

LEISHMANIOSES

Marcus Vinícius da Silva*

As leishmanias são protozoários patogênicos para o ser humano e animais. Esta antroponose é um sério problema mundial na área da saúde pública.

A doença humana é dividida em duas formas: a leishmaniose tegumentar americana (clássica úlcera de Bauru) e a visceral (Kalazar).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), em todo o mundo, 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção por esses parasitas e 12 milhões já estão infectadas.¹

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é considerada pela OMS uma das seis doenças infecciosas de maior importância, com distribuição ampla no continente americano, desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina. No Brasil, as regiões mais atingidas são: nordeste, norte e alguns estados da região centro-oeste e sudeste.² No período de 1980 a 1991, foram registrados no Brasil 22 mil casos de leishmaniose tegumentar americana.³ No Estado de São Paulo, no período de 1999 a 2001, foram diagnosticados 89 casos (dados fornecidos pela Divisão de Zoonoses do Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjack, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo).

A leishmaniose visceral (LV) ocorre na Ásia, Europa, África e Américas. Na América do Sul, a primeira descrição da doença data de 1913, no Paraguai. No Brasil, foi descrita pela primeira vez em 1934, nas regiões norte e nordeste, durante ações de combate à febre amarela. Desde essa data, a doença vem sendo diagnosticada, de forma endêmica, nos Estados do Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Roraima, Pará, Tocantins, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro.

No período de 1990 a 2000, foram notificados no Brasil 31.603 casos da LV (dados fornecidos pelo GT FOCAIS/CGVAM/CENEPI/FUNASA/SINAN). No Estado de São Paulo, os casos diagnosticados eram todos importados, não ocorrendo registro da transmissão da doença

(autoctonia). A partir de 1998, no município de Araçatuba, região oeste do Estado, foram detectados cães com suspeita de LV e a presença de *Leishmania sp* em exame parasitológico direto em material biológico desses animais. Um ano antes, em 1997, nessa mesma região, já havia sido observado a presença do inseto transmissor da doença, a *Lutzomia longipalpis*. No ano de 1999, foi confirmado o primeiro caso humano autóctone no Estado de São Paulo. A partir dessa data até o início de 2002, já havia sido diagnosticado mais 32 casos autóctones em Araçatuba e 2 em Birigüi (dados fornecidos pela Divisão de Zoonoses do Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjack, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo).

As leishmanias pertencem à ordem Kinetoplastida, sendo conhecidas, até agora, 20 espécies de *Leishmania* capazes de infectar o homem, causando amplo espectro de manifestações clínicas.

No Brasil, foram identificadas seis espécies de *Leishmania* pertencentes aos subgêneros *Viannia* e *Leishmania*, causando doença em humanos (LTA). Em todo o Brasil, a *Leishmania (V.) braziliensis* foi isolada de pacientes com lesões ulceradas, cutâneas e mucosas. *Leishmania (V.) guyanensis* é responsável, predominantemente, por lesões cutâneas em pacientes da região norte da Amazônia. Outras três espécies do subgênero *Viannia* - *Leishmania (V.) lainsoni*, *Leishmania (V.) naiffi* e *Leishmania (V.) shawi* - estão mais relacionadas à transmissão envolvendo o ciclo silvestre na região Amazônica, raramente encontrada na patologia humana.⁶ O único parasita do subgênero *Leishmania* responsável por lesões cutâneas é a *Leishmania (L.) amazonensis*, que tem sido identificada nas regiões nordeste, sudeste e centro-oeste do Brasil.⁴

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v.5, n. 2, p. 13 - 17, 2003

* Professor Assistente da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias - CCMB/PUC-SP, Médico Assistente do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, da Secretária de Saúde do Estado de São Paulo.

Na forma visceral da doença (LV), no Brasil, a espécie responsável é a *Leishmania chagasi*.

Com maior frequência, as leishmanias causam doença em animais. O homem se infecta acidentalmente quando entra em áreas endêmicas. Numerosas espécies de roedores e canídeos têm sido incriminados como reservatórios desses parasitas na natureza. Em algumas regiões, o homem tem servido de reservatório para esses parasitas, que são transmitidos por vetor antroponófico. Raramente, a transmissão pode ocorrer verticalmente, durante a gestação ou por transfusão sanguínea.⁵

No Brasil, a LTA apresenta dois padrões epidemiológicos distintos caracterizados por surtos epidêmicos e transmissão endêmica.

Os surtos epidêmicos estão associados à transmissão em áreas de derrubada de matas para construção de estradas ou para assentamento agrícola. Nessas condições, o parasita é mantido na natureza nos animais silvestres e o homem adquire a doença quando entra em contato com esses locais denominados focos zoonóticos.

