provenientes de país não endêmico. A infecção pela *M. ulcerans* está entre as principais úlceras diagnosticadas em viajantes para a África Ocidental, a América Central e outros países ocidentais, assim como leishmaniose, difteria e micoses profundas.<sup>19,21</sup> Apesar do amplo conhecimento quanto ao quadro clínico da UB em países endêmicos, nas outras áreas, esse diagnóstico pode passar despercebido, de modo que os médicos precisam estar cientes de suas características, pois o diagnóstico precoce e o tratamento adequado ajudam na prevenção de deficiências funcionais resultantes dessa infecção. A UB é endêmica, provavelmente, em uma área maior do que é normalmente considerada.

Não há precisão quanto à prevalência exata da doença pelo fato de ser deficiente o conhecimento sobre ela entre os trabalhadores de saúde e o público em geral, o que leva a uma significativa subnotificação. As pessoas mais afetadas por ela vivem em áreas rurais remotas, com pouco contato com o sistema de saúde. Há grande variação na apresentação clínica da doença e isso faz com que a UB seja confundida com outras doenças e úlceras tropicais, o que é agravado com a inexistência de notificação obrigatória, em muitos países.

A partir de vários estudos, atualmente, está claro que há uma relação entre a UB e a água, mas o modo exato de transmissão da *M. ulcerans* não foi estabelecido. Supõe-se que exista um fator ambiental ainda não identificado relacionado com água de fluxo lento à qual são expostas as populações ribeirinhas. Há alguns relatos de possível transmissão por picadas de mosquitos ou insetos.<sup>22-26</sup> Uma pesquisa sugere que, na África, alguns insetos aquáticos da ordem Hemiptera (*Naucoridae* e *Belostomatidae*) podem abrigar a *M. ulcerans* em suas glândulas salivares e transmitir a doença para animais (Figura 2). Um estudo provou que o mosquito *Naucoris* infectado transmite o patógeno a ratos através de picadas, além de ser, naturalmente, colonizado por *M. ulcerans* em aéreas endêmicas.<sup>23,24,25</sup> Esses insetos podem voar muitos quilômetros de seu ponto de origem e isso pode explicar como pacientes que vivem a certa distância de uma fonte de água tornam-se infectados, embora não tão frequentemente quanto os que vivem mais próximos de rios e pântanos.

Dados mais recentes da Austrália sugerem que os mosquitos de pântanos de água salgada apresentam teste positivo para DNA de *M. ulcerans*, apesar de a transmissão por esse tipo de mosquito ainda não ter sido comprovada. Há outras pesquisas em andamento para estabelecer o papel exato de insetos e outros fatores na transmissão da doença aos seres humanos. Se houver confirmação, a UB será a única doença conhecida por micobactérias transmitida por insetos.<sup>7,24,25,26</sup>

A contaminação da pele pode resultar da exposição direta a água estagnada, a gases provenientes de lagoas ou superfícies de pântanos ou

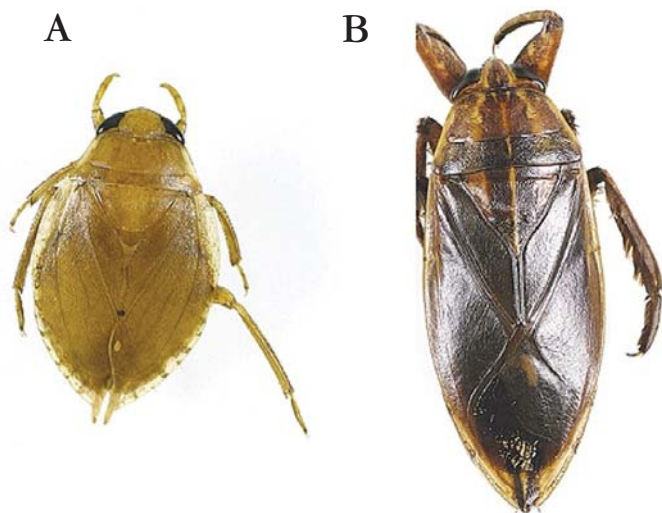


FIGURA 2: Insetos aquáticos naturalmente infectados por *M. ulcerans*. A. *Naucoris flavicollis* (tamanho 1,0cm-5,0cm); B. *Belostoma cordofna* (tamanho 10 cm)

Fonte: Wansbrough-Jones M e col.<sup>2</sup>

a objetos contaminados. Também parece ocorrer por meio de vários tipos de trauma,<sup>27</sup> desde leve, como com uma injeção hipodérmica, a grave, como ferida de minas terrestres, picada de cobra ou, até mesmo, mordida humana. Dois casos registrados mostram a possibilidade da transmissão homem-homem, através de trauma por mordidas.<sup>28,29</sup>

Uma mudança na epidemiologia da UB tem sido atribuída a inundações, crescimento populacional, mineração, extração de madeira das florestas tropicais e represamento de rios, mas não há comprovação dessa associação causal. Há hipóteses de que a *M. ulcerans* seja introduzida em novas regiões por insetos, seres humanos ou outros animais. Alternativamente, o organismo já pode estar amplamente distribuído no ambiente, em baixo número, mas amplificado a níveis significativos após acontecimentos como desmatamentos ou inundações.<sup>16</sup>

Algumas pesquisas recentes sugerem que a prevalência da UB em Uganda parece ter diminuído significativamente. Ali, o represamento do lago Vitória produziu a secagem dos pântanos ao longo do rio Nilo, e esse fato pode ter contribuído para a diminuição dramática da doença.<sup>14</sup>

## IMUNOLOGIA E ETIOPATOGENIA

*M. ulcerans* é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) com predomínio extracelular. Informações recentes sugerem que essa micobactéria não vive livremente no meio ambiente, como se pensava, mas é provável que ocupe um nicho específico dentro de ambientes aquáticos (por exemplo, pequenos animais que vivem na água), de onde é transmitida aos seres humanos por um mecanismo desconhecido.<sup>7</sup> Embora de crescimento lento, *M. ulcerans* podem ser cultivadas em meios utilizados para micobactérias (como o meio de Lowenstein-Jensen), desde que a temperatura de incubação seja mantida entre 29°C e 33°C (menor do que para *M. tuberculosis*), o ambiente seja microaerófilo e o pH se mantenha entre 5,4 e 7,4. Há grande variedade de dados sobre o sucesso no isolamento a partir de amostras clínicas: alguns laboratórios de referência registraram altas taxas de sucesso em casos confirmados clinicamente, utilizando meios de transporte melhorados e métodos de descontaminação.<sup>8</sup>

Há alguma variação entre as cepas de *M. ulcerans* de diferentes áreas geográficas da África, das Américas, da Ásia e da Austrália (Figura 3), mas a relação entre as diferentes estirpes e a virulência em humanos não foi estabelecida.<sup>8</sup> O desenvolvimento de reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificação rápida de *M. ulcerans* em amostras clínicas e ambientais tem melhorado muito o rendimento do diagnóstico, bem como a compreensão da epidemiologia da úlcera de Buruli. A



FIGURA 3: Distribuição geográfica das diferentes cepas de *M. ulcerans*

Fonte modificada: van der Werf TS col.<sup>8</sup>

técnica de PCR identificou sequências repetidas de DNA no genoma da *M. ulcerans*, IS2404<sup>8,30</sup>. Parece haver uma relação direta entre a virulência e o número de cópias repetidas IS2404.<sup>31</sup>

A micolactona é uma exotoxina estável ao calor, lipofílica, que pertence ao grupo dos macrolídeos, o qual causa danos extensos, crônicos e necrosantes à derme papilar, à gordura subcutânea e aos músculos (fáscias e ossos também são afetados, às vezes), resultando em deformidade e incapacidade. A molécula é ativa em concentrações extremamente baixas e não está presente em culturas laboratoriais.<sup>16</sup>

As moléculas de micolactona, quando injetadas em animais de laboratório, são capazes de produzir necrose maciça semelhante à que é observada se esses animais são inoculados com a própria *M. ulcerans*. Com o sequenciamento completo do genoma da *M. ulcerans*, tornou-se evidente que a informação genética para a produção da micolactona é sintetizada por um plasmídeo de 174kb conhecido como pMUM001, o que torna a *M. ulcerans* a única micobactéria cuja virulência é mediada por um plasmídeo. *Mycobacterium marinum* e *M. ulcerans* são micobactérias próximas do ponto de vista filogenético, podendo compartilhar de 98% a 99,8% do seu material genético.<sup>32</sup> O achado molecular que mais claramente separa essas duas espécies é a produção de micolactona pela *M. ulcerans*.<sup>8,16,31,33</sup> Outra micobactéria, *M. liflandii*, isolada de rãs na África Ocidental, é um patógeno relacionado à *M. ulcerans* e à *M. marinum*. A *M. liflandii* também apresenta a sequência IS2404 e todos os genes que codificam a micolactona, exceto a que codifica a mono-oxygenase p450.<sup>2</sup> *M. liflandii* pode produzir nas rãs úlceras similares à de Buruli.

Estirpes de *M. ulcerans* isoladas em determinadas regiões mostram semelhança notável, mas identificaram-se discordâncias importantes no tipo de produção de micolactona de acordo com as regiões geográficas, o que talvez reflita diferenças regionais na apresentação clínica e na virulência de *M. ulcerans*. Esse macrolídeo foi comprovado como o principal fator de virulência e apresenta atividades citotóxicas, analgésicas e imunossupressoras da infecção causada pela *M. ulcerans*.<sup>33</sup>

As diferentes cepas de *M. ulcerans* produzem uma família de macrolídeos com atividades biológicas idênticas, mas com potências diferentes.<sup>34</sup> O primeiro tipo de macrolídeo identificado foi a micolactona A/B, seguida de uma família de variantes dessa toxina (micolactonas C, D e E). Estudos compararam cepas de *M. ulcerans* provenientes de diferentes continentes e verificaram que a micolactona A/B foi a mais potente dos macrolídeos.<sup>35</sup> As cepas africanas e uma cepa originária da Malásia produziram, em maior quantidade, variantes de micolactonas (pelo menos, quatro variantes além dos tipos A/B), o que poderia contribuir para maior citopatogenicidade da cepa em questão.<sup>36</sup> Dessa maneira, uma região com casos de UB com maior extensão e disseminação é observada com maior frequência na África, onde as micolactonas A e B são mais abundantes, diferentemente da Austrália, onde a micolactona C aparece em maior constância quando comparada às micolactonas A e B.

