



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

**ANASTÁCIO DE QUEIROZ SOUSA**

**LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO CEARÁ: ASPECTOS HISTÓRICOS,  
CLÍNICOS E EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA**

**FORTALEZA**

**2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ANASTÁCIO DE QUEIROZ SOUSA**

**LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO CEARÁ: ASPECTOS HISTÓRICOS, CLÍNICOS E  
EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA**

*Tese submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia.*

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete  
Amaral de Moraes**

**FORTALEZA**

**2009**

**S6961 Sousa, Anastácio de Queiroz**

**Leishmaniose cutânea no Ceará: aspectos históricos, clínicos e evolução terapêutica / Anastácio de Queiroz Sousa. – Fortaleza-Ce, 2009. 285f. : il.**

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**

**Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.**

**1. Leishmaniose Cutânea 2. Leishmania braziliensis 3. História 4. Biografia 5. Fluconazol I. Moraes, Maria Elisabete Amaral de (Orient.) II. Título.**

**CDD: 616.9364**

**ANASTÁCIO DE QUEIROZ SOUSA**

**LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO CEARÁ: ASPECTOS HISTÓRICOS, CLÍNICOS E  
EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA**

Tese submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia

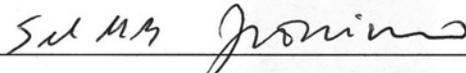
**Data da Aprovação:** 03/12/2009

**BANCA EXAMINADORA**



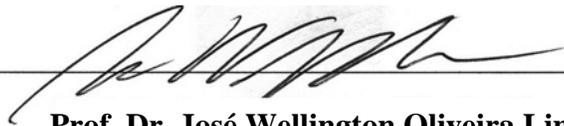
---

**Profª Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)**  
Universidade Federal do Ceará - UFC



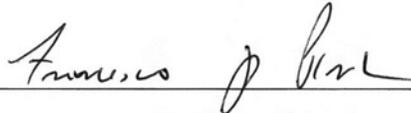
---

**Profª. Dra. Selma Maria Bezerra Jeronimo**  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN



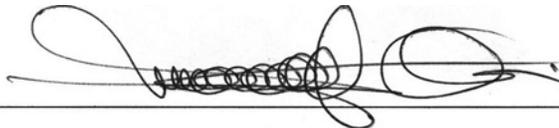
---

**Prof. Dr. José Wellington Oliveira Lima**  
Universidade Estadual do Ceará - UECE



---

**Prof. Dr. Francisco José Pinheiro**  
Universidade Federal do Ceará - UFC



---

**Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho**  
Universidade Federal do Ceará – UFC

*“Quando, pois, dás esmola, não toques a trombeta diante de ti, como fazem os hipócritas nas sinagogas e nas ruas, para serem louvados pelos homens. Em verdade eu vos digo: já receberam sua recompensa. Quando deres esmola, que tua mão esquerda não saiba o que fez a direita. Assim, a tua esmola se fará em segredo; e teu Pai, que vê o escondido, recompensar-te-á.”*

*Mateus, 6:2-4*

## INSTITUIÇÃO ENVOLVIDA

UFC – Universidade Federal do Ceará

HSJ – Hospital São Jose de Doenças Infecciosas

UVA - Universidade de Virginia

## FONTES DE FINANCIAMENTO

**CAPES** – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

## AGRADECIMENTOS

A Deus que me fez quem eu sou, que me guia, que me faz valorizar a vida, que me ajuda a tratar bem as pessoas com as quais eu me relaciono, que me ajudou a realizar este trabalho, que Ele me ilumine e me abençoe sempre.

Aos meus pais, que apesar de não terem tido as oportunidades que eu tive para estudar, sempre valorizaram o aprendizado e o conhecimento. Sempre me apoiaram em todos os momentos para que eu aprendesse e chegasse aonde cheguei. Ao meu pai e a minha mãe todo meu amor e toda minha gratidão.

A minha mulher Telma, aos meus filhos Geórgia e Alexandre que sempre estão comigo, e são a razão da minha vida.

À minha orientadora, Professora Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, pela amizade, pelo incentivo, pela ajuda, pela compreensão, pela disponibilidade e apoio em todos os momentos, cuja ajuda foi imprescindível para que este trabalho fosse concluído. Nunca mediu esforços para me ajudar. Entre todas as pessoas que me ajudaram a Professora Elisabete foi indiscutivelmente a mais importante.

Ao meu co-orientador Professor Dr. Richard D. Pearson, pela amizade ao longo dos últimos 27 anos, foi quem me fez desenvolver o interesse pelo o estudo das leishmanioses, com quem tenho aprendido muito como profissional e como ser humano, Richard Pearson é um homem excepcional, tem sido quem mais me tem ajudado na vida acadêmica e que durante quatro meses na Universidade de Virgínia discutiu comigo os vários aspectos deste trabalho quase que diariamente sempre com sugestões muito valiosas e importantes.

A Professora Dra. Margarida Maria Lima Pompeu, pela amizade em todos os momentos, por todas as sugestões que enriqueceram este trabalho, pela paciência, pela revisão de tudo que escrevi e, sobretudo pela ajuda na conclusão deste trabalho, indiscutivelmente sem a sua ajuda eu não o teria concluído.

A Professora Mércia Sindeaux Frutuoso pelo grande esforço, pela paciência, pelas sugestões, cuja ajuda na conclusão deste trabalho foi de capital importância, organizou da primeira a última página de tudo que está aqui e o fez com dedicação, profissionalismo e qualidade.

Ao Professor Dr. José Wellington Oliveira Lima, pela amizade, pela ajuda e sugestões desde os primeiros momentos que eu imaginei trabalhar este tema, porque é um dos maiores estudiosos da epidemiologia das leishmanioses no Ceará e no Brasil e sempre esteve disponível. Foi um colega com quem muito discuti ao longo de todos esses anos, sua ajuda foi de valor indescritível.

Ao Professor Dr. Manoel Odorico de Moraes pela amizade, foi um dos maiores incentivadores para que eu realizasse esta Pós Graduação me mostrou as vantagens e deu todo o apoio de que precisei. Esteve sempre presente como colega e como Professor.

Ao Professor Dr. Francisco José Pinheiro, pela amizade, pela ajuda e por ser um historiador, foi um dos primeiros pesquisadores com quem discuti este tema, enriqueceu o meu trabalho com sugestões e fornecimento de Material.

A Professora Dra. Selma Maria Bezerra Jerônimo, grande colaboradora ao longo de muitos anos em muitas publicações sobre esta doença tão importante para o Ceará e para o Brasil. Pela sua amizade e pelo muito que tem contribuído para o conhecimento desta endemia no Brasil e no mundo.

Ao Professor Dr. Richard L. Guerrant, pela amizade e por todas as facilidades criadas na Universidade de Virginia ao longo de mais de duas décadas e em especial em 2007, quando lá estive trabalhando especificamente este tema.

Ao Dr. Jose Borges Sales (In memoriam) estudioso das leishmnioses com quem tive a oportunidade de obter informações tão importantes para a realização deste trabalho.

Ao Historiador Eráclito Aragão Pinheiro, que ainda como estudante me ajudou na coleta de dados importantes para fundamentar a conclusão de alguns aspectos deste trabalho.

Ao Professor Manasés Claudino Fonteles um grande incentivador para que eu realizasse esse trabalho, especialmente quando exercia a função de Reitor da Universidade Estadual do Ceará.

Ao Professor Marcelo Gurgel Carlos da Silva pela colaboração e pelo o incentivo em muitos momentos da realização deste trabalho.

Aos Pacientes que de forma tão humana sempre me ensinaram e me ajudaram a conhecer melhor as doenças e a entender melhor o ser humano que sofre, a ser mais compreensível com as pessoas, que por terem tido a infelicidade de contraírem leishmaniose me permitiram, que em os ajudando a resolver seus problemas com meu trabalho médico, eu pudesse obter informações que enriqueceram este trabalho.

A todas as pessoas e instituições que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.

## RESUMO

### LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO ESTADO DO CEARÁ: ASPECTOS HISTÓRICOS, CLÍNICOS E EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA

A leishmaniose cutânea é um importante problema de saúde no Brasil, existindo como doença autóctone em todos os estados brasileiros. No período de 1980 a 2005, foram registrados 613.644 casos no país. No Ceará, é uma doença endêmica em várias regiões e em muitos municípios faz centenas de vítimas todos os anos. Em épocas de epidemias, o número de registros tem chegado a mais de 4000 notificações por ano. Nos últimos 28 anos (1980-2008) foram diagnosticados 55.925 pessoas acometidas da doença, o que reflete uma média de 2000 vítimas de leishmaniose cutânea por ano. Sabe-se que os primeiros registros da doença no Ceará datam de 1925. Apesar de ter todo este impacto na saúde pública do estado, existem muitas lacunas no conhecimento desta infecção, quer seja do ponto de vista histórico; do ponto de vista clínico e relacionadas ao tratamento. **Objetivo:** Fazer um levantamento sobre os aspectos históricos e as descobertas mais relevantes relacionadas às leishmanioses; investigar quando e como foi introduzida no estado do Ceará, bem como seus descobridores; descrever de modo detalhado as manifestações clínicas da leishmaniose cutânea no Ceará; relatar a evolução histórica do tratamento, bem como apresentar uma alternativa de tratamento para a leishmaniose cutânea. **Metodologia:** Foram consultadas fontes primárias e fontes secundárias. Fontes Secundárias - 1. Livros textos clássicos sobre leishmaniose; livros de escritores cearenses sobre tema envolvendo saúde do início do século passado; teses; artigos de revistas científicas. 2. Acervo de bibliotecas em Fortaleza (CE), Salvador (BA), Rio de Janeiro (RJ), São Paulo (SP), Estados Unidos (Universidade de Virgínia, Universidade de Miami) e Inglaterra (London School of Tropical Medicine & Hygiene e Fundação Wellcome). 3. Pesquisas no Pubmed, Lilacs e Medline; 4. Pesquisa de microfilmes de jornais e de Relatórios da Província do Ceará, do período de 1850 a 1930, do Acervo da Biblioteca Pública Menezes Pimentel (Fortaleza-CE). 5. Pesquisa nas páginas da OMS e do yahoo e google, em especial para as biografias. Fontes Primárias: 1. Entrevistas com pesquisadores que viveram a história da leishmaniose, com familiares de pesquisadores que fizeram a história; 2. Dados e fotografias de lesões de pacientes de acervo pessoal. **Resultados:** Os primeiros registros da doença (em livros) no Ceará são de 1909 e registros oficiais (documentos de governo) somente existem a partir de 1917. O surgimento da leishmaniose cutânea ocorreu após a grande seca e a epidemia de varíola (1877-1879), que forçaram a migração de milhares de cearenses para a região Amazônica, para trabalhar na exploração da borracha. Ao retornarem para o Ceará trouxeram a infecção, que aqui encontrou condições propícias para se transmitir. Os primeiros registros da leishmaniose na Amazônia datam de 1820. Do ponto de vista clínico observamos que a infecção pela *Leishmania braziliensis* causa febre, adinamia e linfadenopatia satélite e alguns pacientes apresentam hepatoesplenomegalia. O aspirado dos linfonodos mostrou, na maioria dos casos, a presença de leishmania e a cultura do creme leucocitário em um paciente isolou o parasita. Do ponto de vista terapêutico, de 21 pacientes tratados com fluconazol na dose de 7mg/kg/dia, durante uma média de 7 semanas, 18 tiveram as úlceras totalmente cicatrizadas e dois pacientes dos três que inicialmente não responderam, obtendo a cura com associações de medicamentos que incluíram o fluconazol como uma das drogas administradas. **Conclusão:** A leishmaniose cutânea do Ceará é uma doença importada da Amazônia, onde a enfermidade já existia desde o início do século XIX e que deve ter chegado no Ceará antes do início do século XX; a infecção pela *Leishmania braziliensis* causa uma doença sistêmica devido ao parasitismo e é provavelmente nesta fase que a leishmania se localiza nas mucosas onde poderá causar doença mais tarde; o fluconazol é uma alternativa para o tratamento da leishmaniose cutânea.

