

LEISHMANIOSES, FERIDAS BRAVAS E KALAZAR

Luis Marcelo Aranha Camargo
Marcello André Barcinski

As leishmanioses (1) acometem cerca de 1,5 milhão de pessoas por ano. Atualmente, 12 milhões de pessoas apresentam alguma forma da doença e 350 milhões estão expostas a ela em todo o mundo. As previsões para seu controle, mesmo a longo prazo, são pessimistas.

Existe uma forma potencialmente mortal de leishmaniose, a leishmaniose visceral (LV), cuja incidência tem aumentado consideravelmente no Brasil nos últimos anos. Existem também formas cutâneas chamadas de leishmanioses tegumentares (LT). Dentre essas, algumas não têm gravidade, enquanto outras, embora não letais, podem causar extensas mutilações de lábios, palato, nariz e orelhas. As várias formas da doença são transmitidas de animais silvestres ou domésticos para o homem por intermédio da picada de mosquitos hematófagos do gênero *Lutzomyia*.

OS AGENTES DA DOENÇA. As leishmanioses são causadas por espécies diferentes de um mesmo gênero, o gênero *Leishmania*. Esse gênero de protozoários pertence à família Trypanosomatidae, a mesma do *Trypanosoma cruzi*, causador da Doença de Chagas.

Especialistas distinguem cerca de 18 espécies de leishmania em função do tipo de lesão que causam e de algumas características imunológicas e moleculares.

Todas as espécies de leishmanias são parasitas de vertebrados, mas apresentam consideráveis diferenças entre si sob vários aspectos. Algumas são parasitas exclusivas de animais de sangue frio. Outras, de homeotermos. Algumas leishmanias não se adaptam ao homem. Muitas o incluem entre seus hospedeiros (2).

A DOENÇA Tanto no homem como em animais silvestres ou domésticos, e seja qual for a espécie de leishmania, elas vivem e proliferam em macrófagos e monócitos de vários tecidos, no chamado SFM, sistema fagocítico mononuclear. No interior de vacúolos (fagosomas) dessas células, multiplicam-se sob formas esféricas chamadas amastigotas. Abarrotados de amastigotas, os macrófagos se rompem e as leishmanias liberadas são fagocitadas por novos macrófagos, dando progresso à infecção.

A capacidade dos macrófagos de controlarem a proliferação das

leishmanias ou de sucumbirem a sua proliferação depende de vários fatores. Alguns desses fatores dizem respeito à virulência da espécie infectante. Outros, da capacidade do paciente em montar uma resposta imunológica eficiente que, por meio dos linfócitos T e B, estimule a destruição das leishmanias pelos macrófagos.

Apesar de serem todas inoculadas na pele, espécies distintas de leishmania têm preferências por órgãos diferentes e causam lesões maiores ou menores, produzem ou não metástases e podem ser ou não auto-curáveis. Induzem imunidade permanente ou temporária e às vezes nenhuma. Esse conjunto de fatores, e suas possíveis combinações com a capacidade de resposta do paciente, é o responsável pelas diversas formas clínicas das leishmanioses.

Nos casos mais simples como do “botão do oriente”, causado pela *L. tropica*, a ulceração da pele é pequena, cura espontaneamente e confere imunidade permanente. A doença ocorria no oeste da Índia, em todo o Oriente Médio e no norte da África. Era altamente endêmica na Argélia, Tunísia, Marrocos e Egito. Ocorria também em Creta, na Sicília e em todo o sul da Itália. A lesão primária quase sempre se localizava na face e era tão comum que um ditado persa dizia que as filhas do Islã deviam ser olhadas de apenas um lado. Consta que os judeus de Bagdá, percebendo que a doença só dava uma vez, inoculavam suas crianças com extratos de lesões em lugares escondidos do corpo para evitar a úlcera da face. Se verdadeira, seria a primeira vacinação bem sucedida da história. A mesma doença recebia diferentes nomes conforme sua localização geográfica. “Botão de Alep” na Síria, “botão de Biskra” na Argélia, “úlcera de Bagdá” e “úlcera de Ashkabad” na Índia.

A LESÃO PRIMÁRIA QUASE SEMPRE SE LOCALIZAVA NA FACE, E ERA TÃO COMUM QUE UM DITADO PERSA...

Com a urbanização progressiva dessas regiões, os vetores (*Lu. papatasi* e *Lu. sergenti*) desapareceram da maior parte das cidades e vilas, recolhendo-se a áreas realmente subdesenvolvidas. Existem duas outras formas de lesões cutâneas mais agressivas e mutilantes que o “botão do oriente”, causadas pela *Leishmania major*, no Oriente Médio, e *L. aethiopica*, na Etiópia.