Estudos *in vitro* demonstraram que as atividades imunossupressoras da micolactona ocorrem pela inibição da produção de citocinas da via Th1 - interleucina (IL)-12, interferon (IFN)-alfa e supressão da produção de fator de necrose tumoral (TNF) por monócitos, sendo essas citocinas importantes para o controle da infecção micobacteriana.<sup>37</sup> Também é conhecido que as citocinas da via Th2 (IL-4, IL-13) e as anti-inflamatórias, como IL-10 e fator de crescimento tumoral (TGF), têm um efeito negativo sobre o controle da proliferação micobacteriana, em estudos com tuberculose e hanseníase.<sup>38,39</sup> Kiszewski et al. mostraram que, nas úlceras com granulomas, houve uma expressão significativamente maior de IFN $\alpha$  e menor carga bacilar. Em contrapartida, o perfil de citocinas encontradas na UB sem granulomas foi similar ao encontrado na tuberculose progressiva ativa, em que há redução da função das células Th1 e aumento da atividade Th2, associados à produção elevada de IL-10 e TGF $\alpha$ .<sup>34,38</sup> Isso poderia significar que a presença do granuloma indica melhor proteção imunológica.<sup>34</sup> Então, na UB, parece existir um modelo misto de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias nas áreas de lesão ulcerativa, que variam com a fase de evolução da doença. Lesões ulceradas recentes têm predomínio do perfil de citocinas imunossupressoras,

acompanhadas de elevada carga bacilar, enquanto que úlceras antigas mostram uma mistura de citocinas com predomínio de  $IFN\alpha$ , acompanhadas por baixa carga bacilar e granulomas característicos. Além disso, doença disseminada e osteomielite têm sido associadas a defeitos na formação de granulomas.<sup>40,41</sup>

Muitos indivíduos saudáveis em áreas endêmicas de UB mostram uma resposta imune humoral específica para *M. ulcerans*, sugerindo que a doença se desenvolve somente em uma parte limitada de indivíduos que foram infectados por *M. ulcerans*. A resposta imune mediada por linfócitos Th1 é protetora contra a UB, porém a Th2, que está voltada para a produção de anticorpos, não controla a doença. A resposta imune humoral com produção de anticorpos IgM parece ser mais frequente em pacientes com úlcera ativa do que em seus familiares. Não há registro de coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) como um fator de risco, mas formas clínicas mais graves têm sido descritas em pacientes soropositivos.<sup>42</sup> Alguns indivíduos poderiam escapar da doença por uma proteção individual centrada em uma resposta imune celular.

## HISTOPATOLOGIA

É possível dividir a UB em quatro estágios evolutivos histopatológicos:<sup>43</sup>

- Estágio necrótico não ulcerado: a epiderme fica intacta, mas é, frequentemente, hiperplásica. A derme superior, geralmente, está preservada, mas pode mostrar graus variados de degeneração do colágeno, edema e discreta infiltração de células inflamatórias. Também se pode observar vasculite, com oclusão de vasos por trombos. Nesse período e nas fases ulcerativas iniciais, necrose de coagulação nas porções inferiores da derme, no tecido subcutâneo e na fáscia é facilmente identificada. Nesses locais, BAAR de predomínio extracelular formam ninhos (*clusters*) que são facilmente visualizados no centro da lesão na derme profunda e no pânículo adiposo, assim como a presença de calcificação. Outro achado é presença de células adiposas anucleadas, chamadas de “células-fantasma”;

- Estágio necrótico ulcerado: ocorre perda da epiderme e tentativa de reepitelização nas bordas da úlcera. A epiderme adjacente, em geral, é hiperplásica (hiperplasia pseudoepiteliomatosa). A base da úlcera expõe a derme com material necrótico e fibrose. A necrose do tecido subcutâneo e do colágeno dérmico, com formação de células-fantasma, é acompanhada por edema, inflamação mínima e presença de numerosos BAAR de predomínio extracelular, formando ninhos. A necrose por coagulação atinge até o tecido celular subcutâneo e a fáscia de forma similar à da fase não ulcerativa. Vasculite e áreas de extensa calcificação nas porções inferiores da derme são

visualizadas com frequência (Figura 4);

- Estágio cicatricial inicial (de organização e granulomatosa): é caracterizado pelo início de uma resposta granulomatosa na derme e no tecido celular subcutâneo. Células epitelioides, células gigantes tipo Langhans e linfócitos compõem esta fase. Eventualmente, essas células se organizam e formam granulomas tuberculoides. Macrófagos espumosos, linfócitos e células plasmáticas são, algumas vezes, vistos nas margens do tecido necrótico. O surgimento do tecido de granulação indica o início do processo de cicatrização da úlcera. Nesse estágio, raramente são encontrados BAAR no exame histopatológico;<sup>39</sup>

- Estágio de cicatrização tardia – fibrose e epiderme atrófica.

Os achados histopatológicos são considerados inespecíficos, no entanto, considerando-se os diferentes achados de forma conjunta, estima-se que a sensibilidade do exame anatomopatológico fique em torno de 90%. Já a sensibilidade para a coloração de ZN estaria entre 40% e 80%.<sup>42</sup> Em resumo, os achados mais característicos do estudo histopatológico de uma lesão de UB são necrose do tecido subcutâneo e do colágeno dérmico acompanhada de inflamação mínima (apesar da extensa necrose observada) e de BAAR de predomínio extracelular. Neutrófilos podem ser encontrados entremeados no material necrótico. A pequena quantidade de inflamação poderia ser explicada pela ação da exotoxina, causadora de necrose das células adiposas e do infiltrado inflamatório.<sup>44</sup>

## QUADRO CLÍNICO

As micobactérias não tuberculoides estão presentes no ambiente e em constante contato com os seres humanos e animais. Dessa maneira, a colonização por essas bactérias de indivíduos clinicamente saudáveis é muito comum.<sup>14</sup> O contacto com *M. ulcerans* pode resultar apenas em colonização do tecido saudável, sem a presença de infecção. A evolução para a manifestação clínica da doença depende, primariamente, das defesas do hospedeiro. Outra possibilidade é a infecção primária se auto-resolver, passando despercebida. Há a possibilidade, como mostrada na Figura 5, de a doença provocar sintomas subclínicos ou até mesmo desenvolver um quadro assintomático, permanecendo latente. Mais tarde, o paciente pode ter o foco latente ativado e manifestar os sinais e sintomas clínicos da doença. Algumas vezes, somente é necessário um trauma superficial para a reativação do foco de infecção, com período de incubação muito menor (cerca de 15 dias) do que o período típico, entre dois e três meses.<sup>14</sup> Autores australianos relataram o caso de um paciente possivelmente portador de doença latente que, após terapia

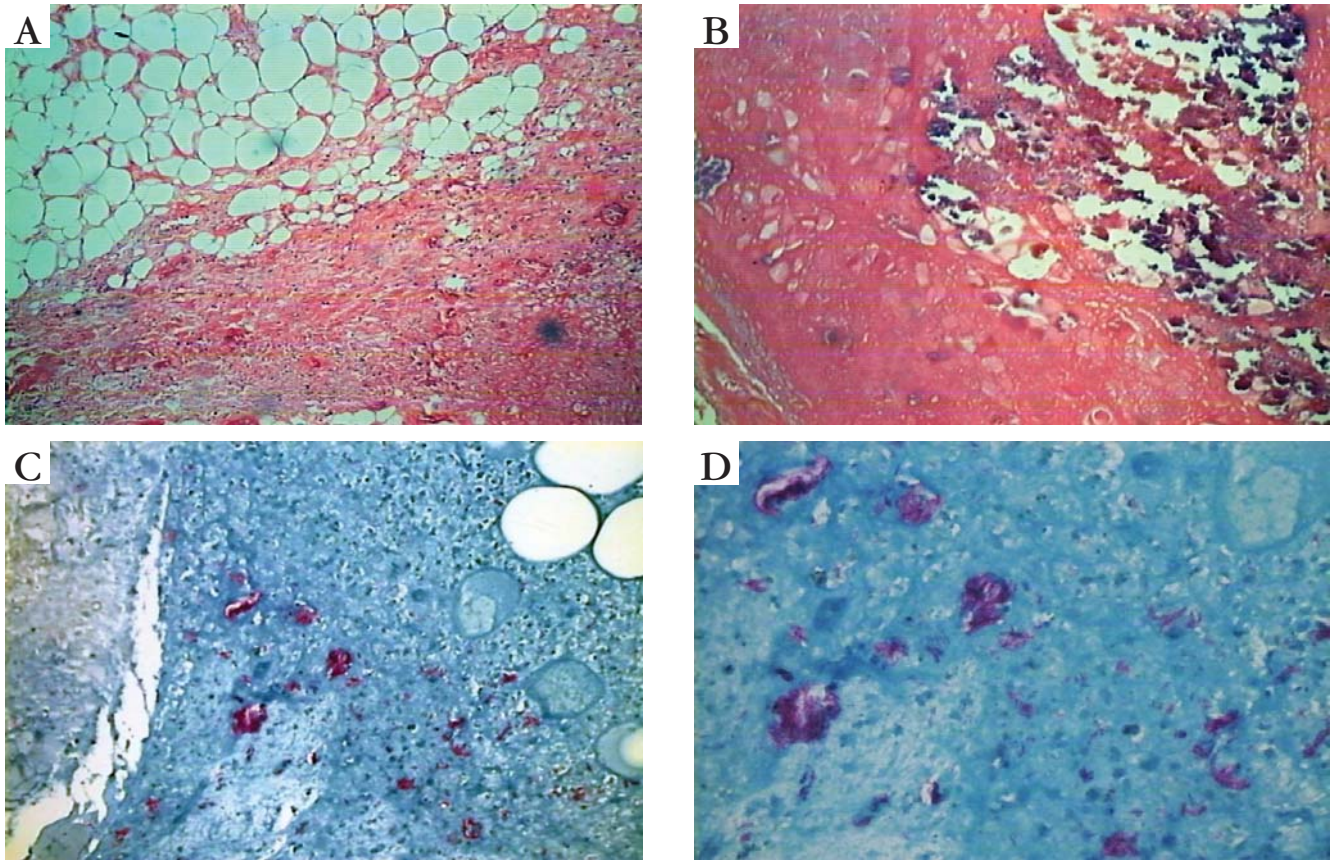


FIGURA 4: A. HE 100x. Células adiposas anucleadas (células-fantasma), acompanhadas de discreto infiltrado inflamatório mononuclear; B. HE 100x. Presença de necrose de coagulação com áreas de calcificação. C. ZN 200x. BAAR agrupados em ambiente extracelular e formando ninhos (*clusters*); D. ZN 400x. BAAR agrupados

imunossupressora com corticosteroides, desenvolveu um quadro de UB disseminada.<sup>45</sup>

A doença causada pela *M. ulcerans* possui um espectro de formas clínicas relacionadas, especialmente, com o tempo entre o início dos sintomas e o atraso na busca pelo sistema de saúde. O período médio de incubação é de dois a três meses.<sup>14</sup> Após a infecção primária, a doença pode permanecer localizada ou se disseminar. Muitos fatores contribuem para a evolução da doença, assim como o estado imunológico do hospedeiro, o tamanho e a profundidade do local de inoculação e a virulência da cepa em questão.<sup>14,22</sup> A forma pré-ulcerativa, muitas vezes, não leva o paciente a procurar atendimento médico e esse período pode variar de poucas semanas a meses.