**Palavras-chaves:** Leishmaniose Cutânea; *Leishmania braziliensis*; História; Biografia; Fluconazol.

## ABSTRACT

### **CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN THE STATE OF CEARÁ: HISTORICAL AND CLINICAL ASPECTS AND THERAPEUTIC EVOLUTION.**

Cutaneous leishmaniasis is an important health problem in Brazil. The disease has spread to all regions and autochthonous cases have been reported from all states. The total number of cases reported in the country from 1980 to 2005, was 613, 644. In Ceará, cutaneous leishmaniasis is an endemic disease in all regions of the state and in many municipalities hundreds of cases are reported every year. In times of epidemics the number of cases has reached more than 4000 per year. In the 28 years from 1980 to 2008, 55.925 new cases were reported in the state. The first well documented cases of cutaneous leishmaniasis in Ceará date back to 1925. Even though it causes a great impact in public health, many informations related to the knowledge of the disease are lacking in its historical, clinical and therapeutics aspect. **Objective:** 1. To study all relevant historical aspects related to the leishmaniasis; 2. To investigate when and how it emerged in Ceará, as well as who studied it; 3. To describe in a detailed form the clinical manifestations of cutaneous leishmaniasis; 4. To describe the historical evolution of therapy as well as to propose a therapeutic alternative for the disease. **Methods:** We consulted primary and secondary sources. Secondary sources. 1. Old books (classics) on leishmaniasis; Books and articles from the beginning of the XX century by writers from Ceará as well as thesis and articles from scientific journals. 2. Archives of Libraries in Fortaleza (Ce), Salvador (BA), Rio de Janeiro (RJ), São Paulo (SP), EUA (Universidade de Virginia, Universidade de Miami) and England (London School of Tropical Medicine & Hygiene and Wellcome Foundation); 3. Search in pubmed, Medline and lilacs; 4. To search information from microfilms of newspapers and reports from the Government Province of Ceará from 1850 to 1930 in the archives of Menezes Pimentel Public Library in Fortaleza (Ce); 5. WHO home page, yahoo.com and google.com, specially for scientists biographies. Primary sources: 1. Interview with researchers, family members of old researchers that made the history. 2. Author personal archives of photographs of cutaneous leishmaniasis patients skin and mucosal lesions as well as lymph nodes. **Results:** The first references to the existence of the disease (in books) in Ceará are from 1909 and in government reports are from 1917. The emergence of the disease in Ceará occurred after the great drought and the smallpox epidemic (1877-1879). These phenomenons forced migration of dozens thousands of people to the Amazon, to work on rubber production. In their return they brought with them the infection and the disease found here the appropriate conditions to develop. The first documented information on the disease in the Amazon region date back to 1820. From the clinical point of view, we documented that the infection by *Leishmania braziliensis* causes fever, malaise and satellite lymph nodes enlargement and in some patients liver and spleen enlargement is seen. Lymph nodes aspirates demonstrated *Leishmania* in most patients and *Leishmania* was cultured from Buffy coat of one patient. Concerning therapy, 21 patients were treated with fluconazole 7mg/kg/day for an average of 7 weeks, 18 were cured, and 2 of the three that did not responded to fluconazole initially, were cured with drugs associations that included fluconazole in the therapeutic scheme. **Conclusion:** 1. Cutaneous leishmaniasis in Ceará is an imported disease from the Amazon region, where the condition exists since the beginning of the XIX century and had its arrival in Ceará at the end of the XIX century; 2. *Leishmania braziliensis* infection causes a systemic disease due to parasite dissemination and it is probable in this phase, that leishmania locates in the mucosa, where it may causes disease in a later phase; 3. Fluconazole is a therapeutic alternative for cutaneous leishmaniasis.

**Key words:** Cutaneous leishmaniasis, *Leishmania braziliensis*, Biography, history and Fluconazole

## SUMÁRIO

Resumo.....	7
Abstract.....	8
Lista De Figuras.....	11
1.1. Introdução.....	18
1.2. Justificativa.....	22
1.3. Objetivos.....	23
1.4. Metodologia.....	24
2. História da Descoberta da Leishmania.....	27
2.1. Calazar - Leishmaniose Visceral.....	27
2.2. Leishmaniose Cutânea do Velho Mundo .....	38
2.3. A História da Terminologia para os Estágios de Desenvolvimento dos Tripanosomatídeos.....	45
3. História da Descoberta da Leishmaniose Cutânea no Brasil.....	48
3.1. A primeira descrição.....	48
3.2. A construção da Estrada de Ferro Noroeste.....	53
3.3. O nome do Parasito e a descoberta do tratamento.....	58
3.4. A descoberta da Intadermoreação para o diagnóstico da Leishmaniose Cutânea.....	62
4. História da Descoberta da Leishmaniose Cutânea no Estado do Ceará.....	68
4.1. O Ceará, Aspectos Demográficos, Históricos e Socioeconômicos.....	71
4.2. A Seca .....	73
4.3. A Grande Seca de 1877 -1878.....	75
4.4. A Epidemia de Varíola.....	77
4.5. A Migração para a Região Amazônica e a Exploração da Borracha.....	87
4.6. A Leishmaniose Cutânea na Região Amazônica.....	89
4.7. A Emergência da Leishmaniose Cutânea no Estado do Ceará.....	93
4.8. A Chegada e a Origem da Leishmaniose Cutânea no Ceará.....	95
5. História Natural da Infecção pela <i>Leishmania (Viannia) Braziliensis</i> .....	97
5.1 <i>L.braziliensis</i> , o único agente etiológico da Leishmaniose Cutânea no Estado do Ceará.....	97
5.2. A História da Descoberta da Linfadenopatia .....	99
5.3. Leishmaniose Cutânea.....	113
5.4. Leishmaniose Cutânea Disseminada.....	123
5.5. Leishmaniose de Mucosa.....	131

5.6. Coinfecção Leishmania e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).....	147
6. Aspectos Históricos do Tratamento das Leishmanioses.....	157
6.1. Os Antimoniais .....	157
6.2 Pentostan® e Glucantime®.....	158
6.3. Anfotericina B.....	161
6.4. Anfotericina B liposomal.....	163
6.5. Fluconazol.....	166
7. Biografias .....	171
7.1. Joaquim Eduardo de Alencar.....	172
7.2. Henrique de Beurepaire Roham Aragão.....	177
7.3. Thomaz Corrêa Aragão.....	180
7.4. Peter Fokitch Borovsky .....	185
7.5. Antonio Carini .....	186
7.6. Evandro Serafim Lobo Chagas.....	188
7.7. Charles Donovan .....	193
7.8. Antonio Gavião-Gonzaga .....	196
7.9. Charles Louis Alphonse Laveran .....	199
7.10. William Boog Leishman .....	202
7.11. Philip Davis Marsden .....	205
7.12. João Baptista de Freitas Montenegro.....	208
7.13. Juliano Moreira .....	213
7.14 Alexandrino de Moraes Pedroso.....	216
7.15 Samuel Barnsley Pessoa.....	219
7.16. Eduardo Rabello .....	221
7.17. José Borges Sales.....	223
7.18. Ítalo Rodrigues de Araújo Sherlock.....	225
7.19. Guilherme Studart .....	229
7.20. Rodolpho Theophilo.....	231
7.21. Gaspar de Oliveira Vianna.....	235
7.22. James Homer Wright.....	240
8. Referências Bibliográficas.....	245

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 2.1:</b> Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922).....	29
<b>Figura 2.2:</b> A. Leonard Rogers (1868-1962); B. Ronald Ross (1857-1929).....	30
<b>Figura 2.3:</b> William Boog Leishman (1865-1926).....	32
<b>Figura 2.4:</b> Primeira página do artigo original de Leishman de 1903.....	33
<b>Figura 2.5:</b> John Everett Dutton (1874-1905).....	34
<b>Figura 2.6:</b> Charles Donovan (1863-1951).....	35
<b>Figura 2.7:</b> Artigo original de Charles Donovan de 1903.....	36
<b>Figura 2.8:</b> Ilustração do artigo original de Ronald Ross de 1903 intitulado: Further notes on Leishman's Bodies.....	37
<b>Figura 2.9:</b> Facsimile da página 935 do memorial de Borovsky (1898) traduzido do Russo.....	42
<b>Figura 2.10:</b> A - Peter Fokitch Borovsky (1863-1932); B – Cecil Arthur Hoare (1892 – 1984).....	43
<b>Figura 2.11:</b> A - James Holmer Wright (1869-1928); B – Foto de imprint de úlcera cutânea do artigo original de Wright (1903) em que observa-se um grande número de formas amastigotas.....	45
<b>Figura 2.12:</b> Francis Blake (1850-1913).....	46
<b>Figura 2.13:</b> Diagrama dos estágios nos Trypanosomatidae.....	47
<b>Figura 3.1:</b> Eduardo Rabello (1876-1940).....	48
<b>Figura 3.2:</b> Representação de lesão cutâneo.....	50
<b>Figura 3.3:</b> Juliano Moreira (1873 – 1933).....	53
<b>Figura 3.4:</b> Estrada de Ferro noroeste indo de Bauru a Corumbá.....	54
<b>Figura 3.5:</b> A - Antonio Carini (1872-1950); B - Adolpho Lindenberg (1872-1944).....	57
<b>Figura 3.6:</b> Pagina inicial do artigo original de Carini e Paranhos (1909).....	58
<b>Figura 3.7:</b> Pagina inicial do artigo original de Lindenberg (1909).....	58
<b>Figura 3.8:</b> Gaspar de Oliveira Vianna (1885-1914).....	60
<b>Figura 3.9:</b> Ernst Ruska (1906-1988).....	61
<b>Figura 3.10:</b> João Montenegro (1892-1980).....	64
<b>Figura 3.11:</b> Realização do teste de Montenegro.....	64
<b>Figura 3.12:</b> Fotografias de duas reações de Montenegro fortemente positivas.....	65

<b>Figura 3.13:</b> O teste de Montenegro pode ser medido usando-se uma caneta esferográfica.....	66
<b>Figura 4.1:</b> Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Ceará.....	69
<b>Figura 4.2:</b> Ilustrações de Gavião-Gonzaga (1925).....	70
<b>Figura 4.3:</b> A- Capa do livro de Gavião-Gonzaga (1925).....	71
<b>Figura 4.4:</b> Planta da cidade de Fortaleza elaborada por Adolfo Herbster em 1875.....	76
<b>Figura 4.5:</b> Fotografia de Ramsés V (1157 BC).....	79
<b>Figura 4.6:</b> Evolução das lesões após o início do quadro cutâneo.....	80
<b>Figura 4.7:</b> A - Guilherme Studart (1856 – 1938); B - Rodolpho Theophilo (1853-1932)....	83
<b>Figura 4.8:</b> Instituto Vacinogênico do Ceará, onde Rodolpho Theophilo produzia a vacina contra a varíola.....	84
<b>Figura 4.9:</b> Rodolpho Theophilo no Morro do Moinho em 1901. ....	85
<b>Figura 4.10:</b> A - Um dos muitos esqueletos encontrados nas escavações do SANEAR em que se acredita pertencia a uma das vítimas da epidemia de varíola de 1878 em Fortaleza (Foto cortesia do Jornal O Povo); B - Artigo do New York Times sobre a Grande Seca e epidemia de varíola.....	87
<b>Figura 4.11:</b> Seringueiras durante a extração do látex.....	90
<b>Figura 4.12:</b> Peças de cerâmicas (Huacos) da cultura Inca representando mutilações que acredita-se ser de Leishmaniose de mucosa.....	92
<b>Figura 5.2.1:</b> Fotos do primeiro paciente documentado com linfadenopatia por LVB.....	95
<b>Figura 5.2.2:</b> Linfadenopatia ínguinofemoral gigante (A); Lesão vesicular observada após o internamento (B) e C- lesão ulcerada, evolução de B após 48 horas.....	103
<b>Figura 5.2.3:</b> A-D - Exemplos de apresentações clínicas observadas durante o estudo. Em (F) mostra-se tomografia computadorizada da região cervical de (E), onde observa-se dois linfonodos à direita.....	107
<b>Figura 5.2.4:</b> Em A, Observa-se abaulamento submandibular à direita por linfadenopatia, e edema de toda a hemiface direita além de lesão inicial com crosta. Em B o edema também é evidente quando analisa-se a região periocular. Nas 3 fotos inferiores há linfadenopatia e lesões iniciais.....	108
<b>Figura 5.2.5:</b> Área de hiperemia sobre linfadenopatia femoral direita.....	109
<b>Figura 5.2.6:</b> Linfadenopatia inguinofemoral e axilar (seta) á direita, bem como lesão inicial torácica inferior à direita (cabeça de seta). ....	110
<b>Figura 5.2.7:</b> Em A e B, observa-se linfáticos (setas) que drenam as lesões iniciais(cabeça de seta).....	114