Nas Américas já foram descritas vários tipos de ulcerações cutâneas causadas por leishmanias que, como no Velho Mundo, recebiam designações regionais: uta, espúndia, pian bois, úlcera de Bauru.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é caracterizada pelo surgimento de lesões na pele (geralmente úlceras profundas) únicas ou múltiplas, principalmente nas áreas expostas do corpo. Esta forma é causada por várias espécies de leishmania, sendo transmitida por uma grande variedade de espécies de flebotomíneos. Algumas formas de LTA são bastante graves. É o caso da espúndia ou úlcera de Bauru, causada pela *L. braziliensis*. A lesão inicial é discreta, uma pequena pápula apenas, em geral em um dos

membros. Nelas, os macrófagos estão apinhados de leishmanias. Com o tempo, linfócitos e plasmócitos vêm cercar a lesão tentando controlá-la. Se não conseguirem, a lesão se expande e a epiderme espessada necrosa, abrindo uma úlcera em que as leishmanias começam a escassear. A úlcera não cura e pode produzir metástases na mucosa nasal e oral, com eventual destruição da arquitetura do nariz e do palato. Não-tratadas ou tratadas e não-curadas, as lesões da face podem ser absolutamente mutilantes e fétidas. O sofrimento dos pacientes é indescritível.

Outra forma grave da infecção é a forma visceral (LV), também presente no Velho Mundo, particularmente na Índia sob o nome de Kala-Azar. Não só na Índia, mas em toda a Ásia, incluindo a China. Existia também na Europa, em todo o mediterrâneo. No Brasil, a LV deve existir há séculos, mas somente no século XX foi identificada entre nós. As leishmanias, inoculadas na pele, acabam chegando aos fagócitos mononucleares do baço, fígado, nódulos linfáticos e medula óssea e eventualmente também de outros órgãos. A LV é uma doença consumptiva e imunossupressora. Manifesta-se por febre pouco elevada, mas diária e constante, marcado emagrecimento e grande aumento do baço e fígado. No passado, ela deve ter sido confundida com a malária que também provoca pronunciado aumento do baço. Porém, as características da febre nas duas doenças são muito diferentes. A LV é particularmente grave em crianças, onde quase sempre evolui para a morte. No Brasil, a LV é causada pela *Leishmania chagasi*; no Velho Mundo, pela *Leishmania donovani*.

Existe, ainda, na Amazônia uma forma extremamente grave de leishmaniose, felizmente raríssima. É a leishmaniose anérgica difusa (LAD) que se manifesta em indivíduos com marcada deficiência imunológica. A LAD caracteriza-se pela generalizada disseminação do parasita pela pele, evoluindo para a formação de nódulos e placas com caráter altamente deformante. Esta forma está associada à infecção por *Leishmania amazonensis*. Seu êxito é invariavelmente letal.

A TRANSMISSÃO As leishmanias são transmitidas entre animais silvestres ou de animais silvestres para o homem por meio de mosquitos hematófagos *Phlebotominae* do gênero *Lutzomyia* (3,4). Esses insetos, ao picarem seja o homem sejam animais silvestres infectados, ingerem macrófagos contendo leishmanias. No tubo digestivo dos insetos, as leishmanias se transformam em formas alongadas, dotadas de um flagelo e chamadas de promastigotas. Essas formas se multiplicam intensamente no tubo digestivo do inseto, chegando a entupir seus órgãos picadores. Ao picarem novos hos-

pedeiros, os promastigotas são regurgitados e, por esse mecanismo, infectam novos vertebrados.

Algumas leishmanias proliferam apenas em uma determinada espécie de flebótomo. Outras, são promíscuas, adotando um largo espectro de vetores.

Os flebótomos são pequenos mosquitos de aproximadamente 0,5 cm de comprimento, com pernas longas e delgadas, e o corpo densamente piloso. Voam aos saltos e mantém as asas eretas mesmo em repouso, ao contrário de outros dípteros, o que facilita sua identificação. Apenas as fêmeas são hematófagas. Machos se alimentam dos sucos de flores e plantas. Em cada região do Brasil, os flebótomos recebem um apelido: mosquito palha, asa dura, asa branca, tatuquira, birigui, cangalha, cangalhinha, ligeirinho, péla-égua, arripiado, arrepiado, etc. Em inglês, são sandflies.