Clinicamente, a UB pode ser dividida em estágio pré-ulcerativo (pápula, nódulo, placa e edema difuso) e ulcerativo, o qual pode ser representado por úlceras pequenas (menores de 5,0cm) e grandes (maiores de 5,0cm). Também pode ser classificada em doença localizada (pápula, nódulo e úlcera) e disseminada (placas, edema difuso e metastática).<sup>14,43</sup>

A fase inicial da UB começa, frequentemente, como um nódulo cutâneo indolor e móvel, menor que 5cm de diâmetro, que ulcera, geralmente, após algumas semanas, formando uma úlcera com bordas mal delimitadas que a tornam, aparentemente, menor do que o seu tamanho real (Figura 6A). Na população australiana,<sup>16</sup> é mais comum os pacientes notarem uma pequena pústula ou pápula, atribuída, não raro, a uma picada de inseto, sem a fase chamada nodular. Essa pápula tem, em geral, menos de 1,0cm de diâmetro, com eritema na pele adjacente. Essa forma não foi relatada na África.<sup>14</sup> A úlcera ocorre por perfuração da necrose subjacente pela epiderme. Não há dor, mas, quando presente, é relatada como muito discreta. As bordas são caracteristicamente mal delimitadas, solapadas, e há edema da pele contígua. A úlcera pode permanecer pequena, com diâmetro de 1,0cm a 2,0cm, e é mais suscetível à auto-resolução (Figura 6B). Porém, muitas vezes, as úlceras aumentam de diâmetro e destroem a pele ao redor da lesão, podendo atingir tecido ósseo ou progredir para a doença disseminada (Figura 6C). Suas bordas são hiperpigmentadas e o fundo é necrótico.

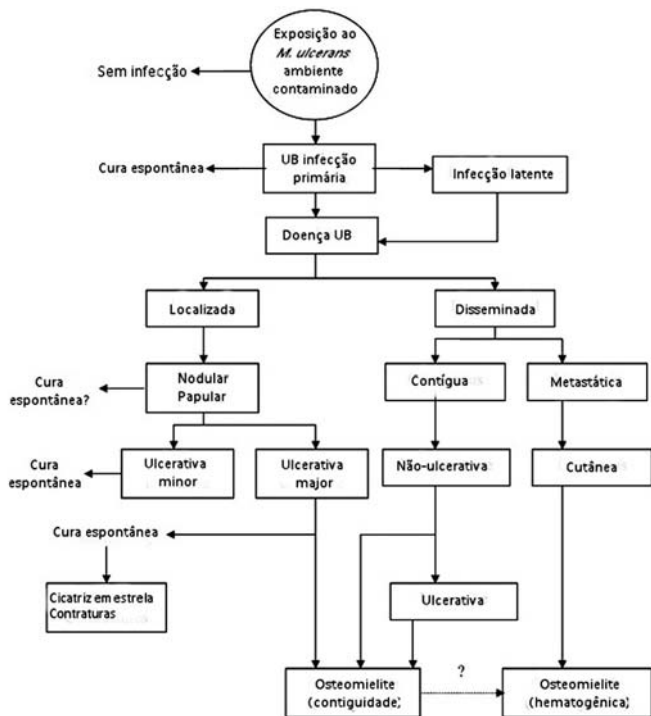


FIGURA 5: Úlcera de Buruli. Quadro clínico. Fluxogramas das formas de apresentação clínica da doença  
Fonte modificada: Portaels F e col.<sup>14</sup>

A doença pode se apresentar, também, como uma grande área de induração marcada, edema difuso das pernas e braços ou uma placa bem delimitada (Figura 7A).<sup>7</sup> As placas são elevadas, endurecidas, indolores, cobertas por certo grau de despigmentação ou um eritema mosqueado. O diâmetro pode ser maior de 2,0cm, podendo atingir uma área de 15,0cm. Pode haver progressão para grandes úlceras de bordas irregulares. Quando somente há a presença de um edema, o quadro é mais difuso, sem o sinal do cacifo e com bordas mal definidas. As lesões edematosas podem chegar a envolver todo um membro e grande parte do tronco. Após alguns dias a algumas semanas, formam-se exulcerações<sup>7</sup> sobre a área.

Lesões podem surgir em novos locais, distantes da lesão original, caracterizando uma forma metastática da doença. Essa evolução do quadro pode ser explicada pelo sistema linfático ou sanguíneo, principalmente, diante da forma disseminada.<sup>14</sup>

Estirpes de *M. ulcerans* isoladas de diferentes formas clínicas da doença em determinada região geográfica parecem idênticas, sugerindo que os fatores do hospedeiro podem desempenhar um papel importante na determinação das diversas apresentações clínicas.<sup>7,16</sup> Devido às propriedades locais imunossupressoras da micolactona ou, talvez, como consequência de outros mecanismos desconhecidos, a doença evolui sem dor, febre ou



FIGURA 6: A. Lesão nodular inicial na úlcera de Buruli; B. Lesão ulcerada de pequenas dimensões; C. Lesão ulcerada de grandes dimensões de bordas solapadas

resposta inflamatória sistêmica,<sup>15</sup> o que pode explicar, em parte, por que, muitas vezes, as pessoas afetadas não procuram tratamento imediato. No entanto, sem tratamento, ocorre a formação de grandes úlceras. A base da úlcera inicial contém, geralmente, uma secreção esbranquiçada, semelhante ao algodão, e,

Foto (cortesia): P. Couppié/Guiana Francesa, H. Guerra/Peru





Foto (cortesia): H. Assé/Costa do Marfim

FIGURA 7: A. Área edematosa acometendo todo o membro superior; B. Lesão ulcerada de grandes dimensões acometendo todo o membro inferior

por vezes, pode formar escaras. A pele ao redor da lesão torna-se cada vez mais pigmentada.<sup>7</sup> As úlceras, quando amplas, chegam a envolver uma extremidade inteira ou grande parte do tronco (Figura 7B).

Uma das consequências de uma úlcera extensa é a progressão até tecido ósseo, aumentando o risco de osteomielite<sup>16,46</sup> e, posteriormente, deformidades ou até mesmo amputações. O envolvimento de outros órgãos é muito raro.<sup>22</sup> A osteomielite metastática também já foi relatada e pode ocorrer em aproximadamente 10% dos pacientes com UB, sendo diretamente proporcional ao número de lesões cutâneas.<sup>16</sup>

A involução das lesões pode resultar em sequelas atroficas ou cicatrizes simétricas, algumas vezes, hipotróficas ou queloidianas, com contraturas e comprometimento da função de membros quando localizadas perto de articulações ou sobre elas. As cicatrizes podem causar restrição de movimento dos membros, limitando a capacidade de realizar as atividades diárias e dificultando a participação nas

atividades laborais (Figura 8).<sup>47,48</sup> O aspecto estético da cicatriz também pode criar problemas sociais, causando o afastamento das atividades que fazem parte do dia a dia do indivíduo afetado. As incapacidades permanentes atingem cerca de um quarto dos pacientes.<sup>7</sup> A doença pode atingir qualquer parte do corpo, mas, em cerca de 90% dos casos, as lesões ocorrem nos membros, sendo que, em quase 60% deles, nos membros inferiores.<sup>7,8</sup>

Diferentemente da tuberculose (TB), não há evidências que sugiram que a infecção com o HIV predispõe o indivíduo à UB,<sup>12</sup> mas a doença disseminada associada a HIV já foi relatada.<sup>49,50</sup> Há pouca variação sazonal na incidência da doença,<sup>8</sup> porém, estudos mostraram que tanto na Austrália como na Nova Guiné, na República dos Camarões, em Uganda, em Gana e na Costa do Marfim há uma discreta tendência de aumento nos casos de UB em períodos relativamente secos.<sup>51</sup>

Fatores relacionados à desnutrição, como hipoproteïnemia ou anemia, foram associados ao aparecimento de sintomas e à suscetibilidade do hospedeiro à úlcera de Buruli.<sup>16,51</sup> Isso poderia ser explicado pela deficiência de micronutrientes como o zinco, a qual diminui as defesas contra toxinas bacterianas e também reduz a função das células T e da imunidade mediada por células. Além disso, desconhecimento sobre a doença, higiene deficitária, problemas de infraestrutura, como habitação precária ou falta de rede de esgoto, falta de recursos médicos, falta de fácil acesso a serviços de saúde, práticas culturais de risco, nutrição inadequada, pobreza em geral aumentam o risco de contato e infecção por patógenos agressores.<sup>51</sup>

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico diferencial depende da fase de apresentação e das condições relevantes presentes na área onde vive o paciente.<sup>8</sup> Em alguns países endêmicos, particularmente, na África Ocidental, a UB pode ser confundida com oncocercoma (nódulos da oncocercose), noma (*Cancro oris*), boubá, forma nodular da leishmaniose, carcinoma espinocelular, sarcoma de Kaposi, tuberculose cutânea, pioderma gangrenoso, hanseníase e sífilis.<sup>8,14</sup>