<b>Figura 5.3.1:</b> Fotografia da reação de Montenegro (55 mm de induração).....	117
<b>Figura 5.3.2:</b> A - Lesão inicial pápulo-eritematosa; B- lesão inicial com aspecto descamativo; C- Lesão inicial com aspecto vesicular; D- Lesão com uma pequena crosta na área central; E Lesão ulcerada, na fase inicial, logo após a retirada da crosta.....	120
<b>Figura 5.3.3:</b> A-D. Lesões ulceradas, todas com bordos salientes, típicas de leishmaniose. Observa-se que em D os bordos são mais elevados: lesão em “moldura” ou em “pizza”.....	122
<b>Figura 5.3.4:</b> A- Eliminação de secreção em ambas as úlceras: “úceras que choram”; B- Bordos muito elevados, lesão em moldura; C- Crosta escura, muitas vezes esconde infecção secundária.....	122
<b>Figura 5.3.5:</b> A-D- Cicatrizes típicas. B e D cicatrizes mais recentes; E- Lesão úlcero-nodular, que quase não deixou cicatriz (F).....	123
<b>Figura 5.4.1:</b> A-B. Lesões úlcero-crostosas.....	127
<b>Figura 5.4.2:</b> A-D - Mesmo paciente. Lesões em todo o tegumento em um total de 476 lesões, a maioria pápulo-nodulares, mas há lesões ulceradas e outras acneiformes.....	128
<b>Figura 5.4.3:</b> A-B-Paciente da figura 5.4.2; C-D- Paciente com 749 lesões, a maioria pápulo-nodulares, mas há lesões ulceradas e outras acneiformes.....	129
<b>Figura 5.4.4:</b> A e C - Envolvimento da porção anterior do nariz com lesões úlcero-crostosas; B e D - lesões ulceradas em outras áreas.....	130
<b>Figura 5.4.5:</b> A-C - Lesões acneiformes e papulares; B - lesão atípica; C - Lesão inferior representando teste de Montenegro (10 mm); D - comprometimento de um pododáctilo....	131
<b>Figura 5.4.6:</b> Paciente com história de tratamento prévio, tendo cicatrizado muitas lesões (C-D) e outras ainda ativas. A pesquisa de amastigota foi positiva em B.....	132
<b>Figura 5.5.1:</b> Paciente iniciou com lesão no lábio superior que por não ter recebido tratamento no início da doença, nem tão pouco ter aderido ao tratamento, houve progressão com destruição do lábio superior e porção anterior do nariz.....	134
<b>Figura 5.5.2:</b> A-E Pacientes com leishmaniose cutânea com envolvimento da pirâmide nasal com provável envolvimento da cartilagem. Todos curaram, mas com tratamento que fugiu ao padronizado.....	135
<b>Figura 5.5.3:</b> A-B – Lesões presentes em 1988; C – Nariz em tapir após tratamento em 1988; D – Foto do último internamento com sequela cicatricial nasal, mas nota-se edema do lábio superior; E-G - Lesões presentes no final de 2006; H – Após alguns meses de tratamento evidenciando estenose grave da orofaringe.....	137
<b>Figura 5.5.4:</b> A-B Nata-se hiperemia e edema mais evidente na figura B e comprometimento nasal mais observado à direita e o septo apresentava-se com lesão; C-E Lesões cutâneas cicatrizadas; F-G - Narinas com lesões na mucosa; em F observa-se sangramento e em G hiperemia e ulcerações; H – Presença de amastigota indicada pela seta em material curetado da mucosa nasal aparentemente normal em um paciente com leishmaniose cutânea.....	139
<b>Figura 5.5.5:</b> A-B Paciente com nítido comprometimento nasal que apresentava também	

perfuração do septo. C-D Paciente com evidente envolvimento de ambas as narinas e do septo. E-F Paciente com comprometimento do nariz e junção naso-labial (E) e evidente perfuração do septo (F).....141

**Figura 5.5.6:** Destruição do lábio superior e extenso comprometimento do palato em um indivíduo que apresentava lesões naso-faringo-laringeas. Na necropsia, foi observado grave envolvimento traqueal.....142

**Figura 5.5.7:** A-C Aspecto da lesão nasal antes do tratamento (A). Após o tratamento, houve completo colapso nasal porque havia destruição total do septo (B e C). D-F Destruição nasal evidenciada pelo reflexo da luz no lado direito quando se ilumina a narina esquerda. Tomografia computadorizada do paciente (D-F) demonstrando destruição do septo, indicada pelas setas. H-I paciente com aparência nasal normal, porém apresentando perfuração do septo (I).....143

**Figura 5.5.8:** A. Orofaringe apresentando hiperemia e secreção espessa devido ao processo inflamatório, bem como úvula aumentada de volume. B. Aspecto cicatricial da orofaringe após cura, onde se evidencia destruição parcial da úvula. C-D. Lesão vegetante no palato e faringe antes (C) e após o tratamento (D).....144

**Figura 5.6.1:** A- Observa-se lesão comprometendo a face anterior da perna esquerda, com uma área indicada pela seta, ponto central da cicatriz da leishmaniose cutânea curada em dezembro de 1989; B- há aderência da pele aos planos profundos e múltiplas áreas castanho escuras, em todas havia comprometimento leishmaniótico, sem nunca terem ulcerado.....155

**Figura 5.6.2:** A- Observa-se intenso parasitismo com a presença de formas amastigotas algumas indicadas pelas setas; Em **B** no centro da foto há um vaso com dois macrófagos em sua luz, estes com muitos amastigotas no citoplasma.....156

**Figura 5.6.3:** A-C Evidencia-se lesões disseminadas pelo corpo de aspecto que lembram sarcoma de Kaposi, cujas biópsias demonstraram todas serem devidas a infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis*.....156

**Figura 7.1.1:** A- Alencar e Thomaz Aragão; B- Alencar e Leônidas Dean; C- Alencar e Luis Rey; C- Alencar e Aluizio Prata.....176

**Figura 7.1.2:** A- Alencar com D. José Tupinambá da Frota; B- Da esquerda para a direita Walter Cantídio, Paulo Sarasate, Juscelino Kubitschek e Alencar na extremidade da mesa; C- Livino Pinheiro, Lacaz, Alencar e Murilo Martins; D- Alencar no Laboratório; E- Alencar e Thomaz Aragão ao centro em Sobral em 1991.....177

**Figura 7.3.1.** Na parte superior da figura Dr. Thomaz Aragão no seu consultório e abaixo, D. José Tupinambá Bispo de Sobral, em visita ao posto de puericultura, ladeado pelos Drs. José Ramos e Thomaz Aragão.....185

**Figura 7.6.1.** Na parte superior da figura - Evandro à esquerda, Carlos Chagas e Carlos Chagas Filho. Em baixo Evandro e Dean de capacetes, Evandro à direita.....193

**Figura 7.8.1.** Gavião-Gonzaga com esposa e filha.....199

**Figura 7.12.1:** **A-** Da esquerda para a direita H. Martins, Fleming e Montenegro em 1950 no Rio durante o Congresso Internacional de Microbiologia; **B-** À frente no centro, Sinésio

Pestana e Montenegro; C- Montenegro e colegas estudantes de medicina, membros da Sociedade Bassini de Cirurgia.....	213
<b>Figura 7.13:</b> Albert Einstein é recepcionado por Juliano Moreira e equipe no Hospital Nacional de Alienados. Rio de Janeiro, 1925. Foto cortesia da Academia Brasileira de Ciência.....	216
<b>Figura 7.17.</b> José Borges Sales com a esposa e os quatro filhos.....	225
<b>Figura 7.18:</b> A- Fotografia de 1953 em Sobral durante a epidemia de calazar. Thomaz Aragão e Ítalo Sherlock (cabeça de seta). Hoje Ítalo é o único vivo do grupo; B- Ítalo, Maria e Leônidas Dean; C- Ítalo aos 20 anos de idade no laboratório.....	229
<b>Figura 7.20:</b> Artigo publicado por Rachel de Queiroz em 1930 no “Álbum de Fortaleza”, mandado imprimir por Paulo Bezerra nas oficinas gráficas Meton Gadelha e Cia. Rodolpho Theophilo estava na época com 77 anos.....	235
<b>Figura 7.22:</b> Mensagem escrita por William Osler à Wright quando da publicação do artigo em que demonstra a presença de espiroquetas em cortes histológicos de aorta de pacientes com sífilis.....	244

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 5.2.1:</b> Características clínicas de pacientes com leishmaniose tegumentar com ou sem linfadenopatia.....	104
<b>Tabela 5.2.2:</b> Características da linfadenopatia (linfonodos $\geq$ 2cm) em 169 pacientes com Leishmaniose Cutânea.....	106
<b>Tabela 6.5.1:</b> Tratamento da Leishmaniose Cutânea com Fluconazol.....	169

## 1. INTRODUÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças endêmicas em 88 países no mundo, estando presentes em todos os continentes, exceto a Austrália e a Antártica. No norte da Austrália casos autóctones de leishmaniose cutânea em cangurus vermelhos tem sido diagnosticados (ROSE *et al.*, 2004), contudo casos humanos nunca foram relatados naquele continente. 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção e a incidência da doença é estimada em 1 a 1,5 milhões de casos de leishmaniose cutânea e 500 mil casos de leishmaniose visceral por ano (DESJEUX, 2005).

No Brasil, tanto a leishmaniose cutânea quanto a visceral são importantes problemas de saúde pública. A leishmaniose visceral, que era uma doença eminentemente rural, urbanizou-se e a urbanização é um problema em muitas cidades brasileiras, que tem se agravado nos últimos anos. As perspectivas de controle são pouco favoráveis, porque o cão, que é um importante reservatório, tem tido sua eliminação muito reduzida por uma série de fatores.

A leishmaniose cutânea no Brasil, a partir da década de 80, teve a prevalência aumentada e hoje todos os estados Brasileiros registram casos autóctones. O número de casos registrados hoje no país é cerca 25.000 casos de leishmaniose cutânea e de 3500 casos de leishmaniose visceral por ano.

A leishmaniose é também hoje uma importante coinfeção em pessoas acometidas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e esse fator deverá dificultar mais ainda o controle da doença, porque sendo o homem infectado com *Leishmania* um reconhecido reservatório da infecção, em apresentando imunodeficiência terá um maior parasitismo, aumentando assim seu potencial de transmissão.

Todos os membros do gênero *Leishmania* são parasitas de mamíferos. Os dois subgêneros *Leishmania* e *Viannia* foram separados, tomando como base o desenvolvimento do parasita no intestino do vetor (LAINSON; SHAW, 1987). Rioux e cols (1990) e Mebrahtu e cols (1992), utilizaram análise de isoenzimas para definir os complexos de espécies dentro dos subgêneros.

Inicialmente, a classificação das espécies era baseada em critérios extrínsecos, tais como clínicos, geográficos e biológicos, por exemplo; *L. guyanensis* (isolada na Guayana), *L. peruviana* (isolada no Peru), *L. infantum* (isolada de uma criança na Tunísia). Desde 1970, que critérios intrínsecos tais fenotipo detectados através de técnicas imunológicas, bioquímicas e genéticas têm sido utilizados para definir as espécies de *Leishmania*. O uso destas técnicas moleculares levaram à publicação de um esquema taxonomônico pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1990).

Hoje 30 espécies de *Leishmania* são conhecidas e aproximadamente 20 são patogênicas para o homem. No Brasil, apenas 4 espécies de *Leishmania* são responsáveis pela totalidade dos casos da doença; a *Leishmania chagasi* como agente da leishmaniose visceral e a *L. amazonensis*, a *L. guyanensis* e a *Leishmania (V.) braziliensis* como agentes etiológicos das formas cutâneas (Grimaldi *et al.*, 1989), sendo que apenas a *Leishmania (V.) braziliensis* causa doença de mucosa (Marsden; Nonata, 1975) e é a responsável pelo maior número de casos. No Ceará apenas duas espécies de leishmanias são responsáveis pela totalidade dos casos, a *Leishmania chagasi* e a *Leishmania (V.) braziliensis*.

As *Leishmanias* existem sob duas formas: amastigota e promastigota e têm ciclo de vida relativamente simples. As amastigotas têm forma oval ou arredondada e medem 2 a 3  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Têm um núcleo relativamente grande localizado excentricamente e uma estrutura especializada o cinetoplasto, que contém uma importante quantidade de DNA extranuclear. As amastigotas se multiplicam por divisão binária simples e são parasitas intracelulares. No intestino dos flebotomíneos, as leishmanias vivem e se multiplicam como promastigotas flageladas, extracelulares, medindo de 10 a 15  $\mu\text{m}$  de comprimento e 2 a 3  $\mu\text{m}$  de diâmetro.

As *Leishmanias* são transmitidas pelo flebotomíneo fêmea do gênero *Lutzomyia* no continente americano e do gênero *Phlebotomus*, nas outras partes do mundo. Dependendo da espécie, os flebotomíneos vivem em áreas de floresta, moradas de roedores, ou em habitats peridomiciliares.

Os flebotomíneos têm vôo muito curto, mas se pegos pelo vento, podem ser levados a distâncias consideráveis. Eles picam com a probócida para formar um "lago" venoso, de onde obtém sangue por ação capilar. As pramostigotas metacíclicas obstruem a probócida dos

flebotomíneos infectados com leishmanias, dificultando a aspiração do sangue e estimulando o flebotomíneo a picar ainda mais. Apesar de não ter sido ainda bem quantificado, acredita-se que um número relativamente pequeno de promastigotas seja inoculado. Tem sido demonstrado que a saliva do flebotomíneo aumenta a infectividade dos promastigotas por inibir a capacidade microbicida dos macrófagos, inibindo sua activação.