No Novo Mundo, o gênero *Lutzomyia* engloba cerca de 350 espécies distribuídas desde o sul do Canadá até o norte da Argentina (3,4). Destas, pelo menos 200 ocorrem na bacia amazônica. Seus ovos e larvas desenvolvem-se em áreas úmidas ricas em matéria orgânica em decomposição, daí a sua preferência por florestas e sombra. Produzem, em média, 3 a 4 gerações por ano.

Algumas espécies de flebótomos picam exclusivamente animais silvestres, muitas vezes uma única espécie. Outras, mais versáteis, se alimentam sobre várias espécies de vertebrados, inclusive o homem. Não existe nenhuma que seja exclusivamente antropofílica, isto é, que se alimente apenas sobre o homem.

As espécies mais importantes de *Lutzomyia* no Brasil são: a *Lu. flaviscutellata*, pouco antropofílica e de hábitos noturnos, transmissora da *Leishmania amazonensis*; a *Lu. welcomei*, *Lu. pessoai* e *Lu. migonei*, bastante antropofílicas, de hábitos diurnos e transmissoras da temível *Leishmania braziliensis*; *Lu. umbratilis* transmissora da *Leishmania guyanensis* e a terrível *Lu. longipalpis*, antropofílica, de hábitos peri-domiciliares e transmissora da forma visceral de leishmaniose, muitas vezes letal, causada pela *Leishmania chagasi*.

A DOENÇA NA HISTÓRIA E NO MUNDO CONTEMPORÂNEO Existem relatos e descrições na literatura do primeiro século da era corrente, sobre a presença da moléstia na Ásia Central sob o nome de “úlcera de Balkh” referente a uma cidade ao norte do Afeganistão, e também como “úlcera de Delhi” (1).

Nas Américas foram encontradas cerâmicas incas, datadas de 400 a 900 anos da era corrente, apresentando imagens humanas com mutilações de lábios e nariz, características da espúndia, hoje conhecida como leishmaniose cutâneo-mucosa. Existem, também, relatos de

**AS
LEISHMANIAS
SÃO
TRANSMITIDAS
ENTRE
ANIMAIS
SILVESTRES...**

lesões similares à leishmaniose cutânea por historiadores da época da Descoberta. A primeira referência à leishmaniose no Brasil encontra-se no documento da Pastoral Religiosa Político-Geográfica de 1827, citado no livro de Tello intitulado *Antigüedad de la syphilis em el Perú*.

Provavelmente por ser uma doença sistêmica, de diagnóstico ainda hoje difícil, a leishmaniose visceral não tem caracterização histórica marcante.

Cunningham (1885) e Leishman e Donovan (1903) descreveram as formas intracelulares do parasita da leishmaniose visceral. Borovsky (1898) e Wright (1903) descreveram o parasita em células de lesões cutâneas do chamado “botão do oriente”. Observando o crescimento do parasita sob a forma flagelada, Rogers, em 1904, o classificou entre os trypanosomas (1).

A partir de sua identificação, leishmanias e leishmanioses foram reconhecidas em várias regiões do mundo.

Atualmente a Organização Mundial de Saúde registra a presença de leishmaniose (qualquer forma) em 88 países, 72 dos quais subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. A saber, 90% de todos os casos de leishmaniose visceral ocorrem em Bangladesh, Índia, Brasil e Sudão. Noventa por cento dos casos de leishmaniose cutâneo-mucosa ocorrem no Brasil, Bolívia e Peru. Noventa por cento dos casos de leishmaniose cutânea ocorrem no Afeganistão, Irã, Peru, Brasil, Arábia Saudita e Síria.

AS LEISHMANIOSES NO BRASIL A ocorrência de casos de leishmaniose cutânea e cutâneo-mucosa está relacionada à ocupação de áreas florestais onde proliferam os vetores e reservatórios da doença. Neste contexto, é conhecido o grande impacto desta parasitose nos trabalhadores da Estrada de Ferro Noroeste, que desbravavam o interior de São Paulo, no início do século XX, em direção a Mato Grosso. A ocorrência da endemia limitava-se às áreas de expansão dos colonizadores. As lesões da face eram particularmente frequentes dando origem a apelidos da doença como “úlceras de Bauru”, “nariz de tapir”, “ferida brava”.