A apresentação em placa e edematosa da doença por *M. ulcerans* pode simular uma micose profunda, erisipela, hematoma, lúpus vulgar, eczema, sarcoidose disseminada, em placas, necrobiose, lipoma, cisto epidérmico, linfadenite ou linfadenopatia, hidradenite. A forma edematosa da doença faz diagnóstico diferencial com osteomielite por outras causas, piomiosite, elefantíase, edema da insuficiência renal ou cardíaca, anemia, desnutrição e compressão linfática por tumor.<sup>14</sup>



FIGURA 8: A. Extensa área de cicatriz secundária à úlcera de Buruli; B. Cicatriz extensa acometendo o membro superior com degeneração para carcinoma epidermoide

Lesões ulcerativas podem ser confundidas com a úlcera tropical (membros inferiores).<sup>8</sup> No entanto, as úlceras tropicais, em geral, são dolorosas e acometem somente a parte inferior das pernas. A leishmaniose é um diagnóstico diferencial importante na América do Sul e o carcinoma espinocelular também pode se apresentar como úlceras. A característica da borda da úlcera, solapadas, remete ao diagnóstico de pioderma gangrenoso. Há, ainda, a possibilidade de confusão diagnóstica com fascíte necrotizante, esporotricose, antraz e outras úlceras fagedênicas tropicais de estase.<sup>14</sup> Na forma cicatricial, deve-se fazer diagnóstico diferencial com cicatrizes por queimadura de terceiro grau e lesões cicatriciais de osteomielite crônica.<sup>14</sup>

## DIAGNÓSTICO

A UB é, com frequência, diagnosticada e tratada com base em informações clínicas por profissionais de saúde experientes em áreas endêmicas. Os critérios clínicos de maior suspeição para UB são:<sup>14,16,52</sup>

- 1) presença de lesão crônica por semanas ou meses;
- 2) ausência de febre ou linfadenopatia regional;
- 3) lesão nodular, placa endurecida ou edema;
- 4) uma ou mais úlceras crônicas com bordas mal delimitadas, solapadas ou cicatrizes deprimidas;
- 5) edema sobre uma articulação dolorida, sugerindo envolvimento ósseo;
- 6) paciente menor de 15 anos;
- 7) paciente que mora ou esteve em uma área endêmica.

Diagnósticos laboratoriais são pouco usados na tomada de decisões sobre o tratamento, devido a dificuldades logísticas e operacionais.<sup>16</sup> Apesar de a maioria dos trabalhadores da área de saúde de regiões endêmicas ser capaz de fazer o diagnóstico clínico preciso, é importante, quando possível, a confirmação microbiológica.<sup>14</sup> Essa medida ajuda a esclarecer a real prevalência e incidência da UB e a confirmar novos focos, bem como uma recidiva e reinfecção pós-tratamento. O diagnóstico laboratorial também pode ser usado para confirmar o diagnóstico clínico retrospectivamente com *swabs* e tecidos retirados durante o tratamento, mas isso raramente é feito. A coleta de amostras depende da forma clínica da doença e do objetivo do teste em questão.<sup>8,14</sup> Em geral, retiram-se duas amostras por lesão.<sup>43,53</sup> Múltiplos *swabs* são feitos da borda das lesões, pois o centro costuma não ser positivo para *M. ulcerans*. Em pacientes submetidos a cirurgia, as amostras devem ser colhidas do tecido retirado para análises bacteriológicas e histopatológicas.<sup>14,43</sup> Para a confirmação de osteomielite, deve-se realizar curetagem do tecido ósseo. Apesar de certo avanço nas técnicas de coleta de material, o acesso a laboratórios competentes para a leitura desses exames é complicado.<sup>14</sup>

Existem cinco métodos laboratoriais de confirmação comumente utilizados:

- **Exame direto de esfregaço** – exame feito (com a coloração de Ziehl-Neelsen) em *swabs* de úlceras ou esfregaços a partir de biópsias de tecidos que podem ser realizadas rapidamente em unidades de saúde locais onde a baciloscopia para tuberculose também é feita.<sup>7</sup> A sensibilidade do método, porém, é baixa (cerca de 40%),<sup>18</sup> já que a população de *M. ulcerans* tende a diminuir ao longo do tempo, mas é importante ressaltar que a positividade do teste varia com a forma clínica. Este é mais útil no estágio ulcerativo<sup>8</sup>, porém, se a lesão não estiver ulcerada, uma biópsia cutânea permitirá a realização do exame. Na forma nodular, a positividade pode chegar a 60% e até 80% na forma edematosa, tanto no exame direto quanto na cultura<sup>16</sup>. Esse é considerado, por muitos, o método mais simples e disponível para chegar ao diagnóstico<sup>53</sup>:

- **Cultura para *M. ulcerans*** – procedimento feito em esfregaços de úlceras ou biópsias de pele no meio de Lowenstein-Jensen que leva 6-8 semanas ou mais, com sensibilidade de aproximadamente 20%-

60%<sup>7</sup>. A *M. ulcerans* é particularmente difícil de cultivar quando a amostra é originária de tecido ósseo;<sup>16</sup>

- **Reação em cadeia da polimerase (PCR)** – teste cujos resultados podem ser obtidos no prazo de dois dias em esfregaço de úlceras ou biópsias de tecidos; a sensibilidade é de 98%.<sup>2,7</sup> A maioria dos estudos utiliza a sequência IS2404<sup>2,8</sup>. A técnica de PCR foi refinada pela adição de DNA uracil glicosilase e de trifosfato deoxiuridina em vez de trifosfato desoxitimidina à mistura da reação, o que reduz o risco de falsos positivos devido à contaminação.<sup>54</sup> A PCR com reagentes liofilizados de PCR e tampões de transporte também foi desenvolvido para superar as dificuldades técnicas nos trópicos.<sup>54</sup> A positividade do teste de PCR e histopatológico não varia com a forma clínica;

- **Histopatologia** – método que exige biópsias de tecidos; é útil, também, para diagnóstico diferencial quando os resultados de outros métodos são negativos. Deve ser realizada com bisturi, evitando-se o uso de *punches*. A incisão precisa envolver a borda da lesão e alcançar o subcutâneo. Sua sensibilidade pode chegar a 90%,<sup>7</sup> como em um estudo feito em Gana; apesar de os autores encontrarem uma sensibilidade de 82%, eles consideraram a patologia como o método mais sensível;<sup>53</sup>

- **Coleta de material por agulha fina** – esta técnica é utilizada em casos de lesões clínicas do tipo nódulo, permitindo a coleta de material para estudos posteriores, como exame direto e cultura.<sup>14</sup>

Muitas vezes, alguns métodos laboratoriais ficam restritos a centros de estudo e de referência, não chegando a algumas áreas endêmicas, como é o caso da PCR. Na prática clínica, não raro, os casos são conduzidos sem confirmação microbiológica. Quatro testes laboratoriais estão disponíveis, atualmente, para confirmar o diagnóstico de UB: 1) exame direto

da secreção com pesquisa de BAAR com coloração de Ziehl-Neelsen ou auramine; 2) cultura; 3) PCR para a sequência IS2404 e 4) histopatologia.<sup>14</sup> A OMS recomenda a realização de pelo menos dois testes laboratoriais para a confirmação diagnóstica, tornando-se, dessa maneira, mais difícil encontrar falso-positivos e falso-negativos. Um teste diagnóstico mais simples e rápido para a UB é necessário, pois a doença precoce (nódulo) pode ser tratada localmente e com baixo custo. A OMS está revendo sua recomendação anterior para que dois testes confirmatórios fossem obtidos para estabelecer um diagnóstico definitivo.<sup>8</sup>

#### TRATAMENTO

Algumas vezes, lesões localizadas podem envolver espontaneamente; entretanto, sem a implementação do tratamento, na maioria dos casos, a UB resulta em deformidades físicas que levam a incapacidades, problemas psicológicos e estigmas. A detecção precoce de casos ativos, tratamento adequado e movimentação articular completa da área atingida são essenciais para a prevenção das incapacidades. Segundo a OMS,<sup>7,8</sup> as recomendações atuais para o tratamento são as seguintes:

- Associação de rifampicina e um aminoglicosídeo, estreptomina ou amicacina, durante oito semanas, como tratamento de primeira linha para todas as formas da doença ativa. Nódulos ou casos simples podem ser tratados sem internação. Efeitos colaterais foram relatados, mas são considerados muito raros (Quadro 1). As doses recomendadas de rifampicina e estreptomina são: rifampicina, 10mg/kg de peso corporal por via oral, diária, por oito semanas; estreptomina, 15mg/kg de peso corporal por via intramuscular, diária, por oito

**QUADRO 1:** Principais efeitos colaterais associados às drogas sugeridas no tratamento para a úlcera de Buruli

Efeitos colaterais comuns	Provável droga responsável	Conduta
Anorexia, náusea, dores abdominais	Rifampicina	Continuar tratamento com administração de drogas com pequenas refeições ou à noite, antes de dormir
Icterícia e hepatite (com exclusão de outras causas)	Rifampicina	Interromper tratamento
Choque, púrpura, insuficiência renal aguda	Rifampicina	Interromper tratamento
Hipoacusia (na ausência de cera confirmada por otoscopia)	Estreptomina	Interromper tratamento
Tontura com vertigem e nistagmo	Estreptomina	Interromper tratamento

Fonte adaptada: OMS/2004<sup>18</sup>

semanas (Quadro 2). Essa droga é contraindicada para grávidas. A amicacina pode ser uma opção na impossibilidade do uso da estreptomicina e é administrada na dose de 15mg/kg de peso corporal por via intramuscular, diária, por oito semanas;<sup>52</sup>

- Cirurgias para remover tecido necrosado e enxertos cutâneos para facilitar a cicatrização tornam a recuperação mais rápida e eficaz: são realizadas para corrigir defeitos, contraturas e a função das articulações afetadas, além de melhorar os aspectos estéticos;

- Intervenções para prevenir ou minimizar incapacidades físicas, emocionais e sociais.<sup>47,48</sup> A melhor prevenção é a sensibilização da população e dos profissionais de saúde sobre como suspeitar da doença e confirmá-la e, posteriormente, como realizar o tratamento adequado. Associadas à terapia antibiótica, outras ações são necessárias para evitar complicações e incapacidades. A principal é a educação, que garante a oportunidade para o paciente e sua família aprenderem os cuidados com eles mesmos e deles participarem desde o momento do diagnóstico. Os cuidados mais importantes são:

- de cura, que facilitam a cicatrização, evitando contraturas dos tecidos moles e articulares;

- exercícios e posicionamento da parte afetada para evitar contraturas;

- controle de edema;

- cuidados com a pele e com a cicatriz, de modo que os mantenham hidratados, lubrificados, móveis (sem adesões) e protegidos;

- participação nas atividades diárias;

- boa dieta, que facilita a cicatrização;

- higiene adequada, que ajuda a evitar infecções;

- conhecimento de que, quando preciso, deve-se pedir ajuda de outros.