A transmissão endêmica ocorre nas regiões de colonização antiga não associada à derrubada de matas. Animais como cães, eqüinos e roedores parecem ter papel importante como reservatórios dos parasitas.²

Não há dúvidas de que as leishmanioses estão em franca expansão no Brasil. Essa tendência é explicada tanto pelo incremento real dos casos como também pela melhoria do sistema de notificação. Os principais determinantes desse incremento são causas inter-relacionadas, tais como o baixo padrão de qualidade de vida dos migrantes que pressionados pelas adversidades de sobrevivência nas regiões rurais, procuram melhores condições nos centros urbanos, instalando-se na periferia das cidades. Essa parcela da população passa a viver em condições subhumanas, sem saneamento básico, dividindo o restrito espaço com animais de estimação, como cães, concentrando, assim, o espaço ecológico da doença.

A desnutrição e/ou subnutrição, decorrentes dos poucos recursos financeiros para a sobrevivência dessa camada da nossa população, oriundos do subemprego, podem ser melhor observadas nas crianças que ficam debilitadas,

expostas a todo tipo de agravo, inclusive às leishmanioses.⁷

Outros determinantes da expansão dessa protozoonose são atribuídos ao aumento da densidade do vetor e à construção de moradias próximas às encostas ou sopés de serra, facilitando o contato das pessoas com o vetor.

O processo de descentralização das ações de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), implantado a partir da Constituição Federal e da Lei 8080, que transfere aos municípios a tarefa de controle das doenças em suas áreas, tradicionalmente verticalizada e centralizada, a cargo da extinta SUCAN, no Brasil e da SUCEN, em São Paulo, não ocorreu de forma gradual e observando a capacidade operacional de cada município em poder realizá-las. Essas ações de controle, que na maioria das vezes requer recurso humano especializado, equipamentos, recursos e insumos distintos, não foram incorporadas por muitos municípios, tanto por incompetência administrativa até por desinteresse político. Dessa forma, as ações de controle dessa patologia deixou de ser realizada em muitos municípios, favorecendo o aumento do número de casos e disseminação para áreas vizinhas, até então, livres da doença.

As manifestações clínicas da leishmaniose tegumentar americana compreendem amplo espectro de doença cutânea e/ou mucosa. As manifestações cutâneas vão desde lesão ulcerada única até múltiplas e disseminadas, nodular não ulceradas e, mais raramente, cutâneo-difusa. As características clínicas dessa forma da doença dependem da espécie de *Leishmania* infectante e da resposta imune do hospedeiro.

As lesões cutâneas podem persistir durante meses e, em muitos casos, durante anos. Pode ocorrer cura espontânea, deixando cicatriz circular ou elíptica, com atrofia da pele, de aspecto pergamináceo e hipopigmentada.

As manifestações mucosas, geralmente, com comprometimento da mucosa nasal, bucal, faríngea, laríngea e, mais raramente, traquéia, genital e anal, com processo inflamatório, ulcerado ou hipertrófico. Esse comprometimento pode levar à perfuração do septo nasal, destruição da mucosa nasal, labial, do palato mole, da faringe e da laringe. A mortalidade associada à leishmaniose é baixa, no entanto, a capacidade

desfigurante e a morbidade resultante pode ser substancial.

As manifestações clínicas da leishmaniose visceral vão desde a infecção assintomática, formas paucissintomáticas, com eventual resolução espontânea, até formas graves que podem evoluir para o óbito. Os sintomas encontrados são: febre, de início incidioso, mal-estar, perda de peso, hepato e esplenomegalia. No decorrer da evolução podem ocorrer hemorragias, como a epistaxe, gengivorragia e petéquias, linfadenopatia, anemia, icterícia, edema e ascite secundária à hipoalbuminemia.

Modelos animais empregados no estudo da fisiopatologia das leishmanioses têm mostrado que essa patologia é mediada por imunidade com a participação de células T.

Inicialmente, as leishmanias multiplicam-se no interior dos macrófagos, podendo ser mortas no interior dessas células quando ativadas pelo interferon γ ou diretamente pelo contato com células T CD4⁺ específicas.

A morte do parasita é promovida por mecanismos monoxidativos, intermediado pelo óxido nítrico e por seus metabólitos.

O interferon γ é produzido pelas células CD4⁺, Th1, e ativa os macrófagos a matarem as formas amastigotas intracelulares. A IL-12 tem participação importante na resposta Th1 protetora. A resposta Th2, secreta IL-4 e IL-2 que suprimem a resposta Th1 e a respectiva ativação macrofágica.