O resultado da infecção por leishmania depende de uma série de interações complexas entre a espécie de leishmania e o hospedeiro mamífero. Uma gama de citocinas secretada por linfócitos e macrófagos está envolvida. Anticorpos anti-leishmania não são protetores. De fato, os maiores títulos de anticorpos são vistos nas síndromes clínicas onde a carga parasitária é muito grande.

A célula-alvo da infecção leishmaniótica é o macrófago, o único santuário para as amastigotas nos mamíferos. Após a ligação a um ou mais receptores, as promastigotas são fagocitadas pelos macrófagos.

Uma importante observação é que os macrófagos murinos e humanos podem ser ativados pelo interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). Infelizmente os determinantes genéticos da leishmaniose humana não foram ainda definidos. As pessoas que adquirem imunidade contra leishmania tipicamente apresentam evidência de resposta/hipersensibilidade cutânea tardia à antígenos de leishmania administrados intradermicamente, resultando em teste de Montenegro positivo. Por outro lado, pessoas com leishmaniose visceral têm alta carga parasitária e não respondem a antígenos de leishmania administrados por via intradérmica (Montenegro negativo).

Os principais reservatórios da *Leishmania chagasi* são o cão e a raposa, mas a ocorrência de vários casos na mesma família, bem como dados de vários estudos, sugerem que o homem possa atuar como um reservatório (DEAN, 1956; COSTA *et al.*, 2000; COSTA *et al.*, 2002). O reservatório silvestre da *Leishmania (V.) braziliensis* ainda não foi identificado em nenhum foco do Brasil; existem fortes evidências que em alguns focos da *Leishmania (V.) braziliensis*, entre eles a Serra de Baturité no Ceará, o cão doméstico seja o reservatório da *Leishmania (V.) braziliensis* (OLIVEIRA-LIMA, 1995)

Um amplo espectro de achados é visto dentro de cada uma das três síndromes clínicas: Leishmaniose cutânea, de mucosa e visceral. Excetuando-se a leishmaniose de mucosa que quase sempre está relacionada com a *Leishmania (V.) braziliensis*, as outras síndromes estão associadas com mais de uma espécie de *Leishmania* e uma mesma espécie está associada com mais de uma síndrome. Apresentações diferentes são comuns, em especial em indivíduos infectados pelo HIV. A morfologia das lesões cutâneas é variável e não é possível dizer que espécie de leishmania está causando aquele processo apenas pelas características da lesão.

Na maioria dos casos de leishmaniose, o diagnóstico pode ser feito identificando-se amastigotas em preparações coradas pelo Wright-Giemsa, seja de *imprint* de biópsia ou do raspado das bordas das lesões cutâneas, seja de *imprint* de material de biópsia de pele, seja de esfregaços de aspirado da medula óssea, aspirado de gânglio ou aspirado esplênico de pacientes com calazar. Pode ainda ser visto amastigotas em material de biópsia ou o encontro de promastigotas em meio de cultura (NNN) inoculado com material de diferentes tecidos. PCR (Polimerase Chain Reaction) utilizando-se sondas espécie-específica, é uma técnica utilizada hoje em muitos laboratórios de pesquisa. Em pacientes infectados pelo HIV o diagnóstico é frequentemente feito pelo encontro de leishmania em outros órgãos ou tecidos (pulmão, líquido pleural, esôfago, estômago, mucosa oral ou intestinal), muitas vezes, como achados inesperados e com grande número de parasitas (ALVAR *et al.*, 1997; ALVAR *et al.*, 2008).

## **1.2. JUSTIFICATIVA**

A leishmaniose cutânea representa um importante problema de saúde pública no Brasil e no Ceará. Lamentavelmente, apesar da melhoria da atenção à saúde da população em geral e da redução de muitas doenças infecciosas, especialmente as preveníveis por vacinas, dados do Ministério da Saúde mostram que o número de casos dessas doenças tem aumentado. O número de casos de leishmaniose tegumentar no Brasil vem aumentando progressivamente desde 1980 e hoje a doença está presente em todos os estados brasileiros. No país foram registrados de 1980 a 2005 mais de 600 mil casos da doença. No estado do Ceará registram-se anualmente, em média, mais de 1000 casos e em alguns anos mais de 4000 casos têm sido documentados, como no período de 1995 a 2001. No período de 1980 a 2008 foram notificados mais de 50.000 casos de leishmaniose cutânea, no Ceará.

Apesar de representar um grave problema de saúde pública para o Ceará, muitos aspectos da leishmaniose cutânea ainda não são conhecidos, especialmente do ponto de vista histórico e do ponto de vista clínico, por não existirem informações disponíveis em artigos ou livros para que médicos ou outros profissionais da saúde possam ter acesso e assim conhecer melhor a doença e aplicar estes conhecimentos para o benefício das pessoas.

### **1.3. OBJETIVOS**

- I. Fazer um levantamento sobre os aspectos históricos e as descobertas mais relevantes relacionadas às leishmanioses;
- II. Investigar como a leishmaniose cutânea foi introduzida no estado do Ceará;
- III. Descrever de modo detalhado as manifestações clínicas da leishmaniose cutânea no Ceará;
- IV. Relatar a evolução histórica do tratamento, bem como apresentar uma alternativa de tratamento para a leishmaniose cutânea;
- V. Descrever a vida de alguns cientistas que muito contribuíram para o conhecimento das leishmanioses.

## 1.4. METODOLOGIA

### I. Fontes

**Dados e fotografias** de acervo pessoal de centenas de pacientes com os mais variados aspectos clínicos da infecção pela *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

**Entrevistas** com pesquisadores que viveram a história da leishmaniose, como o Dr. José Borges Sales (1911- 2006), que escreveu os primeiros artigos sobre as leishmanioses no Ceará e realizou os primeiros aspirados de medula óssea para pesquisa de leishmania em pacientes com suspeita de calazar na epidemia de Sobral em 1953; Ítalo Sherlock, que trabalhou com leishmaniose desde 1953, quando ainda era adolescente em Sobral com 17 anos, até 2009. Entrevista com familiares de pesquisadores que fizeram a história como Sônia Gavião Gonzaga, filha de Antônio Gavião Gonzaga, médico responsável pelo controle de endemias no Estado do Ceará entre 1918 e 1925.

**Livros textos clássicos** sobre leishmaniose em geral como: (LAVÉRAN, 1917; PETERS; KILLICK-KENDRICK 1987; FARRELL, 2002), sobre leishmaniose visceral (NAPIER, 1927; BRAHMACHARI, 1928), sobre leishmaniose cutânea (PESSOA; BARRETO, 1944), sobre parasitologia (WENYON 1926, BRUMPT 1949), sobre medicina tropical (NAPIER, 1946), sobre história da medicina tropical e outros livros de biografias (LACAZ, 1963; LACAZ, 1966; LACAZ, 1971; LACAZ, 1989). Livros de escritores cearenses sobre temas envolvendo saúde do início do século passado (THEOPHILO, 1904; STUDART, 1909; GAVIÃO-GONZAGA, 1925). Teses sobre leishmaniose visceral (DEAN, 1956; RODRIGUES DA SILVA, 1957; ALENCAR, 1958; TEIXEIRA, 1980), sobre leishmaniose cutânea (OLIVEIRA-LIMA, 1995; SANTANA, 1999). Acervo de artigos sobre os vários aspectos das leishmanioses em 16 volumes do Prof. José Wellington de Oliveira Lima. Essas fontes nos levaram a outras fontes como livros ou artigos em especial, relacionados a descobertas originais.

**Pesquisas em acervo de bibliotecas** em Fortaleza (CE), em Salvador (BA), no Rio de Janeiro (RJ), em São Paulo (SP) e nos Estados Unidos (Universidade de Virgínia, Universidade

de Miami) e Inglaterra (London School of Tropical Medicine & Hygiene e Fundação Wellcome ambas em Londres).

**Pesquisas no Pubmed/Medline, Lilacs** para publicações a partir de 1950, e **páginas da OMS, do Google e de outras instituições.**

**Pesquisa de microfilmes de jornais e de Relatórios da Província do Ceará,** do período de 1850 a 1930, do Acervo da Biblioteca Pública Menezes Pimentel (Fortaleza-CE).

## **2. HISTÓRIA DA DES COBERTA DA *LEISHMANIA***

---

## 2. HISTÓRIA DA DESCOBERTA DA *LEISHMANIA*

### 2.1. Calazar - Leishmaniose Visceral

Apesar de haver relatos mais recentes que fornecem elementos para uma possível origem do calazar na África oriental e de estudos de biologia molecular terem conseguido amplificar o DNA de *L. donovani*, na medula óssea de múmias egípcias, de 4000 anos atrás (ZINK *et al.*, 2006), a história da descoberta da *Leishmania* tem relação direta com a história do calazar na Índia.

A doença fez seu primeiro grande número de vítimas, em uma epidemia que ocorreu em Jessore, nos anos 1824 e 1825, quando morreram mais de 75.000 pessoas (SEN GUPTA, 1947; GIBSON, 1983). Na época, chamada de “caquexia endêmica dos países tropicais que estão sujeitos a exalações palúdicas” (SEN GUPTA, 1947). Pelas descrições do quadro clínico e das complicações, certamente tratava-se de calazar.

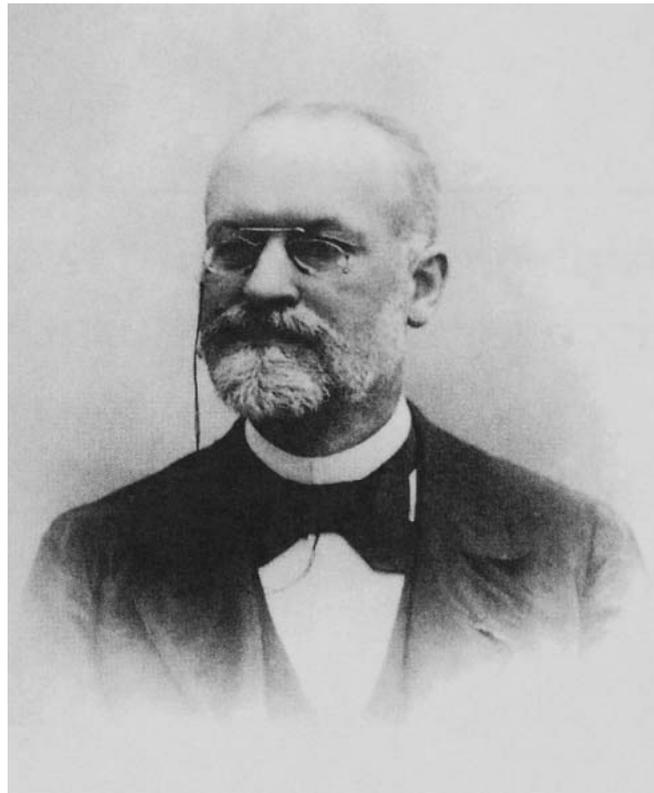
Em 1866, a doença chegou à cidade de Burdwan e, posteriormente, foi descrita em Madras, Calcutá, Bengal e Assam (LAVERAN, 1917; SEN GUPTA, 1947; COX, 2002).

Nos anos que antecederam a descoberta de sua causa, calazar era muito prevalente em Dum-dum, cidade próxima a Calcutá, que no final do século XIX foi uma importante base da infantaria do Exército Real Britânico.

A palavra kalazar, em hindu, significa febre negra. Era assim chamada, porque os pacientes com a doença muito prolongada ficavam com a pele mais escura, pele enegrecida. Isso se deve a uma maior presença de melanócitos e, conseqüentemente, uma maior quantidade de melanina na pele. Mesmo nos casos não muito crônicos o número de melanócitos na pele apresenta-se aumentado (VASCONCELOS *et al.*, 1993). O termo calazar era utilizado para definir a doença dos indivíduos que se apresentavam com febre prolongada, emagrecidos e com hepatoesplenomegalia.