Por muito tempo, o tratamento da UB era exclusivamente cirúrgico e as cirurgias, muitas vezes, eram mutiladoras. O tratamento medicamentoso teve início somente em 2005 e baseou-se na associação de rifampicina e estreptomicina para que as lesões e o edema diminuíssem, facilitando a excisão cirúrgica.<sup>55</sup>

O tratamento cirúrgico na UB consistia, inicialmente, na excisão radical de todos os tecidos necróticos mais uma borda de tecido normal, seguida por enxerto de pele. Estudos mostraram que drogas antimicrobianas (rifampicinas, aminoglicosídeos, macrolídeos e quinolonas) tinham um efeito inibidor sobre o crescimento de *M. ulcerans in vitro e in vivo* e que as combinações de tratamento contendo aminoglicosídeos eram mais eficazes do que as que não incluíam esse medicamento.<sup>8</sup> Um estudo anterior, realizado pelo Conselho Britânico de Pesquisa em Uganda, conseguiu comprovar o efeito benéfico da clofazimina.<sup>8</sup> Em outro estudo em Gana, pacientes com diagnóstico clínico de forma nodular da doença foram randomizados para receber duas, quatro, oito ou 12 semanas de rifampicina 10mg/kg e de estreptomicina 15mg/kg. Após esses períodos, todos os pacientes foram submetidos a cirurgia e biópsias cutâneas foram, então, analisadas por PCR, cultura e histopatologia. Nos pacientes tratados por duas semanas, *M. ulcerans* viáveis ainda podiam ser cultivadas, ao passo que, em todos os outros pacientes tratados por, pelo menos, quatro semanas, bacilos vivos não puderam ser isolados. Clinicamente, entretanto, a maioria dos pacientes respondeu à estreptomicina e à rifampicina; em alguns casos, as lesões resolveram-se completamente.<sup>55</sup>

Nienhuis e col. conduziram um estudo que comparou o uso de estreptomicina e rifampicina por oito semanas com o esquema de rifampicina por oito semanas mais estreptomicina por apenas quatro, associado ao uso de claritromicina oral por mais quatro semanas. Os autores mostraram que 96% dos pacientes do grupo que utilizou estreptomicina por oito semanas e 91% dos pacientes do esquema de estreptomicina por quatro semanas seguidas por quatro semanas de claritromicina oral obtiveram cura das lesões após um ano e não tiveram recorrência após o tratamento antibiótico. A diferença entre os esquemas terapêuticos foi muito pequena, o que aponta para a ideia de que ambos seriam eficazes. Esse estudo mostrou, também, que lesões de UB

QUADRO 2: Doses recomendadas para o tratamento da úlcera de Buruli

Peso do paciente (kg)	Rifampicina (300mg/comprimido)		Estreptomicina (1g/ 2ml)	
	Dose (mg)	N. de comprimidos	Dose (g)	Volume (ml)
5-10	75	0,25	0,25	0,50
11-20	150	0,50	0,33	0,70
21-30	300	1,00	0,50	1,00
31-39	300	1,00	0,50	1,00
40-54	450	1,50	0,75	1,50
>54	600	2,00	1,00	2,00

Fonte adaptada: OMS/2004<sup>48</sup>

iniciais e limitadas podem ser efetivamente tratadas sem procedimentos cirúrgicos.<sup>56,57</sup> Estudos já haviam indicado que a realização de uma excisão simples nessas lesões iniciais mostrava taxa de recorrência de 16%, depois de um ano.

Mesmo após a comprovação do efeito terapêutico dos antibióticos na UB,<sup>56,57</sup> em algumas situações, cirurgias ainda são necessárias. O tipo desse tratamento cirúrgico vai depender da forma clínica da doença, sendo pápulas, nódulos e pequenas úlceras excisadas com fechamento simples. Evitar procedimentos cirúrgicos agressivos permite um resultado funcional mais satisfatório.<sup>58</sup> Tem sido observado que cirurgias extensas e desnecessárias podem danificar os tecidos saudáveis e não impedir recidivas. Para pacientes com lesões faciais, a cirurgia não é utilizada como opção terapêutica. O comprometimento de tecido ósseo implica o encaminhamento do paciente a um ortopedista.

Há uma divisão didática da OMS<sup>52</sup> em categorias

de tratamento, de acordo com o tamanho da lesão e outras complicações (Quadro 3). Essas categorias de tratamento têm o objetivo de ajudar no manejo da doença e não cobrem todas as formas clínicas. Uma análise cuidadosa e adaptativa do quadro deve ser feita para o controle de todas as formas da doença e, a partir de agora, é preciso levar em consideração os achados de Nienhuis e col., para evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários.

O movimento completo da parte afetada no início do diagnóstico, durante o tratamento e depois deste pode prevenir contraturas devido ao processo de cicatrização. O paciente e sua família precisam aprender como fazer os movimentos como parte dos seus cuidados diários. A equipe de saúde e o agente de saúde comunitário devem saber praticar esses movimentos para orientar o paciente e sua família. A maioria dos serviços de fisioterapia e reabilitação está nos centros de referência para tratamento da UB em países endêmicos. Infelizmente, o acesso a esses

**QUADRO 3:** Divisão em categorias para auxiliar na conduta terapêutica do paciente com úlcera de Buruli

<b>Categoria</b>	<b>Forma da doença</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Objetivo principal</b>	<b>Objetivo secundário</b>	<b>Nível no sistema de saúde</b>	<b>Diagnóstico</b>
I	Pequenas lesões recentes (nódulos/pápulas/placas e úlceras com menos de 5 cm de diâmetro)	Para pápulas e nódulos, se a excisão imediata é possível, iniciar antibióticos pelo menos 24 horas antes do procedimento e continuar por 4 semanas. Caso contrário, tratar todas as lesões nesta categoria com antibióticos por 8 semanas.	Cura sem cirurgia, excluindo o desbridamento de tecido necroado.	Redução e prevenção de recorrências.	Centros de saúde comunitários e hospitais distritais.	Diagnóstico clínico claro e exames laboratoriais.
II	Placas não-ulcerativas e ulcerativas e formas edematosas. Lesões ulcerativas extensas com mais de 5 cm de diâmetro. Lesões na cabeça e pescoço e principalmente face.	Tratadas com antibióticos por pelo menos 4 semanas, após cirurgia (se necessária), seguida por mais 4 semanas de antibióticos.	Redução da extensão da excisão cirúrgica.	Redução e prevenção de recorrências.	Hospitais distritais e terciários.	Diagnóstico clínico claro e exames laboratoriais.
III	Formas disseminadas, mistas, por exemplo: ostiomielite, osteíte, envolvimento articular.	Tratar por pelo menos uma semana antes da cirurgia e continuar para um total de 8 semanas de tratamento.	Redução da infecção e disseminação pelo M ulcerans depois da cirurgia.	Redução e prevenção de recorrências. Redução da extensão da excisão cirúrgica.	Hospitais distritais e terciários.	Diagnóstico clínico claro e exames laboratoriais.

Fonte adaptada: OMS/2004<sup>48</sup>

centros é limitado, mas eles são muito importantes na complementação do tratamento cirúrgico.<sup>7,47</sup> Outros tratamentos tópicos têm sido propostos, como o tratamento térmico, o oxigênio hiperbárico, a argila medicinal, a fenitoína em pó e a pomada de nitrito.<sup>8</sup>

As infecções recorrentes são um problema, principalmente, em indivíduos imunocomprometidos e em pacientes com doença disseminada, assim como para os que desenvolveram osteomielite por *M. ulcerans*. Como pacientes com lesões que envolvem as articulações são propensos a desenvolver contraturas, a maioria dessas pessoas se beneficia de ações para prevenir incapacidades: atividades e exercícios para manter ou melhorar os movimentos desde o diagnóstico e após o tratamento. Se a movimentação articular não melhora ou é agravada, o paciente deve ser encaminhado para centros de referência onde possa contar com acompanhamento fisioterápico.<sup>2</sup> As taxas de recorrências após o tratamento antibiótico são inferiores a 2%, em comparação com 16%-30% com o tratamento cirúrgico exclusivo.<sup>7,56</sup> Esses dados estimularam a mudança na estratégia terapêutica para a UB, que, até 2004, era voltada para o tratamento cirúrgico.

#### ACOMPANHAMENTO E PROGNÓSTICO

Após o tratamento antibiótico completo, o paciente deve ser acompanhado por, no mínimo, dez meses para que seja confirmada a cura. Também é importante o seguimento para que seja possível o diagnóstico de possíveis complicações e para observar qualquer recorrência.<sup>52</sup> A prática das últimas nove tarefas do quadro 4 pode evitar ou minimizar incapacidades e precisa ser iniciada desde o diagnóstico, continuando após a alta, quando necessário.<sup>59</sup>

A evolução da doença pode variar em gravidade. Em algumas áreas, as úlceras cicatrizam lentamente com fibrose e retração. Nos membros, a retração pode ser extensa e comprometer a função de forma permanente. As lesões faciais podem levar a deformidade estética importante ou até mesmo à perda do globo ocular. A morte por infecção por *M. ulcerans* é rara, embora a infecção bacteriana secundária possa complicar extensas áreas de ulceração.<sup>16</sup> Na maioria das vezes, o estado geral do paciente não é afetado.<sup>12</sup> Já houve relatos de surgimento de carcinomas espinocelulares em áreas cicatriciais após o quadro de úlcera de Buruli.<sup>60</sup> Os cuidados<sup>59,61</sup> com as cicatrizes são muito importantes, para diminuir ressecamento cutâneo, fissuras, trauma no decorrer do trabalho ou durante o *laser*, queimadura solar e problemas envolvendo a movimentação de tecidos moles e articulares.<sup>47</sup>

#### PREVENÇÃO

A prevenção da UB é complicada pelo fato de não haver conhecimento preciso das formas de transmissão ou isolamento de antígeno específico para o desenvolvimento de uma vacina. O bacilo Calmette-Guérin (BCG) parece oferecer alguma proteção contra a doença a curto prazo e, embora ainda seja objeto de discussão, a vacina do BCG parece proteger contra a osteomielite.<sup>2,7,62</sup>

Na ausência de instrumentos eficazes para controlar a UB, estratégias atuais se destinam a reduzir o sofrimento prolongado, a deficiência e os encargos socioeconômicos relacionados com a doença.<sup>7,8</sup> Na reunião anual da OMS para manejo e controle da UB realizada em Genebra, Suíça, em março de 2005, estratégias de controle foram acordadas:<sup>8</sup>

- detecção precoce de casos nas comunidades, com informação, educação e comunicação;
- prevenção das incapacidades;
- formação de trabalhadores de saúde dentro das comunidades;
- gerenciamento de casos (uma combinação de antibióticos, cirurgia e prevenção de incapacidades/reabilitação);
- confirmação laboratorial dos casos;
- armazenamento padronizado de dados e sistema de comunicação por meio de formulários BU 01 e BU 02 e de um *HealthMapper*;
- reforço dos serviços de saúde de referência;
- monitoramento e avaliação das atividades de controle.