A presença de células humanas CD8⁺ são responsáveis pela estimulação da secreção da IL-10, pelas células mononucleares do sangue periférico, que também é responsável pela supressão do potencial protetor Th1. A natureza crônica da LTA parecer estar relacionada à dominância da resposta Th2.⁵

O comportamento oportunista das leishmanioses pode ser observado em indivíduos imunologicamente comprometidos, como os transplantados e com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Nesse grupo de pacientes a doença costuma ser mais agressiva, com disseminação do parasita, localizações atípicas do mesmo; causar doença crônica e recidivante e com resposta muito pobre à terapêutica. Outros sintomas, como lesões cutâneas exóticas, pneumonia intersticial, diarreia e outros, podem ser causados pelas leishmanias. O encontro de resultados não-reagentes nos testes sorológicos específicos, nesse grupo de pacientes

co-infectados não é infrequente.⁸

Nos indivíduos imunologicamente comprometidos, diferentes zimodermos dermatrópicos desses parasitas, responsáveis por formas cutâneas localizadas em pacientes imunocompetentes, causam leishmaniose visceral. Isso se deve à resposta imunológica modificada que ocorre nos pacientes. Há proliferação das citocinas Th2, com altos níveis de IL-4, IL-6 e IL-10 e inibição da resposta Th1.⁹

Nos co-infectados com HIV, a carga viral é significativamente mais elevada, sugerindo que a infecção leishmaniótica também altera a imunidade específica para o HIV, acelerando a progressão da infecção pelo HIV para doença completamente irreversível. Nos casos em que há resposta ao tratamento para leishmaniose, ao término deste, há necessidade de terapêutica profilática secundária para que não ocorra reativação da protozoonose.

Há evidências que sugerem que, após a infecção primária, as leishmanias podem permanecer viáveis sem causar doença em indivíduos sadios por longos períodos. Em situações em que ocorra supressão da resposta mediada por células T auxiliares, como no uso prolongado de corticosteróides ou destruição dessas células pelo HIV, pode ocorrer reativação da infecção ocorrida no passado.¹⁰

O diagnóstico das leishmanioses é estabelecido a partir da identificação da forma amastigota do protozoário em tecidos - pela técnica de coloração de Wright ou Giemsa - ou pelo crescimento de promastigotas em cultura - empregando meios seletivos como o de Novy, MacNeal e Nicolle (meio NNN); Schneider ou outros meios contendo cultura de células acrescido de soro fetal bovino. O crescimento e isolamento da *Leishmania* permite confirmar o diagnóstico e identificar por meio de análise isoenzimática, com anticorpos monoclonais espécie específicos e com auxílio de sondas de DNA, a espécie isolada. As amostras biológicas de tecidos para cultura podem ser obtidas por biópsias do bordo da lesão na LTA ou por aspirado de medula óssea ou esplênica na LV. Outra alternativa é a realização de biópsia hepática ou ganglionar. Reações imunológicas podem ser empregadas na titulação de anticorpos específicos, como o método de ELISA, imunofluorescência indireta, hemaglutinação, entre outras. Essas reações

quando positivas significam apenas evidência presuntiva da infecção, pois reações cruzadas com outras doenças como hanseníase, doença de Chagas e outras podem ocorrer.

O teste intradérmico empregando antígeno cru obtido de formas promastigotas, conhecido como teste de Montenegro, pode ser negativo nos pacientes com a forma visceral da doença, positivando após a cura. O teste positivo pode ser observado nos pacientes com a forma tegumentar americana ou em indivíduos não doentes, mas que foram infectados com leishmanias.

A técnica imunohistoquímica tem sido empregada com sucesso no diagnóstico das leishmanioses, apresentando boa sensibilidade e especificidade.¹¹

No tratamento das leishmanioses são empregados compostos antimoniais pentavalentes como o estibogluconato de sódio (Pentostam, Wellcome Foundation, London) e o antimoniato de meglucamine (Glucantime, Rhône Poulens, Paris), drogas que apresentam importantes efeitos colaterais tais como pancreatite, artralhas, mialgias, náuseas, vômitos, alterações das enzimas hepáticas, alterações eletrocardiográficas, toxicidade cardíaca, podendo ocorrer morte súbita, principalmente, nos pacientes que receberam doses acima da recomendada (20mg/Kg de peso/dia do antimônio).

A anfotericina B e a pentamidina são drogas alternativas com efeitos colaterais importantes, sendo indicadas apenas nos casos de falência terapêutica dos antimoniais ou quando há intolerância a eles. Outras alternativas medicamentosas têm sido estudadas, como o emprego concomitante dos antimoniais e de interferon γ , derivados imidazólicos, alopurinol e outros.