Cerqueira, em 1855, já observara a existência da forma cutânea, clinicamente comparável ao “botão de Biskra”. Porém, a natureza leishmaniótica das lesões cutâneas e nasofaríngeas veio a ser confirmada, no Brasil, apenas em 1909, quando Lindenberg encontrou formas similares às leishmanias do Velho Mundo, em lesões cutâneas de indivíduos que trabalhavam nas matas do interior do estado de São Paulo. A situação geral no Brasil é séria. Embora as estatísticas não sejam precisas, calcula-se que nos últimos 15 anos o número de casos de LTA tenha dobrado. Note-se que, em parte, o número de casos pode ter aumentado graças à melhora dos métodos de diagnóstico e da capacidade dos serviços de saúde de detecção de casos da doen-

ça. De qualquer forma, existem cerca de 350 mil casos atualmente no país. A tendência é claramente no sentido de aumento desse número. Isso, por duas razões: o controle da leishmaniose tegumentar é particularmente impossível, e seu tratamento complicadíssimo e pouco eficaz.

A rigor, as leishmanioses são zoonoses, isto é, doenças infecciosas propagadas entre animais das quais o homem não é um elo obrigatório, mas eventual. Dessa forma, as leishmanioses tem um ciclo natural que não depende do homem. Porém, ao se intrometer nesse ciclo, o homem pode adquirir a moléstia. Por isto, a doença é particularmente frequente entre trabalhadores e habitantes das florestas e mesmo entre invasores esporádicos das florestas como pescadores, turistas, soldados (5). É muito frequente, ainda, em agentes de desmatamento e madeireiros visto que, derrubada a floresta, os flebotomos privados de seu repasto habitual (animais silvestres que fugiram), vêm alimentar-se no homem. As formas cutâneas da doença prevalecem na Amazônia (6), mas qualquer reserva florestal de qualquer parte do país pode servir como foco de infecção, como

tem ocorrido inclusive em capitais do sudeste do país (7-10). Combater os flebotomíneos é impossível. Eles são ubíquos e se alimentam sobre animais silvestres, não precisando do homem para se perpetuarem. Combater seus reservatórios é, igualmente, impossível porque são várias e abundantes as espécies animais (particularmente roedores) que servem de reservatórios de leishmanias. O tratamento precário da leishmaniose tegumentar também conspira contra o controle da endemia.

Um pesquisador brasileiro, Gaspar Viana, descobriu, em 1912, a utilidade de antimoniais no tratamento da LTA. Desde então, o tratamento continua baseado em antimoniais e diamidinas aromáticas e, nos casos mais graves, na anfotericina. Todavia, essas drogas são extremamente tóxicas e mal toleradas e o tratamento é prolongado. As drogas, em princípio, deveriam ser fornecidas pelos serviços de saúde, mas estão, frequentemente, em falta. Por essas razões, a LTA deve ser considerada uma das doenças órfãs da indústria farmacêutica.

Com relação à leishmaniose visceral (LV), há 44 anos Alencar reuniu a primeira casuística oficial sobre a parasitose no Brasil, registrando a ocorrência de 5.989 casos, 67% no Ceará. Isto poderia causar a falsa impressão de que o Ceará era o principal e maior foco de LV no país. Na realidade, essa alta percentagem refletia o esforço de Alencar em diagnosticar todos os casos de seu estado. Mostrou-se, mais tarde, que ocorriam 6 mil novos casos por ano de LV em todas as macrorregiões do país, com exceção do Sul. A LV é causada pela *Leishmania chagasi* e transmitida ao homem por um mosquito de hábitos domésticos, a *Lu. longipalpis*.

**A
OCORRÊNCIA
DA ENDEMIA
LIMITAVA-SE
ÀS ÁREAS DE
EXPANSÃO
DOS
COLONIZADORES**

Este se cria no peri-domicílio do homem entre arbustos e plantas domésticas. O mosquito se alimenta tão bem sobre o homem como sobre o cão doméstico. Raposas são o reservatório silvestre da *L. chagasi*, cães são seu reservatório próximo do homem. Do cão, a leishmania pode passar facilmente ao homem. Assim, a doença se tem expandido pelo país, visto que os elos de seu ciclo estão por toda a parte: cão-mosquito-homem. A LV é considerada uma parasitose reemergente, cujos exemplos clássicos são a ocorrência da doença na área urbana de Araçatuba(SP) e São Luiz (MA) (11-13).