#### CONCLUSÃO

A UB, causada pela *M. ulcerans*,<sup>1</sup> tem sido relatada em mais de 30 países, principalmente, nos que apresentam climas tropicais e subtropicais,<sup>7</sup> mas sua epidemiologia permanece obscura, mesmo em países endêmicos. É reconhecida como um problema de saúde pública, por exemplo, em Uganda, Nigéria, Gabão, Gana, Camarões, Libéria, Costa do Marfim, Malásia, Nova Guiné, Togo, Guiana Francesa e República do Benin.<sup>7</sup> Além disso, o conhecimento limitado da doença, de sua distribuição focal e do fato de que afeta, especialmente, as comunidades pobres rurais contribui para a baixa notificação dos casos.

As similaridades entre clima, vegetação e hábitos de países endêmicos apontam para a idéia de que é possível que o Brasil seja um foco da doença. O desconhecimento dos profissionais de saúde sobre a doença dificulta a identificação e o acompanhamento epidemiológico da UB no País. Em 2007, o primeiro caso brasileiro<sup>13</sup> foi publicado e então, em novembro de 2009,<sup>20</sup> McGann e col. relataram o segundo caso proveniente de território brasileiro, o que mostrou que a possibilidade da presença da doença em

**QUADRO 4:** Dez tarefas para prevenção de incapacidades na úlcera de Buruli:  
 “Tarefas para pessoas afetadas pela úlcera de Buruli que desejam prevenir incapacidade - Eu consigo!”

10 Tarefas	Ponto Chave 1	Ponto Chave 2	Quando começou?	Frequência?	Resultado esperado
<b>Tarefa 1 Diagnóstico &amp; Tratamento</b>	Diagnóstico precoce - encontrar outros casos de UB o mais cedo possível, antes que muitos danos tenham ocorrido	Fazer seu tratamento	Já!	Diariamente por 8 semanas	Os germes estarão mortos, mas: Você precisará fazer outras coisas para ajudar seu corpo curar completamente
<b>Tarefa 2 Higiene</b>	Lavar o corpo	Lavar as mãos com frequência	Agora!	Diariamente	Ficar limpo Prevenir infecções
<b>Tarefa 3 Nutrição</b>	Saber quais alimentos ajudam a cicatrização	Comer o melhor alimento que conseguir	Agora!	Diariamente 2-3 vezes	O corpo vai se curar mais depressa
<b>Tarefa 4 Ferida &amp; Cuidados com a Pele</b>	Lavar com água Óleo para manter a pele flexível	Vestir-se com roupas limpas <sup>1</sup> Evitar bandagens apertadas (restritivas), mas que encorajem o movimento <sup>2</sup>	Assim que a ferida é descoberta - mesmo antes do diagnóstico exato ser feito	Diariamente, até cicatrizar	Feridas cicatrizam A pele está macia e flexível
<b>Tarefa 5 Movimento &amp; Exercício</b>	Tente fazer o movimento da parte afetada assim como o outro lado <sup>2</sup>	Faça suas atividades normais <sup>2</sup>	Iniciar a movimentação e os exercícios, logo que a UB é diagnosticado <sup>2</sup>	Muitas vezes por dia (a cada 1-2 hs)	Movimento normal
<b>Tarefa 6 Posição</b>	Quando em repouso ou dormindo, a fim de esticar a ferida ou cicatriz	Posição que permita a drenagem do inchaço	No diagnóstico, se há alguma limitação de movimento ou qualquer inchaço	Diariamente	Evitar contraturas Reduzir inchaço
<b>Tarefa 7 Edema</b>	Elevar o membro afetado e encorajar a movimentação	Bandagens a partir do final do membro para cima	No diagnóstico, se houver inchaço	Maioria do dia e noite, até não haver mais inchaço	Diminui a dor e permite o movimento completo
<b>Tarefa 8 Cuidados com a Cicatriz</b>	Sabonete & Óleo	Massagem & Protetor <sup>1</sup> contra a extensão da pele	Assim que suas feridas estiverem curadas	Diariamente por 1- 2 anos	Cicatriz móvel, discreta Movimento completo
<b>Tarefa 9 Participação</b>	Praticar auto-cuidado. Envolver familiares	Participar das atividades da escola, trabalho e sociais	Já!	Diariamente	Viver uma vida normal
<b>Tarefa 10 Ajuda Extra</b>	Saber quando precisa de ajuda	Saber onde encontrar ajuda Usar telefone ou email	Quando necessário	Quando necessário	Resolver problemas Melhorar funcionalidade

<sup>1</sup> Considere aplicar uma leve pressão com uma esponja, <sup>2</sup> Não é preciso fazer exercícios por 10 dias depois de um enxerto cutâneo; movimentação é benéfica mas pode causar desconforto, mas o movimento forçado que prova dor intensa é prejudicial e deve ser evitado.

Fonte adaptada: Lehman L, et al.<sup>59</sup>

território nacional é plausível.

Apesar do amplo conhecimento quanto ao quadro clínico da UB em países endêmicos, nas outras áreas, esse diagnóstico pode passar despercebido.

Dessa maneira, médicos devem ser orientados quanto à UB, pois o diagnóstico precoce e o tratamento adequado ajudam na prevenção de deficiências funcionais, resultantes dessa infecção. □

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Dr. Kingsley Bampoe Asiedu, médico responsável pela Iniciativa Global para a Úlcera de Buruli (*Global Buruli Ulcer Initiative/GBUI*), da Organização Mundial de Saúde (OMS). O Dr. Asiedu contactou a equipe alertando para a importância de que um extenso artigo de educação médica continuada fosse preparado para treinar os dermatologistas brasileiros e médicos de outra especialidade no diagnóstico e tratamento da UB no Brasil. Ele também é o responsável pela cessão de uso de imagens originárias da *homepage* da OMS ([www.who.int/buruli/photos/en/index.html](http://www.who.int/buruli/photos/en/index.html)).

## REFERÊNCIAS

1. Fenner F. The significance of the incubation period in infectious diseases. *Med J Aust.* 1950;2:813-8.
2. Wansbrough-Jones M, Phillips R. Buruli ulcer: emerging from obscurity. *Lancet.* 2006;367:1849-58.
3. George KM, Chatterjee D, Gunawardana G, et al. Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science* 1999; 283:854-57.6
4. Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Guédénon A, et al. *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) as seen in a rural hospital of southern Benin, 1997-2001. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1391-8.
5. Stienstra Y, Dijkstra PU, Guédénon A, Johnson RC, Ampadu EO, Mensah T, et al. Development of a questionnaire assessing Buruli ulcer-induced functional limitation. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:318-22.
6. Stienstra Y, Dijkstra PU, van Wezel MJ, van Roest MH, Beets M, Zijlstra IJ, et al. Reliability and validity of the Buruli ulcer Functional Limitations Score (BUFLS) Questionnaire. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:449-52.
7. WHO, Programmes and projects, Media centre, Fact sheet N°199 - Buruli ulcer disease (*Mycobacterium ulcerans* infection) - Revised in March 2007 Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs199/en/index.html>
8. van der Werf TS, Stienstra Y, Johnson RC, Phillips R, Adjei O, Fleischer B, et al. *Mycobacterium ulcerans* disease. *Bull World Health Organ.* 2005;83:785-91.
9. Asiedu K, Etuaful S. Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a three-year review. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59:1015-22.
10. Stienstra Y, van der Graaf WTA, Asamoah K, van der Werf TS. Beliefs and attitudes toward Buruli ulcer in Ghana. *Am J Trop Med Hygiene.* 2002;67: 207-13.
11. Maccallum P, Tolhurst JC, Buckle G, Sissons HA. A new mycobacterial infection in MA. *J Path Bact.* 1948;60:93-122.
12. Coloma JN, Navarrete-Franco G, Iribe P, López-Cepeda LD. Ulcerative cutaneous mycobacteriosis. *Int J Leprosy.* 2005;73:5-12.
13. dos Santos VM, Noronha FL, Vicentina EC, Lima CC. *Mycobacterium ulcerans* infection in Brazil. *Med J Aust.* 2007;187:63-4.
14. Portaels F, Silva MT, Meyers WM. Buruli ulcer. *Clin zDermatol.* 2009;27:291-305.
15. Clinical features and treatment of pre-ulcerative Buruli lesions (*Mycobacterium ulcerans* infection). Report II of the Uganda Buruli Group. *Br Med J.* 1970;2:390-3.
16. Johnson PD, Stinear TP, Hayman JA. *Mycobacterium ulcerans*--a mini-review. *J Med Microbiol.* 1999;48:511-3.
17. Debacker M, Aguiar J, Steunou C, Zinsou C, Meyers WM, Scott JT, et al. *Mycobacterium ulcerans* disease: role of age and gender in incidence and morbidity. *Trop Med Int Health.* 2004;9:1297-304.
18. Lupi O, Madkan V, Tying SK. Tropical dermatology: Bacterial tropical diseases *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:559-78.
19. Zeegelaar JE, Faber WR. Imported Tropical Infectious Ulcers in Travelers. *J Clin Dermatol.* 2008;9:219-32.
20. McGann H, Stragier P, Portaels F, Gascoyne Binzi D, Collyns T, Lucas S, et al. Buruli ulcer in United kingdom tourist returning from latin america. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1827-9.
21. Ezzedine K, Pistone T, Cottin J, Marsollier L, Guir V, Malvy D, et al. Buruli ulcer in long-term traveler to Senegal. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:118-9.
22. Raghunathan PL, Whitney EA, Asamoah K, Stienstra Y, Taylor TH Jr, Amofah GK, et al. Risk factors for Buruli ulcer disease (*Mycobacterium ulcerans* Infection): results from a case-control study in Ghana. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1445-53.
23. Marsollier L, Robert R, Aubry J, Saint André JP, Kouakou H, Legras P, et al. Aquatic insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68:4623-8.
24. Johnson PD, Azuolas J, Lavender CJ, et al. *Mycobacterium ulcerans* in mosquitoes captured during outbreak of Buruli ulcer, southeastern Australia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1653-60.
25. Benbow ME, Williamson H, Kimbirauskas R, et al. Aquatic invertebrates as unlikely vectors of Buruli ulcer disease. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1247-54.
26. Portaels F, Elsen P, Guimaraes-Peres A, Fonteyne PA, Meyers W. Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet.* 1999;353:986.
27. Meyers WM, Shelly WM, Connor DH, Meyers EK. Human *Mycobacterium ulcerans* infections developing at sites of trauma to skin. *Am J Trop Med Hyg.* 1974;23:919-23.
28. Debacker M, Zinsou C, Aguiar J, Meyers W, Portaels F. *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer)