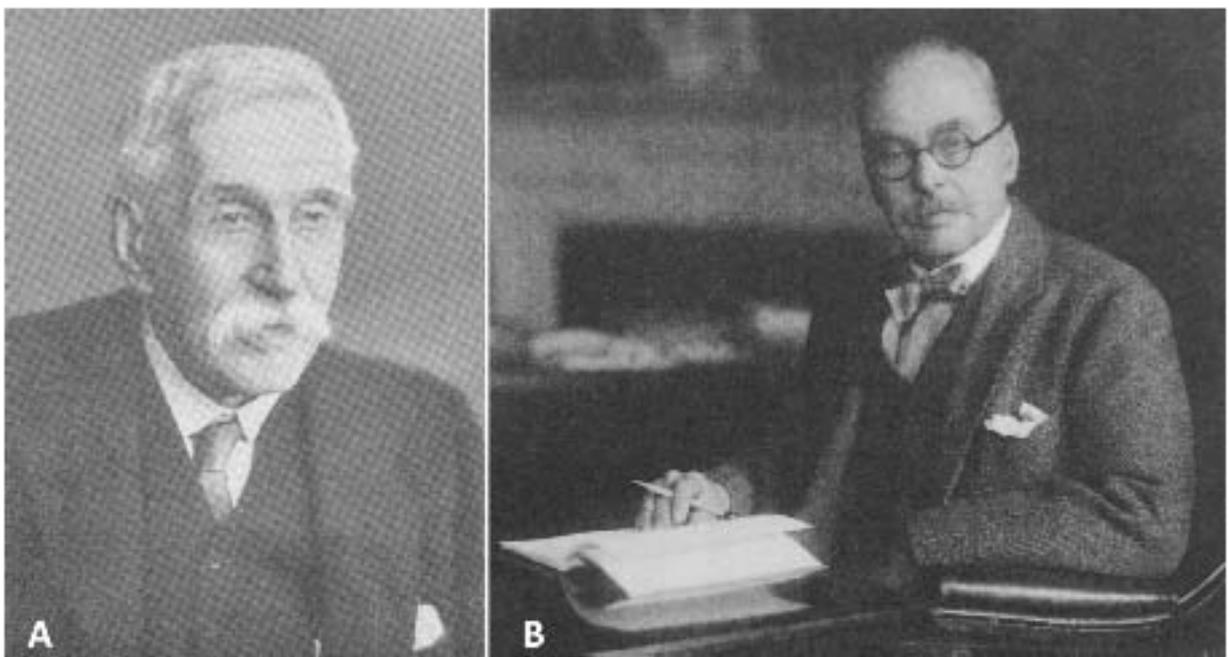
Até que a sua etiologia fosse descoberta, houve confusão sobre a sua possível causa. Com a descoberta da etiologia da malária, por Laveran (Figura 2.1) em 1880, e o fato destes parasitas serem freqüentemente encontrados no sangue de pacientes com calazar, a conclusão de que se tratava de uma forma de malária perdurou até que a sua etiologia fosse descoberta. Giles em 1890 publica um relatório sobre o calazar no qual conclui que a doença era uma anemia provocada pela ancilostomose, sobre uma população predisposta pelo paludismo crônico (LAVÉLAN, 1917). Anos depois Giles ainda mantinha a mesma opinião:

*“Para evitar uma interpretação errada eu gostaria de dizer, que eu tenho desde o início, considerado ”calazar” como uma anemia mista causada por ancilostomose agindo em uma população castigada pelo veneno da malária crônica, mas eu não consigo ver qualquer razão para acreditar que o elemento malária nesta (geralmente) condição mista é pior agora do que antes da invasão da ancilostomose, que aumentou uma mortalidade já alta para um nível de pestilência” (GILES, 1898).*



**Figura 2.1:** Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922).

Essa conclusão de Giles era devida ao fato de se encontrar ovos de ancilostomídeos nas fezes da maioria dos indivíduos afetados. Excelentes clínicos, como Leonard Rogers (1897) (Figura 2.2.A) e Ronald Ross (1899) (Figura 2.2.B), concluíram tratar-se de uma forma muito grave de malária (NAPIER, 1927; GIBSON, 1983; GIBSON, 1998; SHEPPARD, 1983). Isso porque, em muitos distritos de Assam, as pessoas que apresentavam “calazar”, em quase 100% delas, a pesquisa de plasmódio, no sangue periférico, era positiva, confirmando o diagnóstico de malária. No entanto, apesar de serem tratadas com quinino, a febre persistia e o quadro ao invés de melhorar, piorava, evoluindo para o óbito (NAPIER, 1943; SEN GUPTA, 1947). De acordo com Sen Gupta (1947), a doença chegou a Assam no final dos anos 1870, e 95% dos indivíduos acometidos morriam. Em alguns distritos 25% da população foi dizimada pela doença. Sabemos que o calazar clinicamente manifesto é, via de regra, uma doença progressiva e fatal. Felizmente, a grande maioria (>88%) das pessoas infectadas pelo parasita não desenvolvem a doença, isto é; têm infecção assintomática (PAMPIGLIONE *et al.*, 1974; BADARÓ *et al.*, 1986a, BADARÓ *et al.*, 1986b; EVANS *et al.*, 1992; EVANS *et al.*, 1995; JERÔNIMO *et al.*, 2000).



**Figura 2.2:** A. Leonard Rogers (1868-1962); B. Ronald Ross (1857-1929).

## 2.1.2- A descoberta da *Leishmania donovani*

A identificação detalhada do parasita leishmania, com suas características morfológicas, como o conhecemos hoje, foi feita pela primeira vez por William Boog Leishman (Figura 2.3). A história dessa descoberta foi publicada no British Medical Journal, de 30 de maio de 1903 (Figura 2.4). O paciente, no qual o parasita foi encontrado, estava internado no Royal Victoria Hospital, em Netley, Inglaterra. Leishman assim descreve o caso:

*“Soldado J.B., da segunda Infantaria Irlandesa Real, de 23 anos, se encontrava inválido em Dum-dum com disenteria, foi admitido no Netley em abril, 1900 e morreu após sete meses. Éle nunca tinha servido em nenhum outro país tropical. Durante esses sete meses ele apresentou em grau extremo todos os caracteres que acabei de descrever e, além disso, sofreu de disenteria crônica por algum tempo após a sua admissão, contudo isso tinha melhorado consideravelmente antes de sua morte. Eu examinei seu sangue em muitas ocasiões, mas nunca detectei sinal algum de malária. Sua temperatura raramente estava normal, mas seu prontuário não apresentava um padrão regular. Na necrópsia, realizada 38 horas após a morte, além do intenso edema, as únicas lesões macroscópicas encontradas eram no intestino grosso e no baço. As paredes do colo estavam intensamente pigmentadas e muito espessadas, e estavam cobertas com as cicatrizes de úlceras disentéricas antigas; umas poucas úlceras não cicatrizadas foram encontradas nas proximidades da flexura do sigmóide. O baço estava muito aumentado, pesando 1.106 gramas e muito congesto, a polpa esplênica estava muito amolecida e friável, o órgão estava estéril na cultura. 284 ml de soro claro foram removidos da cavidade peritoneal. Ao fazer os esfregaços da polpa esplênica, fui pego de surpresa pela aparência curiosa, entre as células esplênicas e as hemácias, de um número enorme de pequenos corpúsculos arredondados ou ovais, 2 a 3  $\mu$  de diâmetro, que correspondiam a nada que tivesse previamente encontrado, ou tivesse visto como figura ou descrito. Eles se coraram de modo tênue com azul de metileno e hemateína, mostrando com essas colorações um contorno circular ou oval bem definido, mas sem estrutura detalhada; mas ao corá-los pelo método de Romanowsky, observava-se que eles possuíam uma quantidade de cromatina bem definida e de formato regular, que claramente os diferenciavam das plaquetas ou de detritos nucleares. Essa cromatina aparecia na forma de uma massa mais ou menos definitivamente circular ou anelar, projetada à qual, mas aparentemente não em conexão direta com a massa, havia uma massa menor de cromatina, geralmente na forma de bastonete curto situando-se perpendicularmente ou tangencialmente a circunferência da massa*

*maior. Os limites da esfera ou do invólucro oval dessas massas de cromatina eram apenas discretamente visíveis com por esse método de coloração. Esses corpúsculos eram espalhados livremente entre as células, como regra um isolado do outro, mas aqui e acolá agregados em grupos compostos de 20 a 50 membros. Quanto ao significado desses corpúsculos à época, eu estava completamente perdido, nem podiam outros observadores, a quem de tempos em tempos, eu os tenho mostrado, me darem qualquer sugestão quanto a sua natureza”.*



**Figura 2.3:** William Boog Leishman (1865-1926).

Table of Temperature and Blood Observations during period of Horse-serum Injections.

Date.	Time.	Temperature.	Pulse.	Amount of Horse serum injected in c.cm.	Red Blood Corpuscles.	Leucocytes.	Hæmoglobin per cent.
February 24th	M.	100.0					
	E.	98.5					
" 25th	M.	100.0	90				
	E.	98.3					
" 26th	M.	100.0	90				
	E.	98.0					
" 27th	M.	101.5	100		3,250,000	8,540	40
	E.	99.5	112				
" 28th	M.	101.5	110				
	E.	99.0	90				
March 1st	M.	101.5	90				
	E.	98.5	80				
" 2nd	M.	100.0	80	1,125,000	4,500	38	
	E.	99.0	80				
" 3rd	M.	100.5	80	1,225,000	4,500	35	
	E.	99.5	88				
" 4th	M.	100.5	100	1,400,000	6,500	40	
	E.	101.4	140				
" 5th	M.	101.4	115	1,145,000	3,800	35	
	E.	100.2	130				
" 6th	M.	101.5	125	1,275,000	5,200	35	
	E.	99.8	115				
" 7th	M.	100.5	110	1,500,000	7,800	40	
	E.	99.5	110				
" 8th	M.	100.5	110	1,600,000	6,000	45	
	E.	99.5	110				
" 9th	M.	101.0	110	1,800,000	5,000	45	
	E.	101.0	100				
" 10th	M.	100.4	110	1,900,000	4,000	40	
	E.	99.5	100				
" 11th	M.	100.5	100	1,750,000	3,500	40	
	E.	99.5	100				
" 12th	M.	100.5	100	1,550,000			
	E.	100.5	100				
" 13th	M.	100.5	100	1,350,000			
	E.	99.5	100				
" 14th	M.	100.5	100	1,225,000			
	E.	99.5	100				
" 15th	M.	100.5	100	1,025,000			
	E.	99.5	100				
" 16th	M.	100.5	100	1,025,000			
	E.	99.5	100				

blood regeneration was so marked, the count having risen within a few days from two to three millions, that it was deemed safe to resume the injections, and in larger doses of 30 c.cm. Two such injections were given, one on March 10th and the other on the 11th. At once the blood count began to drop, the patient to become depressed, and on the night of the 11th, about 11 p.m., alarming symptoms suddenly developed, namely, choreic movements in the legs extending to the hands, arms, and trunk, together with high fever and rapid feeble pulse. At 10.45 a.m. on the 12th severe convulsive movements of the muscles of the trunk set in, and the patient became dull and apathetic; at the same time the erythematous condition of the skin became more pronounced and more dusky. The temperature was reduced by sponging, and by the 13th had fallen to subnormal in the morning, the general condition also undergoing marked improvement, and the blood count, which had again become seriously reduced, rising once more to 3,000,000. Although there had been some reduction in the number of trypanosomes in the finger blood it was not considered to be safe to resume the injections. When discharged on March 27th the patient had quite recovered from what, had it been pushed much further, might have proved a disastrous line of treatment.

REFERENCES.  
 1 BRITISH MEDICAL JOURNAL, 1900, Vol. II, p. 281. 2 Annales de l'Institut Pasteur, November, 1900.

PURE DRUGS.—A Bill has, according to *American Medicine*, been introduced into the New York Legislature to prohibit the sale of defective, stale, or otherwise deficient drugs, and to punish persons who make substitution of another drug for the one called for by a customer. The Bill provides that drugs likely to deteriorate in time must be marked with the date of manufacture, and with a statement showing the quality, strength, and genuineness of the drug. A time limit must also be fixed after which the drug will be unfit for use. The Bill was introduced at the instance of the Medico-legal Society of New York.

ON THE POSSIBILITY OF THE OCCURRENCE OF TRYPANOSOMIASIS IN INDIA.

By MAJOR W. B. LEISHMAN, M.B., R.A.M.C.,

Professor of Pathology, Royal Army Medical College, [From the Pathological Laboratory, R.A.M. College, Victoria Embankment.]

THE recent discovery of trypanosomiasis in man by Dr. Dutton and Dr. Forde,<sup>1</sup> and the report of further cases by Dr. Manson,<sup>2</sup> naturally lead one to question the possibility of the occurrence of this disease in other parts of the world than those originally reported—viz., the Congo and the Gambia. In the following remarks I hope to show that there is at least some ground for the belief that it may occur in India, and that a species of trypanosoma may be the cause of one of the indefinite varieties of fever occurring in that country, in which the presence of malaria parasites in the blood is not determined or is, at least, only incidentally noted.

The case upon which this theory is based belonged to such a class, whose general features I shall briefly describe before going into details with regard to the individual patient. For want of a better name I may speak of them as cases of "Dum-dum fever," because, as far as my experience goes, the patients usually came either from this cantonment or its immediate neighbourhood. This station of Dum-dum lies about seven miles from Calcutta and is notoriously unhealthy, malarial fevers of all types, dysentery, and enteric being rife. It is excessively damp, and, in the rains, is practically a morass from the fact of its lying so low; it is said to be even a few feet below the level of the Hooghly, which flows within a mile or two of the cantonments. I had a short personal acquaintance with this station in 1890, but the present remarks refer to the features of this form of Indian fever as presented by soldiers invalided on account of it from Dum-dum to the Royal Victoria Hospital, Netley, during the past three or four years. The cases were, as a rule, regarded as having been malarial in origin, and presented, on admission to Netley, an extreme degree of cachexia; it was, in fact, the severity of this cachectic condition and the frequency of its association with Dum-dum—and, more rarely, its immediate neighbours, Calcutta and Barrackpore—which gave rise to the idea that we were dealing with a specific type of fever, whose cause was unknown. Clinically, these cases presented no very definite features distinguishing them from other and commoner forms of tropical cachexia, the chief symptoms being an irregularly remittent type of fever, grave anæmia, progressive muscular atrophy, and great enlargement of the spleen. Digestive and bowel derangements were frequent, the latter often a legacy of previous dysentery. In none of these Netley cases were malaria parasites found in the blood, nor were there any records of their having been found at an earlier stage of the disease.