Um outro grande problema com relação às leishmanioses, tanto tegumentar como visceral, é seu diagnóstico. O encontro de parasitas em raspados das lesões de pele ou em punções da medula óssea confere diagnóstico de certeza, mas nem sempre esses exames são conclusivos. Métodos complementares imunológicos e moleculares, particularmente os métodos de amplificação gênica por PCR, vêm mostrando-se cada vez mais úteis tanto no diagnóstico como na identificação das espécies de leishmanias. Todavia, o sistema público de saúde não está capacitado para a utilização desses métodos, seja pela falta de treino dos profissionais da saúde, seja pela falta de reagentes e equipamentos.

Infelizmente, no caso da endemia leishmaniótica, ainda teremos que assistir a um crescimento do número de casos e do sofrimento incomparável dos pacientes. A esperança é que uma vacina eficaz venha a ser produzida. As disponíveis e em experimentação ainda carecem de eficiência comprovada.

Luis Marcelo Aranha Camargo é médico, professor assistente de parasitologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP. É responsável pelo laboratório avançado do Departamento em Monte Negro, Rondônia.

Marcello André Barcinski é médico, professor titular de parasitologia da USP e membro da Academia Brasileira de Ciências e da Academia Brasileira de Medicina.

Referências bibliográficas

1. Laveran, A. *Leishmanioses. Kala-Azar, Bouton D'orient, Leishmaniose Americaine*. Masson, Paris. 1917.
2. Shaw, J. e Lainson, R. Ecology and Epidemiology: New world. In *The leishmaniasis in Biology and Medicine*. Academia Brasileira de Ciências, Rio de Janeiro. 1987.
3. Barreto, M.P. Sobre a sistemática da subfamília Phlebotominae Rondani (Diptera, Psychodidae). *Revista Brasileira de Entomologia*; 3:173-190. 1955.
4. Vianna-Martins, A.; Williams, P.; e Falcão, A.L. *American sandflies (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae)*. Academia Brasileira de Ciências, Rio de Janeiro. 1978.
5. Silveira, F.T.; Ishikawa, E.A.; Souza, A.A.A.; Lainson, R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belem, Para State, Brazil, caused by *Leishmania linderbergi* n. sp. "A new parasite of man in the Amazon region". *Parasite*; 9(1): 43. 2002.
6. Lainson, R.; Shaw, J.J.; Silveira, F.T.; Souza, A.A.A.; Braga, R.R.; Ishikawa, E.A.Y. "The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia". *Mem Inst Oswaldo Cruz*; Vol. 89: 435-443. 1994.
7. Passos, V.M.; Barreto, S.M.; Romanha, A.J.; Krettl, A.U.; Volpini, A.C.; Gontijo Falcao, A.L.; Lima Costa, M.F. "Cutaneous leishmaniose in the metropolitan region of Belo Horizonte: clinical, laboratorial, therapeutic and prognosis features (1989-1995)". *Rev Med Trop*; 34:5-12. 2001.
8. Azulay, R.D.; Queiroz, C.M.; Ferreira, A.M.; e Oliveira-Neto, M.P. "An interesting outbreak of leishmaniasis in the state of Rio de Janeiro". *Int J Dermatol*; 40: 79-80. 2001.
9. Oliveira-Neto, M.P.; Mattos, M.S.; Perz, M.A.; Da-Cruz, A.M.; Fernandes, O.; Moreira, J.; Gonçalves-Costa, S.C.; Brahin, J.R.; Menezes, C.R.; Pirmez, C. "American tegumentary leishmaniasis (ATL) in Rio de Janeiro State, Brazil: main clinical and epidemiologic characteristics". *Int. J. Dermatol*; 39(7):506-514. 2000.
10. Brandão-Filho, S.P.; Campbell-Lendrum, D.; Brito, M.E.; Shaw, J.J.; Davies, C.R. "Epidemiological surveys confirm an increasing burden of cutaneous leishmaniasis in north east Brazil". *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 93: 488-494. 1999.
11. Silva, E.S.; Gontijo, C.M.F.; Pacheco R.S. "Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil". *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*; 96:285-291. 2001.
12. Camargo-Neves, V.L.; Katz, G.; Rodas, L.A.; Poletto, D.W.; Lage, L.C.; Spinola, R.M.; Cruz, O.G. "Use of spatial tools in the epidemiological surveillance of American visceral leishmaniasis, Araçatuba, Sao, Paulo, Brazil, 1998-1999". *Cadernos de Saúde Pública*; 17:1263-1267. 2001.
13. Mendes, W.L.; Silva, A.A.M.; Trovão, J.R. "Space expansion of the American visceral leishmaniasis in Sao Luiz, Maranhão, Brazil". *Rev Soc. Bras. Med.Trop.*, 35:227-231. 2002.