- following human bite. *Lancet*. 2002;360:1830.
29. Debacker M, Zinsou C, Aguiar J, Meyers W, Portaels F. First case of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) following a human bite. *Clin Infect Dis*. 2003;36:e67-8.
  30. Stienstra Y, van der Werf TS, Guarner J, Raghunathan PL, Spotts Whitney EA, van der Graaf WT, et al. Analysis of an IS2404-Based Nested PCR for Diagnosis of Buruli Ulcer Disease in Regions of Ghana Where the Disease Is Endemic. *J Clin Microbiol*. 2003;41:794-7.
  31. Chemlal K, Huys G, Laval F, Vincent V, Savage C, Gutierrez C, et al. Characterization of an unusual *Mycobacterium*: a possible missing link between *Mycobacterium marinum* and *Mycobacterium ulcerans*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2370-80.
  32. Stinear TP, Seemann T, Pidot S, Frigui W, Reysset G, Garnier T, et al. Reductive evolution and niche adaptation inferred from the genome of *Mycobacterium ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer. *Genome Res*. 2007;17:192-200.
  33. van der Werf TS, Stinear T, Stienstra Y, van der Graaf WT, Small PL. Mycolactones and *Mycobacterium ulcerans* disease. *Lancet*. 2003;362:1062-4.
  34. Kiszewski A, Becerril E, Aguilar L, Kader I, Myers W, Portaels F, et al. The local immune response in ulcerative lesions of Buruli disease. *Clin Exp Immunol*. 2006; 143:445-51.
  35. Chemlal K, Huys G, Laval F, Vincent V, Savage C, Gutierrez C, et al. Characterization of an unusual *Mycobacterium*: a possible missing link between *Mycobacterium marinum* and *Mycobacterium ulcerans*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2370-80.
  36. Mve-Obiang A, Lee RE, Portaels F, Small PL. Heterogeneity of mycolactones produced by clinical isolates of *Mycobacterium ulcerans*: implications for virulence. *Infect Immun*. 2003;71:774-83.
  37. Pahlevan AA, Wright DJM, Andrews C, George KM, Small PLC, Foxwell BM. The inhibitory action of *Mycobacterium ulcerans* soluble factor on monocyte/T cell cytokine production and NF- $\kappa$ B function. *J Immunol*. 1999;163:3928-35.
  38. Hernandez-Pando R, Orozco H, Sampieri A, Pavon L, Velasquillo C, Larriva-Sahd J, et al. Correlation between the kinetics of Th1, Th2 cells and pathology in a murine model of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology*. 1996;89:26-33.
  39. Kiszewski A, Becerril E, Baquera J, Aguilar LD, Hernandez-Pando R. Expression of transforming growth factor-beta isoforms and their receptors in lepromatous and tuberculoid leprosy. *Scand J Immunol*. 2003;57:279-85.
  40. Lagarrigue V, Portaels F, Meyers WM, Aguiar J. [Buruli ulcer: risk of bone involvement! Apropos of 33 cases observed in Benin.] *Med Trop (Mars)*. 2000;60:262-6.
  41. Noeske J, Kuaban C, Rondini S, Sorlin P, Ciaffi L, Mbuagbaw J, et al. Buruli ulcer disease in Cameroon rediscovered. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70:520-6.
  42. Sizaire V, Nackers F, Comte E, Portaels F. *Mycobacterium ulcerans* infection: control, diagnosis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:288-96.
  43. Portaels F, Johnson P, Meyers W. Histopathological methods for diagnosis of *M. ulcerans* disease. *Buruli ulcer: Diagnosis of Mycobacterium ulcerans disease*. 2001; Geneva: WHO.
  44. Guarner J, Bartlett J, Whitney E, Raghunathan P, Stienstra Y, Asamoah K, et al. Histopathologic features of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:651-6.
  45. Prasad R. Pulmonary sarcoidosis and chronic cutaneous atypical mycobacterium ulcer. *Aust Fam Physician*. 1993;22:755-8.
  46. Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Steunou C, Zinsou C, Guédénon A, et al. Prophylactic effect of *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against osteomyelitis in children with *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9:1389-91.
  47. Lehman L, Simonet V, Saunderson P, Agbenorku P. Buruli Ulcer Prevention of disability (POD) [monograph on the internet]. WHO. 2006. [cited 2010 Mar 29]. Available from: <http://www.who.int/buruli/information/publications/BU-0POD-presentation.pdf>
  48. World Health Organization [homepage]. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: WHO; c2010 [cited 2010 Mar 29]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>
  49. Bafende AE, Lukanu NP, Numbi AN. Buruli ulcer in an AIDS patient. *S Afr Med J*. 2002;92:437.
  50. Johnson RC, Ifebe D, Hans-Moevi A, Kestens L, Houessou R, Guédénon A, et al. Disseminated *Mycobacterium ulcerans* disease in an HIV-positive patient: a case study. *AIDS*. 2002;16:1704-05.
  51. Duker AA, Portaels F, Hale M. Pathways of *Mycobacterium ulcerans* infection: a review. *Environ Int*. 2006;32:567-73.
  52. World Health Organization [homepage]. Provisional guidance on the role specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). Geneva: WHO; c2010 [cited 2010 Mar 29]. Available from: <http://www.who.int/buruli/information/antibiotics/en/index.html>
  53. Hayman J, McQueen A. The pathology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Pathology*. 1985;17:594-600.
  54. Siegmund V, Adjei O, Racz P, Berberich C, Klutse E, van Vloten F, et al. Dry-reagent-based PCR as a novel tool for laboratory confirmation of clinically diagnosed *Mycobacterium ulcerans*-associated disease in areas in the tropics where *M. ulcerans* is endemic. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:271-76.
  55. Etuafal S, Carbonnelle B, Grosset J, Lucas S, Horsfield C, Phillips R, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3182-6.
  56. Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, Awuah PC, Abass KM, Tuah W, et al. Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;375:664-72.

57. Johnson PDR. Should antibiotics be given for Buruli ulcer? *Lancet*. 2010;375:618-9. Comment on: *Lancet*. 2010;375:664-72.
58. Stienstra Y, Dijkstra PU, van Wezel MJ, van Roest MH, Beets M, Zijlstra IJ, et al. Reliability and validity of the Buruli ulcer Functional Limitations Score (BUFLS) Questionnaire. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:449-52.
59. Lehman L, Saunderson P. Ten Tasks to Prevent Disability in Buruli Ulcer, Tasks for people affected by Buruli Ulcer who want to prevent disability - "I Can Do It!" American Leprosy Missions, 2009. (currently used in community based POD training and is being made into a flip chart which is expected to be adopted by WHO. Examples will be shown at the 2010 Geneva BU meeting)
60. Evans MR, Etuaful SN, Amofah G, Adjei O, Lucas S, Wansbrough-Jones MH. Squamous cell carcinoma secondary to Buruli ulcer. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:63-4.
61. Minutilli E, Orefici G, Pardini M, Giannoni F, Muscardin LM, Massi G, et al. Squamous Cell carcinoma secondary to buruli ulcer. *Dermatol Surg*. 2007;33:872-5.
62. Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Guédénon A, Steunou C, Zinsou C, et al. Mycobacterium bovis BCG vaccination as prophylaxis against Mycobacterium ulcerans osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun*. 2004;72:62-5.

---

*ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:*

Prof. Omar Lupi  
Rua Frei Leandro, 16/501 - Lagoa  
22470 210 Rio de Janeiro - RJ  
Fax: 55-21-2522-6346  
E-mail: [omarlupi@globo.com](mailto:omarlupi@globo.com)

Como citar este artigo/*How to cite this article*: Boleira M, Lupi O, Lehman L, Asiedu KB, Kiszewski AE. Úlcera de Buruli. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):281-301.