Nos pacientes submetidos ao transplante, que apresentam a doença na vigência do uso de drogas imunodepressoras, empregadas com a finalidade de diminuir a possível reação de rejeição, o prognóstico é reservado, com alta mortalidade.^{12,13}

Alguns autores, como Sabbatini *et col.*,¹⁴ têm relatado a recidiva da doença em pacientes transplantados renais que foram submetidos ao tratamento medicamentoso com antimonial (Glucantime®) e que obtiveram sucesso terapêutico em um segundo tratamento, onde foi associado alopurinol concomitante ao Glucantime®.

Hueso *et col.*¹⁵ e Llorente *et col.*,¹⁶ relataram o emprego do alopurinol associado ao cetoconazol no tratamento da leishmaniose visceral em pacientes transplantados na Espanha.

No Brasil, a reativação da doença após o tratamento nos pacientes com leishmaniose, sem doença de base, tem sido observada. Romero,¹⁷ atribui essa reativação, possivelmente, ao emprego de baixa dose do Gluntime®.

Nos pacientes com AIDS e leishmaniose, a recorrência dessa protozoonose é grande, mesmo após tratamento adequado. Por isso, Riberia *et col.*¹⁸ preconizam a profilaxia secundária após o tratamento, com a aplicação mensal do antimonial pentavalente que previne o reaparecimento da doença.

As medidas profiláticas que podem ser empregadas têm como alvo o combate ao vetor, o extermínio de animais reservatórios e o diagnóstico e tratamento dos pacientes.

No combate ao vetor, geralmente, emprega-se inseticidas residuais e repelentes. A proteção individual é feita com o uso de mosquiteiros, telas finas em portas e janelas e roupas que cobrem a maior parte do corpo, dificultando, assim, as picadas de insetos durante visitas às áreas endêmicas.

As medidas educativas em saúde devem ser inseridas em todos os serviços que desenvolvam ações de controle, envolvendo equipes multiprofissionais e multiinstitucionais de forma contínua e articulada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis. Geneva: WHO; 1990. [Technical Report Series, 793].
2. Pereira GFM, Fonseca HHR. Leishmaniose tegumentar americana: epidemiologia e controle. Rev Soc Bras Med Trop 1994; 27(supl.III):45-50.
3. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde (FNS). Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI). Informe epidemiológico do SUS 1992; 1:30-3.
4. Marzochi MCA, Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil-emerging anthrozoosis and possibilities for their control. Cad Saúde Pública 1994;10(supl2):359-75.
5. Person D, Sousa AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis. Clin Infect Dis 1996; 22:1-13.
6. Passos VMA, Fernandes O, Lacerda PAF, Volpini AC, Gontijo CMF, Degrave W, et al. *Leishmania (Viannia) braziliensis* is the predominant species infecting patients with american cutaneous leishmaniasis in the State of Minas Gerais, Southeast Brazil. Acta Trop 1999; 72:251-8.

7. Monteiro PS, Lacerda MM, Arias JR. Controle da leishmaniose visceral no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27(suplIII):67-72.
8. Cahn PC, Belloso WH, Murillo J, Prada-Trujillo G. AIDS in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:85-209.
9. Costa SCG. Immunocompromised host: from the early events until the impact of acquired immunodeficiency syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 95(supl.1):141-4.
10. Fernández-Guerrero ML, Aguado JM, Búzon L, Barros C, Montalbán C, Martín T, et al. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts. *Am J Med* 1987; 83:1098-102.
11. Schubach A, Cuzzi-Maya T, Oliveira A, Sartori A, Oliveira-Neto MP, Mattos MS, et al. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96:987-96.
12. Moroni G, Bossi L. Don't forget visceral leishmaniasis in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:563-4.
13. Portolés J, Prats D, Torralbo A, Herrero JA, Torrente J, Barrientos A. Visceral leishmaniasis: a cause of opportunistic infection in renal transplant patients in endemic areas. *Transplantation* 1994; 57:677-9.
14. Sabbatini M, Pisani A, Ragosta A, Gallo R, Borrelli F, Cianciaruso B. Visceral leishmaniasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73:299-301.
15. Hueso M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Rufi G, Alsina J, et al. The renal transplant patient with visceral leishmaniasis who could not tolerate meglumine antimoniate cure with ketoconazole and allopurinol. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2941-3.
16. Llorente S, Gimeno L, Navarro M J, Moreno S, Rodriguez-Gironés M. Therapy of visceral leishmaniasis in renal transplant recipients intolerant to pentavalent antimonials. *Transplantation* 2000; 70:800-1.
17. Romero GAS. Predicting relapse after treatment for American cutaneous leishmaniasis. *Bull World Health Org* 2001; 79:169.
18. Ribera E, Ocaña I, Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus infected patients. *Am J Med* 1966; 100:496-501.



Escada na primavera
(Óleo sobre tela)

Raquel Taraborelli - www.r-taraborelli.com