The difference, then, between these cases of Dum-dum fever and other cases of tropical cachexia, associated with a low form of fever, was chiefly one of degree, and this was so marked that one of the first questions one asked a patient suffering from a particularly severe form of cachexia was as to whether he had served recently at Dum-dum. Time after time the reply was either that he had been invalided directly from this station, or that he had quite recently served there. It was at the necropsy of one of these cases of Dum-dum fever that the appearances described below were noted in the spleen, which I now think to have been due to trypanosoma infection.

Private J. B., 2nd Royal Irish Rifles, aged 23, who had been invalided from Dum-dum for dysentery, was admitted to Netley in April, 1900, and died there seven months afterwards. He had not served in any other tropical country. During these seven months he presented in an extreme degree all the general features of the class of cases I have just described, and, in addition, suffered from chronic dysentery for some time after his admission, though this had improved considerably before his death. I examined his blood on many occasions, but never detected any signs of malaria. His temperature was seldom normal, but his chart showed no regular features. At the necropsy, made 24 hours after death, beyond the intense emaciation, the only gross lesions found were in the large intestine and the spleen. The walls of the colon were deeply pigmented and greatly thickened, and were covered with the cicatrices of old dysenteric ulcers; a few unhealed ulcers were found in the neighbourhood of the sigmoid flexure. The spleen was greatly enlarged, weighing 2 lb. 7 oz., and was much congested, the spleen pulp was extremely soft and friable, the organ was sterile on cultivation. 100 cc. of clear serum were removed from the peritoneal cavity.

On making smear preparations from the spleen pulp, I was struck by the curious appearance, among the spleen cells and

Figura 2.4: Primeira página do artigo original de Leishman de 1903

Leishman sabia da recente descoberta da tripanossomose africana no homem por Dutton (Figura 2.5) (BOYCE; ROSS; SHERRINGTON,1902; SCOTT, 1939) e, como estava realizando trabalho experimental com tripanosoma em ratos, imaginou que tendo examinado o material esplênico 38 horas após a morte do paciente, poderia ter havido alteração da morfologia dos organismos vistos, em decorrência da autólise. Para uma melhor avaliação examinou material de um rato com tripanossomose 36 horas após a morte e observou que muitos dos tripanosomas haviam perdido a membrana, que apesar de aparentarem os corpúsculos um pouco maiores do que os encontrados no soldado B, mesmo assim imaginou que o soldado B teria morrido de alguma forma de tripanossomose e que o que havia identificado era uma forma degenerada de tripanosoma, daí o título do seu artigo: sobre a possibilidade da ocorrência de tripanossomose na Índia - *On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India.*



**Figura 2.5:** John Everett Dutton (1874-1905).

Charles Donovan (Figura 2.6), então capitão médico, trabalhando no Hospital Geral do Governo em Madras, Índia, ao ler o artigo de Leishman envia uma carta ao British Medical Journal que é publicada em 11 de julho, 1903 (Figura 2.7):

*“Com relação a contribuição do Major Leishman de 30 de maio, desejo dizer de maneira sucinta que eu tenho observado corpúsculos semelhantes aqueles descritos por ele em esfregaços feitos post mortem de baços grandes de pacientes-nativos da Índia, ditos terem morrido de malária crônica. Eu os obtive em três casos consecutivos no dia 9, 23 e 24 de abril, 1903. ... . Ontem (junho 17), Eu tive a oportunidade de puncionar intra vitum, o baço de um garoto nativo, 12 anos de idade, sofrendo de piroxia irregular, sem nenhum parasita da malária no sangue periférico e encontrei corpúsculos idênticos no sangue do baço, assim removendo qualquer dúvida que havia de que o produto seja devido a alterações post-mortem. ... . Eu estou familiarizado com a aparência do tripanossoma – T. evansi, T. lewisi, e uma espécie duvidosa que ocorre no sagüi indiano (Scirrus palmarum). Não há nada que lembre tripanossoma no sangue periférico do garoto em questão”.*



**Figura 2.6:** Charles Donovan (1863-1951).

infection is the enlargement of the adjacent lymphatic glands; and here enters a great problem, the part played by the lymphatics in arresting tuberculosis. The enlargement of the glands, although in a sense evidence of disease, is at the same time the outcome of a battle fought to resist disease. The lymphatics form not only the lines of defence, but also, where inefficient, the paths of general invasion, and we have to consider this when we come to deal surgically with a case of primary infection.

In secondary infection of the ear with tubercle there is comparatively, if not entirely, an absence of enlargement of the adjacent lymphatics. Why they are not affected in the secondary form I must leave for a paper by itself.

A second point in differential diagnosis between primary and secondary infection is that in the latter there is evidence of tubercle elsewhere, commonly in the lungs, and, as I have already said, with cavity formation. The tonsils and adenoids, when they play a part in the infection, I regard rather in the light of half-way houses than as primary foci.

A third point is the presence or absence of intracranial complications. It is hardly correct, without a qualifying clause, to say that tuberculous suppuration leads much less often than other forms of middle-ear suppuration to intracranial complications. Intracranial complications seldom occur in the secondary form, but in the primary form the child is not uncommonly killed by a meningitis, as part of a general blood infection.

The practical bearing which discrimination between primary and secondary infection has upon the surgical treatment—and by that I mean an attempt to eradicate the bone disease—may be briefly stated as follows:

In the primary form, when the adjacent glands are involved, let these be removed, first attacking the more distal and least affected, the intention being to cut off the spread of infection, and so localize the focus of disease to be removed at a later date.

When the disease is secondary to advanced pulmonary tuberculosis, a mastoid operation is seldom required; on the contrary, a mastoid operation is more likely to be what a tracheostomy is to laryngeal tuberculosis—the beginning of the end.

I am desirous of expressing my indebtedness and thanks to the British Medical Association, under whose auspices the research, of which this is the record of a part, is being conducted.

REFERENCE.

<sup>1</sup> The Morphological and Physiological Variations of the Bacillus Tuberculosis and its Derivatives. By William Bulliett, M.D. Transactions of the British Congress on Tuberculosis, vol. III, p. 425.

MEMORANDA:

MEDICAL, SURGICAL, OBSTETRICAL, THERAPEUTICAL, PATHOLOGICAL, Etc.

ON THE POSSIBILITY OF THE OCCURRENCE OF TRYPANOSOMIASIS IN INDIA.

WITH regard to Major Leishman's contribution under the above head in the BRITISH MEDICAL JOURNAL of May 30th, I wish to state briefly that I have noted bodies similar to those described by him in smears taken *post mortem* from enlarged spleens of patients—natives of India—said to have died of chronic malaria. I obtained them in three consecutive cases on April 26th, 27th, and 28th, 1903.

In the first instance, I thought I had discovered the long-sought-for resting-stage form of the malarial parasite in man, but could not compare them with any analogous stages in the sporozoon. However, on again procuring the same bodies in the two other cases, I changed my views, and considered they were probably *post-mortem* degenerations of the nuclei of the splenic pulp cells.

On reading Major Leishman's paper, I at once recognized the similarity of his so-called degenerations of the trypanosomes to those found by me in the spleens of the cadavers above mentioned.

Yesterday (June 17th) I had occasion to puncture *intra vitam* the spleen of a native boy, aged 12 years, suffering from irregular fever, with no malarial parasite in his peripheral blood (general examination of stained films on four several occasions), and found identical bodies in the blood from the

spleen, thus removing any doubt there was as to the products being due to *post-mortem* changes.

It is unwise to theorize on the insufficient grounds at present in hand. I hope to contribute something more definite on the subject after further and more prolonged study of these organisms. My films were stained by the Maurice-Romanowsky method. I am familiar with the appearance of the trypanosomes—*T. evansi*, *T. lewisi*, and a species doubtful occurring in the blood of the common Indian squirrel (*Sciurus palmarum*). There was nothing resembling trypanosomes in the peripheral blood of the boy in question.

C. DONOVAN, Captain I.M.S.,

Second Physician, Government General Hospital, Madras.

A CASE OF ASCITES MOST PROBABLY CAUSED BY INFECTIVE THROMBOSIS OF THE HEPATIC VEINS.

DURING 1902 I visited five times in consultation with her medical man a female patient, aged 47. She was well nourished, and of very healthy appearance. She was married, had had two children, the youngest aged 11 years, and two miscarriages since, the last one seven years ago. Her family history was good.

My first visit was March 3rd, 1902, when I was told that she had been in bed for two months before Christmas with cellulitis of one arm. This was dealt with by an operating surgeon, and 14 incisions were made, but no pus came out. The surgeon thought the cause was partly lymphangitis and partly thrombosis. The arm was completely restored. The patient said that she had had white leg at least once after a confinement.

At Christmas there was a sense of fullness in the abdomen. She had not menstruated since the middle of October, having been quite regular up till then. Ascites was recognized a week or so before my first visit, and was attended with pain and tenderness in both these regions. The ascites increased, and began to interfere with the breathing; there was also some slight swelling of the ankles. I could not feel the liver or spleen, and there were no superficial abdominal veins to be seen. By a process of exclusion I narrowed down my diagnosis to infective thrombosis of the hepatic veins. There was no likelihood at all of syphilis notwithstanding the miscarriages, although there had been a tendency to thrombosis of other veins in former illnesses. More than once we thought we must recommend paracentesis, but by rest and clisterium, which she stood well, and by inducing profuse diaphoresis and diuresis the patient after three or four months made a complete recovery. It is possible that the climacteric was intimately connected with the *feces et virus aselli*.

HENRY WALDO, M.D., M.R.C.P.,

Physician to the Bristol Royal Infirmary.

CASE OF PROLAPSE UTERI TREATED BY PARAFFIN INJECTIONS.

THE patient, aged 69, and too feeble for a radical operation, had for the last twelve years suffered from complete prolapse of the uterus. The uterus was nearly always down, even when she was in bed, and was a source of much misery. The perineum was rather less than an inch in length. Pessaries had been tried but failed to keep the prolapse up.

*Operation.*—May 25th, 1903. The patient was anaesthetized and placed in the lithotomy position. The method followed was that suggested by Mr. Stephen Paget (*Lancet*, May 16th, 1903). Paraffin melting at about 46° C. (115° F.) was used, and injections of about 9 c.cm. (5.5 iss) each were made in several places under the mucous membrane of the lateral and posterior vaginal walls. Two or three injections were also made about the cervix. About 95 c.cm. (f. ̄3ij ̄ʒij) of paraffin were used in all. A finger was kept in the rectum to guide the posterior and lateral injections; and a probe was passed into the urethra while making the more anterior injections. An ordinary antitoxin syringe was found to act well. The operation lasted about one hour and a quarter, some time being lost by the paraffin setting in the needle of the syringe.

To speak of cure at present would be, perhaps, premature, but the result has been surprisingly satisfactory. The lumen of the vagina has been very much narrowed and its walls stiffened. The uterus is now completely held up during

Figura 2.7: Artigo original de Charles Donovan de 1903.

Donovan enviou para Ronald Ross, em Londres, e M. Mesnil, na França, lâminas dos esfregaços (ROSS, 1903a; ROSS, 1903b; DONOVAN, 1904). Mesnil mostrou as lâminas a Laveran, que, ao examiná-las, concluiu tratar-se de um novo protozoário. Por achar que eles estavam dentro das hemácias, propôs o nome *Piroplasma*\* *donovani* (LAVÉLAN, 1917). Ross (1903b), ao examinar detalhadamente os esfregaços, chegou à conclusão de que o que confundiu Laveran foi a superposição dos parasitas com as hemácias e desenhou os protozoários de modo bem detalhado (Figura 2.8). Ross assim concluiu artigo sobre aquela polêmica:

*“Laveran deu o nome de Piroplasma donovani para esses organismos; e o nome específico deve ser permanentemente adotado, mas, como eu suponho, eles pertencem a um novo gênero, seria apenas justo dar o nome Leishmania para esse gênero. Nesse caso o nome completo seria Leishmania donovani. Laveran”.*



**Figura 2.8:** Ilustração do artigo original de Ronald Ross de 1903b intitulado: Further notes on Leishman's Bodies.

(\*) Protozoário da família Babesiidae, que parasita hemácias. Os plasmódios também parasitam hemácias e são da família plasmodiidae. Babésia e plasmódio pertencem a mesma classe: Aconoidasida.