## QUESTÕES

- 1) Qual é o agente etiológico da UB?
  - a) *Mycobacterium avium*
  - b) *Mycobacterium chelonae*
  - c) *Mycobacterium ulcerans*
  - d) *Mycobacterium bovis*
  
- 2) Qual é a possível causa da mudança na epidemiologia da UB?
  - a) Inundações, crescimento populacional, mineração, extração de madeira das florestas tropicais e represamento de rios
  - b) Migração entre as áreas rurais e urbanas, propiciando o aparecimento de novos casos em grandes centros urbanos
  - c) Mudança nas atividades econômicas, com o crescimento econômico de grande parte dos países antes considerados endêmicos
  - d) Maior notificação em países que não eram considerados endêmicos
  
- 3) Quantos casos de UB foram relatados no Brasil?
  - a) nenhum
  - b) um
  - c) dois
  - d) vinte e dois
  
- 4) A respeito do modo de transmissão da doença, é incorreto afirmar:
  - a) Supõe-se que exista um fator ambiental relacionado com água de fluxo lento, à qual são expostas as populações ribeirinhas
  - b) Há alguns relatos de possível transmissão por picadas de mosquitos ou insetos, talvez, insetos aquáticos da ordem Hemiptera (*Naucoridae* e *Belostomatidae*). Estudos mostraram que o mosquito *Naucoris* é naturalmente colonizado por *M. ulcerans* em áreas endêmicas
  - c) Não há relatos de transmissão homem-homem
  - d) O agente da UB pode ser introduzido no corpo humano por meio de vários tipos de trauma, desde leve, como uma injeção hipodérmica, ou grave, como ferida de minas terrestres
  
- 5) Quanto ao agente etiológico da UB, considera-se verdadeiro:
  - a) Essa micobactéria é um BAAR com predomínio intracelular e pode viver livremente no meio ambiente, principalmente, aquático
  - b) Essa micobactéria tem crescimento lento e é necessário um meio de cultura específico, diferente do utilizado para outras micobactérias
  - c) Há variação entre as cepas de *M. ulcerans* de diferentes áreas geográficas (África, América, Ásia e Austrália) que pode ser observada com a utilização da técnica de PCR
  - d) Não parece haver uma relação direta entre a virulência e o número de cópias repetidas IS2404
  
- 6) A micolactona é uma exotoxina estável ao calor, lipofílica, que pertence ao grupo dos macrolídeos, causa danos extensos, crônicos e necrosantes à derme papilar, à gordura subcutânea e aos músculos, resultando em deformidade e incapacidade. Sobre essa molécula não se pode afirmar:
  - a) A molécula é ativa em concentrações extremamente baixas e não está presente em culturas laboratoriais
  - b) As moléculas de micolactona, quando injetadas em animais de laboratório, são capazes de produzir necrose maciça semelhante à que é observada quando esses animais são inoculados com a própria *M. ulcerans*
  - c) *Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium ulcerans* são micobactérias próximas do ponto de vista filogenético, podendo compartilhar de 98% a 99,8% do seu material genético, mas a produção de micolactona pela *M. ulcerans* diferencia as duas espécies
  - d) *M. liflandii* também apresenta a sequência IS2404 e todos os genes que codificam a micolactona, por isso, é impossível diferenciá-la da *M. ulcerans*
  
- 7) Não é característica dos estágios evolutivos histopatológicos da UB:
  - a) Estágio de cicatrização tardia - fibrose e epiderme atrófica
  - b) Estágio cicatricial inicial: é sem resposta granulomatosa. Ainda são encontrados numerosos BAAR
  - c) Estágio necrótico não ulcerado: epiderme intacta, mas, frequentemente, hiperplásica. A derme superior preservada, com graus variados de degeneração do colágeno e discreta infiltração de células inflamatórias mais a presença de células adiposas anucleadas, chamadas de células-fantasma
  - d) Estágio necrótico ulcerado: ocorre perda da epiderme e tentativa de reepitelização nas bordas da úlcera. Epiderme hiperplásica, inflamação mínima e presença de numerosos BAAR
  
- 8) Qual é o principal fator que determina qual lesão clínica se encontrará no paciente?
  - a) Cepa à qual pertence a micobactéria causadora do quadro

- b) Atividade laboral do paciente  
c) Imunidade do paciente  
d) Tempo de evolução
- 9) Qual é o tempo de incubação da doença?  
a) Três meses  
b) Sete dias  
c) Um ano  
d) Três semanas
- 10) A UB pode se apresentar como uma grande área de induração marcada, edema difuso das pernas e braços ou uma placa bem delimitada. Sobre essa fase clínica se pode afirmar:  
a) É também chamada de forma disseminada da UB  
b) As placas são elevadas, induradas, indolores, hiperpigmentadas, menores de 2,0 cm  
c) Não progride para o quadro de úlcera  
d) Nunca envolve todo o membro, mantendo-se restrita a parte deste
- 11) Quanto ao quadro clínico da UB, pode-se considerar falso:  
a) Estirpes de *M. ulcerans* isoladas de diferentes formas clínicas da doença em determinada região geográfica parecem idênticas, sugerindo que os fatores do hospedeiro podem desempenhar um papel importante na determinação das diferentes apresentações clínicas  
b) A base da úlcera inicial, geralmente, contém uma secreção esbranquiçada, semelhante a algodão, e, por vezes, pode formar escaras  
c) Uma das consequências de uma úlcera extensa é a progressão até tecido ósseo, com alto risco de osteomielite e, posteriormente, deformidades ou até mesmo amputações  
d) Devido às propriedades locais imunológicas da micolactona, a doença evolui com intensa dor, febre alta e sintomas sistêmicos
- 12) Sobre a fase cicatricial da doença é correto afirmar:  
a) O aspecto estético da cicatriz raramente cria problemas sociais ou afastamento das atividades que fazem parte do dia a dia do paciente  
b) As incapacidades permanentes atingem cerca de metade dos pacientes  
c) O risco de incapacidade aumenta pela presença de osteomielite durante o curso da doença  
d) A involução das lesões pode resultar em sequelas atróficas ou cicatrizes, com contraturas e comprometimento da função de membros quando localizadas sobre suas faces extensoras
- 13) Muitas doenças fazem diagnóstico diferencial com a UB. É verdadeiro que:  
a) Na África Ocidental, a UB pode ser confundida com oncocercoma e a forma nodular da leishmaniose  
b) A apresentação em placa e edematosa da doença é completamente diferente de qualquer micose profunda, fazendo-se o diagnóstico diferencial com essa classe de doenças quando o paciente se encontra na fase ulcerativa  
c) A úlcera tropical dificilmente é confundida com UB, pois é mais comum em membros superiores; no entanto, esse diagnóstico tem que ser sempre cogitado  
d) A leishmaniose é um diagnóstico diferencial importante, mas não na América do Sul, devido à raridade de sua apresentação no continente
- 14) É critério clínico de maior suspeição para UB, exceto:  
a) Presença de lesão crônica  
b) Linfadenopatia regional  
c) Edema sobre uma articulação dolorida, sugerindo envolvimento ósseo  
d) Paciente que mora ou esteve em uma área endêmica
- 15) Diagnósticos laboratoriais são pouco usados para tomar decisões sobre o tratamento devido a dificuldades logísticas e operacionais. Sobre as possíveis técnicas usadas é incorreto afirmar:  
a) O diagnóstico laboratorial também pode ser usado para confirmar o diagnóstico clínico retrospectivamente com swabs e tecidos retirados durante o tratamento  
b) Para a confirmação de osteomielite, curetagem do tecido ósseo deve ser realizada  
c) A histopatologia é útil para fazer, essencialmente, diagnóstico diferencial quando os resultados de outros métodos são negativos e têm sensibilidade de até 90%  
d) A cultura para *M. ulcerans* leva de seis a oito semanas para ficar pronta e tem sensibilidade de aproximadamente 100%
- 16) Quais das afirmações que se seguem correspondem a orientações da OMS para o tratamento adequado da UB:  
a) A cirurgia não pretende remover tecido necrosado, caso a cicatrização da ferida vá causar comprometimento articular e estético para o paciente  
b) Devido à alta taxa de complicações pós-cirúrgicas, não são realizadas cirurgias para corrigir defeitos, contraturas e a função das articulações afetadas, utilizando-se a fisioterapia para esse fim  
c) Associação de rifampicina e estreptomicina durante oito semanas, como tratamento de primeira linha para todas as formas da doença ativa

- d) As doses recomendadas de rifampicina e estreptomicina são: rifampicina, 15mg/kg de peso corporal por via oral, diária, por oito semanas; estreptomicina, 10mg/kg de peso corporal por via intramuscular, diária, por oito semanas. Essa droga é contraindicada para grávidas
- 17) Qual afirmação está errada quanto aos tratamentos alternativos da UB:
- Muitas drogas antimicrobianas (rifampicinas, aminoglicosídeos, macrolídeos e quinolonas) parecem ser eficazes a partir de impressões clínicas
  - Estudos (6) têm mostrado que macrolídeos, quinolonas e aminoglicosídeos têm um efeito inibidor sobre o crescimento de *M. ulcerans* in vivo
  - As combinações de tratamento contendo aminoglicosídeos são mais eficazes do que as que não usam esse medicamento
  - Há um efeito benéfico da clofazimina sobre *M. ulcerans*
- 18) É correto afirmar sobre a prevenção de incapacidades:
- Após a implementação das chamadas “Dez tarefas”, o benefício da fisioterapia passou a ser questionado
  - A movimentação do membro afetado desde o momento do diagnóstico é essencial para a prevenção de incapacidades
  - As etapas das “Dez tarefas” devem ser realizadas somente por profissionais capacitados nos centros de referência
  - A principal causa de incapacidades é o grau de resposta imunológica contra a infecção e não há relação com a demora no tratamento do paciente
- 19) Após o tratamento completo, o acompanhamento do paciente deverá ser:
- Por seis meses, no mínimo
  - Somente se houver complicações funcionais
  - A cada dois anos, após o primeiro ano
  - Mensal por, no mínimo, dez meses
- 20) A prevenção da UB é complicada pelo fato de não haver um conhecimento preciso das formas de transmissão ou isolamento de antígeno específico para o desenvolvimento de uma vacina. Apesar disso, é incorreto afirmar sobre as tentativas de prevenção da doença:
- Há diminuição do risco de osteomielite em paciente vacinado com BCG
  - O bacilo Calmette-Guérin (BCG), quando administradas duas doses, parece oferecer proteção contra a doença
  - Na ausência de instrumentos eficazes para controlar a UB, estratégias de controle atuais se destinam a reduzir o sofrimento prolongado, a deficiência e os encargos socioeconômicos relacionados com a doença
  - Deteção precoce de casos nas comunidades e implementação de controle de incapacidades foram postas em prática pela OMS em 2005

### Gabarito

Dermatoses ocupacionais.  
2010; 85(2):137-47.

1	c	11	a
2	d	12	a
3	d	13	c
4	d	14	c
5	c	15	c
6	a	16	d
7	d	17	c
8	a	18	b
9	b	19	c
10	b	20	b

### AVISO

Caros associados, para responder ao questionário de EMC-D, por favor, acessem ao site dos Anais Brasileiros de Dermatologia. O prazo para responder é de 30 dias a partir da publicação online no link a seguir, [www.anaisdedermatologia.org.br](http://www.anaisdedermatologia.org.br)