Após a identificação do parasita, havia o desafio de cultivá-lo. No dia 2 de julho de 1904, o *British Medical Journal* publica um telegrama de Leonard Rogers, enviado de Cacultá e datado 29 de junho de 1904: “Tripanosomas se desenvolveram em cultura de cospúsculos de leishman.” Essa importante descoberta logo foi confirmada, e com o parasita cultivado observou-se que não eram tripanosomas, mas uns flagelados sem membrana ondulante que se assemelham as *Herpetomonas*. As formas flageladas aparecem ao final de 3 a 4 dias. A existência de uma evolução dos corpúsculos de Leishman-Donovan sob uma forma flagelada do tipo *Herpetomonas*, mostraram, de uma maneira definitiva que eles não se comportam como *Piroplasma*. A opinião de colocar esse novo parasita como tripanosoma é também descartada. A denominação, proposta por Ronald Ross, foi de pronto adotada por todos os observadores. Havia a vantagem de associar o nome dos dois cientistas que mereciam o mérito pela descoberta do agente etiológico do calazar. Com a descoberta do parasita, casos de calazar logo foram identificados na China por Marchant em 1904, na Tunísia por Cathoire em 1905 e na Itália por Pianese em 1905. Pianese, em Nápoles, descrevia a doença como anemia infantil habitualmente mortal (LAVÉLAN, 1917).

Em 1907, Nicolle e Cassuto publicam o segundo caso na Tunísia em uma criança de 2 anos, nascida em Tunis (LAVÉLAN, 1917). Em 1907 e 1908 Charles Nicolle e seus colaboradores tornam conhecidas suas observações de muitos casos novos de leishmaniose em crianças na Tunísia. Nicolle propõe o nome de calazar infantil para a nova doença e para o parasita que a produz, *Leishmania infantum*. Nicolle mostra que a *L. infantum* se cultiva facilmente em médio de Novy-Mc Neal simplificado. Esse meio de cultura posteriormente foi batizado de NNN (Novy-Mc Neal-Nicolle). No mesmo ano Nicolle demonstrou que era possível reproduzir a doença em cães e em macacos (*Macacus sinicus* e *M. cynomolgus*) e que a infecção era observada em estado natural em cães na Tunísia (NICOLLE, 1908). Charles Nicolle e A. Sicre conseguiram em 1908 cultivar o agente etiológico do botão do oriente, de um homem procedente de Tozeur, sudeste da Tunísia (LAVÉLAN, 1917; BRUMPT, 1949). A cultura mostrava uma grande semelhança com o parasita do calazar, obtido anteriormente por Rogers, assim acreditaram que a denominação de *Leishmania tropica* finalmente se impunha.

## 2.2. Leishmaniose Cutânea do Velho Mundo

A leishmaniose cutânea do velho mundo, conhecida como úlcera oriental, ou úlcera tropical, é uma doença muito antiga, conhecida particularmente pelos médicos árabes, incluindo Avicenna, que a descreveu no Oriente Médio e Pérsia, Mohammed e Al-Taqi (1981), e Garnham (1987) referem-se a documentos sobre a “úlcera oriental” feitos por estudiosos muçulmanos já no século X, e de modo mais detalhado no século XV.

Em 1756, o botão de Aleppo é descrito por Russell, em 1758 e 1762 por Hasselquist, em 1782 por Hollande e em 1787 por Volney. Em 1833, o médico francês Guilhou, após uma viagem a Aleppo na Síria, escreveu sua tese inaugural com uma boa descrição do botão do oriente. Ele mostrou que o botão dito de Aleppo se espalhava pela Turquia e Pérsia (atual Irã) (LAVÉLAN, 1917). Em 1854, Willemmin que assumiu as funções de médico sanitaria francês na Síria, estudou 60 casos de botão do Oriente e publicou um trabalho interessante sobre a doença de Aleppo.

A partir de 1844, médicos do exército francês trabalhando na Argélia, norte da África, publicaram vários relatos do botão do Oriente, particularmente no Oasis de Biskra. Como não se sabia se tratava-se do mesmo problema, a doença recebia os nomes dos locais onde ocorria e assim era conhecida como botão ou úlcera de Aleppo, do Nilo, do Cairo, de Bagdá, de Biskra (Argélia), do Líbano, botão de Gafsa (Tunísia), botão ou úlcera de Delhi, úlcera de Pendeh (Ubesquistão) e outras denominações.

A descoberta do agente causal, de modo definitivo, foi feita por James Holmer Wright (1903) e ocorreu quase que concomitantemente com a descoberta de Leishman e Donovan. Seu artigo foi publicado em dezembro. Contudo, pelo menos quatro observadores que antecederam a Wright merecem menção particular: Cunningham (1885), Riehl (1886), Firth (1891) e Borovsky (1898) (LAVÉLAN, 1917).

David Cunningham (1885) publicou os resultados do exame realizado em uma biópsia de pele de um paciente em Nova Delhi. A epiderme da amostra estava intacta, não havia evidência de ulceração. Logo após a remoção, o material foi colocado em álcool. Ele fez cortes com congelação e corou de várias maneiras. Encontrou um extenso infiltrado celular na derme,

associado à atrofia da epiderme, em algumas áreas, e hiperplasia em outras. Em cortes que haviam sido corados com violeta de genciana e então consideravelmente descoloridos com álcool ele encontrou um grande número de corpúsculos peculiares que ele assim descreveu:

*“Eles variavam consideravelmente muito de tamanho. A média de diâmetros de uma série de amostras foram 12.6 $\mu$  por 8.8 $\mu$ , o maior medindo 12.6 $\mu$  por 25.6 $\mu$ , o menor 6,4 $\mu$  por 6,4 $\mu$ . Tais amostras tão pequenas como as últimas eram, contudo, raras, como regra eram consideravelmente maiores do que os elementos linfóides entre os quais estavam situados. Suas formas também variavam muito. Em alguns casos eram circulares, em outros elípticos, em outros irregularmente lobulados. Seus contornos eram na maioria dos casos bem suaves, mas em alguns era de um caráter mais ou menos tuberculado. Em algumas amostras uma membrana celular muito delicada era claramente visível. Em outras era totalmente irreconhecível ou eram apenas detectadas com um escrutínio especial. A distinção com que apareciam nos cortes tratados com violeta de genciana é devida a coloração eletiva dos corpúsculos nucleóides que eles continham, pelo corante. O número de tais corpúsculos em diferentes células variava extremamente, - em alguns casos apenas uma única grande massa nucleóide está presente, ocupando quase todo corpo da célula, em outros muitos de diferentes tamanhos ocorrem, e ainda em outros um grande número de muito pequenos e de tamanhos praticamente iguais estão espalhados por toda a célula. O citoplasma nos espécimens com violeta de genciana permanecem quase sem coloração; naqueles nos quais fucsina foi empregada frequentemente apresentam mais ou menos um vermelho hue. A aparência tuberculada apresentada por algumas das células é devido ao número e tamanho dos corpúsculos nucleóides presentes nelas... Tais corpúsculos tuberculados em um exame superficial apresentam certos pontos semelhantes a corpúsculos característicos de actinomicose. Em um exame mais detalhado, contudo, é evidente que eles correspondem estruturalmente com a descrição dada acima e não são devidos a nenhum agregado de filamentos radiados. Após consideração muito cuidadosa dos caracteres apresentados por todas as várias formas presentes nos tecidos, eu estou inclinado a considerá-los como representando de um organismo simples de natureza Mycetozoic ..... . Comparando as características das varias amostras uma com outra, nós estejamos lidando com o desenvolvimento de um parente plasmódio ou ameba, que se multiplicam por divisão e nos quais corpúsculos esporóides gradualmente se desenvolvem, terminando o processo em alguns casos com a formação de um grande esporo, em outros com um denso agregado de pequenos esporos”.*

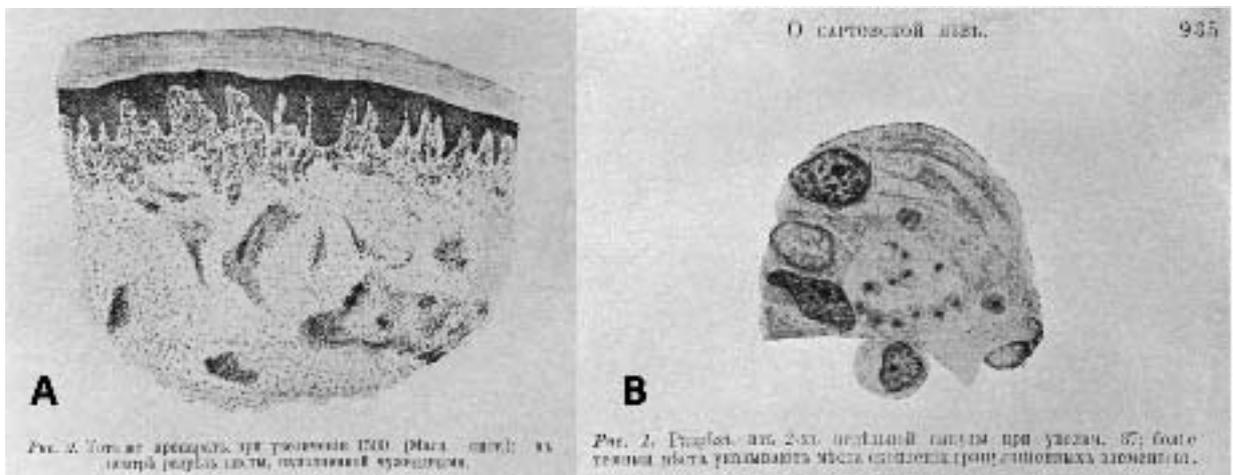
Gustav Riehl, em uma publicação de 1886, relata o resultado do exame de um único caso. Ele descreve entre o infiltrado da lesão, muitas células epitelioides grandes contendo em seu citoplasma, muitos corpúsculos encapsulados, frequentemente mais de vinte em uma única célula, que considerou tratar-se de micrococus.

R. H. Firth, em 1891, relata em seu artigo, de modo muito sucinto, que encontrou, nas lesões examinadas, os mesmos corpúsculos descritos por Cunningham e acreditava serem de natureza parasitária e propõe para esses microrganismos o nome de *Sporozoa furunculosa*.

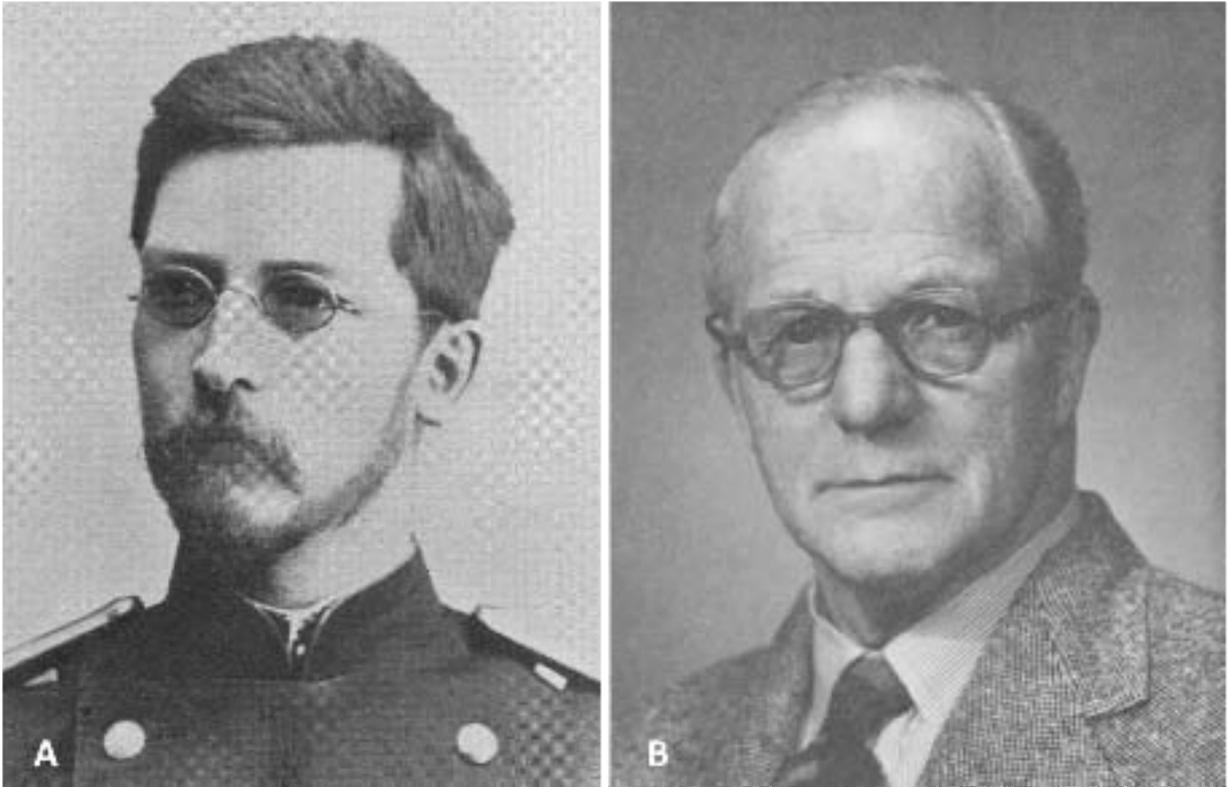
Peter Fokitch Borovsky (Figura 2.10A), em 1898, relata em um artigo (Figura 2.9) intitulado “Sobre a Úlcera de Sart,” nome local para a úlcera oriental, publicado em russo (BOROVSKY, 1898). Esse trabalho ficou desconhecido até que Cecil Arthur Hoare, um dos maiores protozoologistas do século XX, o traduzisse para o inglês e o publicasse (Hoare 1938). Hoare, além de ter sido um especialista em tripanosomatídeos, era igualmente fluente em inglês e russo (GOODWIN; BRUCE-CHWATT, 1984) e diz ter feito uma tradução mais fiel possível do original. Assim reproduzirei aqui as palavras de Hoare (1938) (Figura 2.10B), em que ele sumarizou o artigo de Borovsky:

*“Borovsky começou suas pesquisas sobre a etiologia da úlcera oriental (“Úlcera de Sart”) em 1894 e publicou seus resultados em 1898. Ele tinha conhecimento pleno dos trabalhos nos quais o agente causal era procurado entre as bactérias, mas evidentemente nada sabia sobre as publicações de Cunningham e Firth. Contudo ele também cultivou bactérias da úlcera, mas logo percebeu que elas não tinham significado etiológico algum e mudou sua investigação para lesões iniciais não ulceradas. Ele examinou o “suco” da lesão em esfregaços dos raspados, fixou com álcool absoluto e éter e corou pelo método de Loeffler, também corou cortes de biópsia após fixar em líquido de Zenker. Em todas essas preparações ele encontrou numerosos corpúsculos pequenos esféricos, ovais ou fusiformes, medindo cerca de 1,5 a 2 $\mu$  em diâmetro. Em cada um desses corpúsculos Borovsky distinguiu um núcleo, enquanto que em muitos ele detectou um “processo” indo do núcleo a periferia do corpúsculo. Em esfregaços os parasitas - Borovsky imediatamente observou os “corpúsculos” como tais - eram livres ou agrupados em “esferas,” mas em cortes histológicos a maioria estava contida dentro de células linfóides ou células epiteliais no tecido do hospedeiro. A multiplicação do parasita foi dita ocorrer por fissão simples, por uma forma de divisão múltipla, ou por brotamento. Tentativas foram feitas para cultivar os organismos, mas essas foram sem sucesso. Borovsky reconheceu os parasitas como “organismos unicelulares,” os quais ele*

coloca na “classe dos protozoários,” e concluiu que “a úlcera de Sart não é causada por nenhum tipo de bactéria, mas por organismos de uma ordem superior, viz. Protozoa.” Se os dados de Borovsky forem examinados sob o ponto de vista do conhecimento atual, será visto que ele não apenas deu uma descrição acurada do parasita da úlcera oriental, mas também estabeleceu a sua verdadeira relação com os elementos do tecido do hospedeiro. Pode haver pouca dúvida de que o “processo” visto próximo do núcleo do parasita representa o cinetoplasto em forma de bastão (=cinetonúcleo), e que as células “linfoides “ abrigando os parasitas são evidentemente macrófagos. Desse modo pertencem a Borovsky os créditos de ter sido o primeiro a dar uma descrição reconhecida da *Leishmania tropica*, e de fato das leishmanias em geral, e a colocando como protozoário. É inevitável que erros menores de interpretação tivessem ocorridos no trabalho de Borovsky, mas se forem levados em consideração que suas investigações foram realizadas de modo independente, numa área que ele não tinha experiência prévia alguma, é surpreendente que esses erros são tão poucos e insignificantes. Além das observações que levaram a elucidação da etiologia da úlcera oriental, Borovsky mostrou de modo acurado o curso clínico e a histopatologia da doença”



**Figura 2.9:** Facsimile da página 935 do memorial de Borovsky (1898) traduzido do Russo. A – Corte de uma pápula de 2 semanas de evolução, em um aumento de X 37 : as partes mais escuras indicam áreas de acúmulo de elementos de granulação. B – A mesma preparação em um aumento de X 1.500 (lente de imersão): no centro um corte de cisto cheio de parasitas.

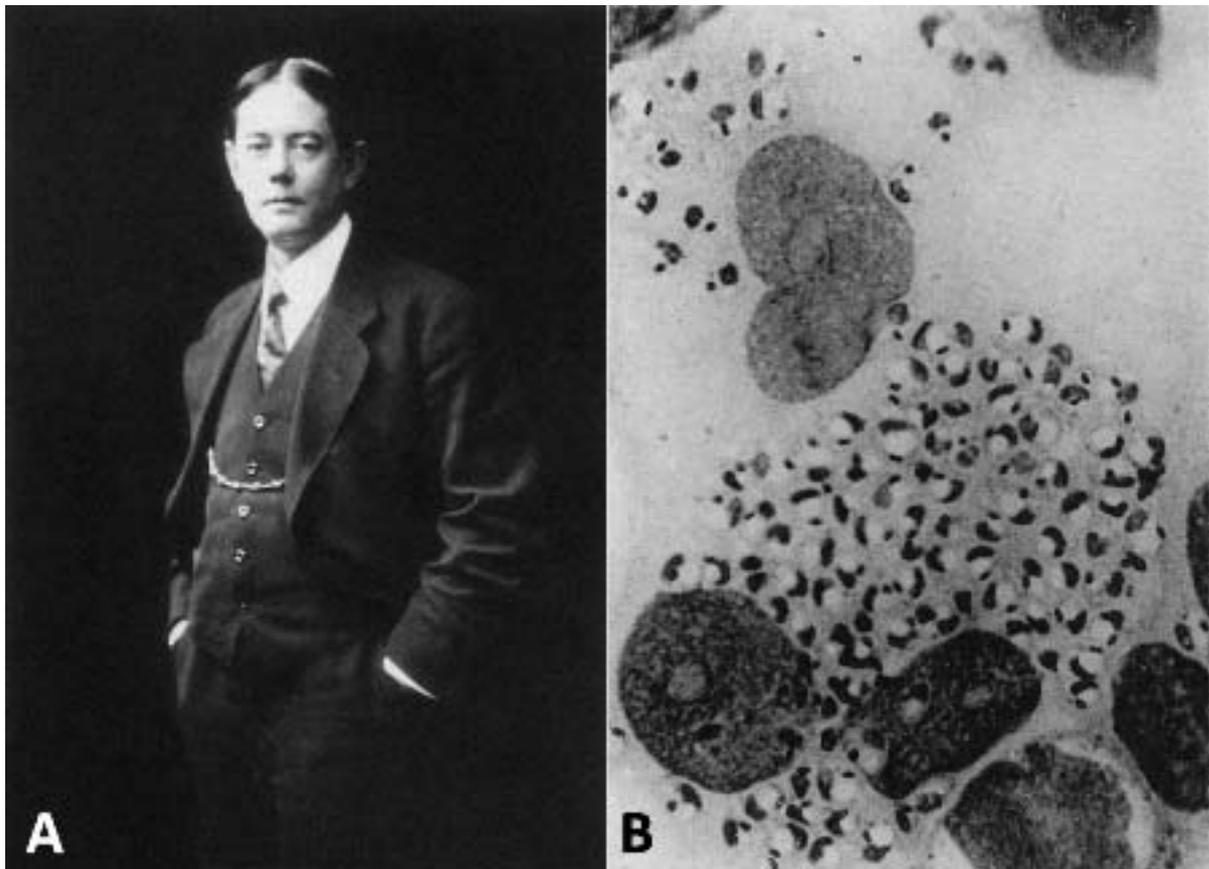


**Figura 2.10:** A - Peter Fokitch Borovsky (1863-1932); B – Cecil Arthur Hoare (1892 - 1984).

James Holmer Wright (Figura 2.11A) foi quem, de modo definitivo, identificou o agente causal da úlcera tropical (WRIGHT, 1903). Na época, Wright era chefe do Laboratório Clínico-Patológico do Hospital Geral de Massachusetts (HGM), em Boston. No dia 28 de julho de 1903, uma menina de 9 anos, natural da Armênia, foi atendida no Departamento de Dermatologia do HGM pelo Dr. Charles J. White, com uma lesão de pele na bochecha esquerda próxima à boca, que havia aparecido 2 a 3 meses antes da criança deixar a Armênia com destino aos EUA. A lesão era firme, circular, elevada, apresentava uma crosta enegrecida e media aproximadamente 12 mm. O diagnóstico foi de botão de Aleppo ou úlcera tropical. Foi feita uma excisão da lesão pelo Dr. Greenough, e o material entregue ao Dr. Wright que fez vários esfregaços [*imprints*] (Figura 2.11B), os fixou e os corou utilizando a coloração de Romanousky modificada por ele (WRIGHT, 1902), que depois receberia seu nome. Ao examinar o material assim descreveu:

*“Nessas preparações são vistos corpúsculos ... geralmente arredondados, com um contorno bem definido, e de dois a quatro micromilímetros de diâmetro. Uma grande parte de sua porção periférica é corada de um azul pálido de ovo de pintarroxo, enquanto que sua porção central não se cora. Uma característica muito importante é a presença em cada um dos corpúsculos de uma massa grande e de uma*

*massa pequena que se coram em lilás. A massa grande é cerca de um quarto ou um terço do tamanho do corpúsculo, é de formato variável, mas sempre forma uma parte da periferia arredondada do corpúsculo. A massa menor em alguns corpúsculos é arredondada, em outros é em forma de bastão e se cora de uma cor lilás mais viva do que a massa maior. Situa-se geralmente próximo ou na periferia do corpúsculo que se cora em azul. As porções periféricas azuis dos corpúsculos são geralmente bem definidas da parte central que não se cora e algumas vezes mostram pequenas áreas não coradas. Uns poucos dos corpúsculos tem forma oval ou alongada (fig.). Acredita-se seja devido a distorção ao fazer a preparação, porque em cortes finos do tecido tais formas não são vistas. Nas porções mais espessas dos esfregaços a parte central dos corpúsculos se cora em azul bem como a periferia. Esses corpúsculos estão presentes em números muito grandes nos esfregaços, freqüentemente em agregações associadas com um grande núcleo, sugerindo assim que eles estavam contidos em uma grande célula cujos contornos desapareceram no processo de fixação e coloração. A morfologia e estrutura constante desses corpúsculos, a coloração diferenciada de suas partes, seus grandes números, sua posição nas células parece justificar a crença de que eles são microorganismos e são a causa infecciosa da lesão. Assumindo que eles são microorganismos, parece razoável considerá-los como protozoários, devido sua morfologia e peculiaridades de coloração. Em relação à classificação deles entre os protozoários, eu sou incapaz de dar uma opinião definida. O tamanho pequeno, o grande número, a posição intracelular e a morfologia sugerem que eles são microsporídios. Nada, contudo, foi observado que sugerisse o ciclo de desenvolvimento ou reprodutivo tão característico desse grupo. Ao contrário certas aparências são observadas em poucos microorganismos, geralmente de tamanho maior, que sugere multiplicação por fissão, que é um modo de multiplicação aparentemente desconhecido entre os microsporídios. ... Eu proponho como nomes genérico e específico para esse parasita Helcosoma tropicum. O nome genérico é derivado de ελκος, uma úlcera”.*



**Figura 2.11:** A - James Holmer Wright (1869-1928); B – Foto de imprint de úlcera cutânea do artigo original de Wright (1903) em que observa-se um grande número de formas amastigotas.

Wright, indiscutivelmente brilhante como todos os que o antecederam, sem dúvida trabalhou em melhores condições, além disso, utilizou um método de coloração por ele aperfeiçoado em 1902, que é um método de coloração atual para leishmania, e na histologia utilizou o micrótomo de Mint-Blake que havia sido inventado quatro anos antes por Francis Blake (Figura 2.12) (BLAKE, 1899; FRIEDEL, 2009), que permitia a preparação de cortes histológicos muito finos, pois a qualidade de suas fotos originais são excelentes. É certo que Wright desconhecia o trabalho de Borovsky e tudo indica que não tomou conhecimento dos artigos publicados por Leishman, Donovan, Ross e outros, sobre a descoberta da *Leishmania* naquele mesmo ano. Wright examinou a biópsia da criança 17 dias após a publicação de Donovan e a publicação de Wright foi feita poucos dias após a de Ronald Ross, onde, além de apresentar desenhos detalhados do parasita, Ross sugeria o nome *Leishmania donovani* para o agente etiológico do calazar.

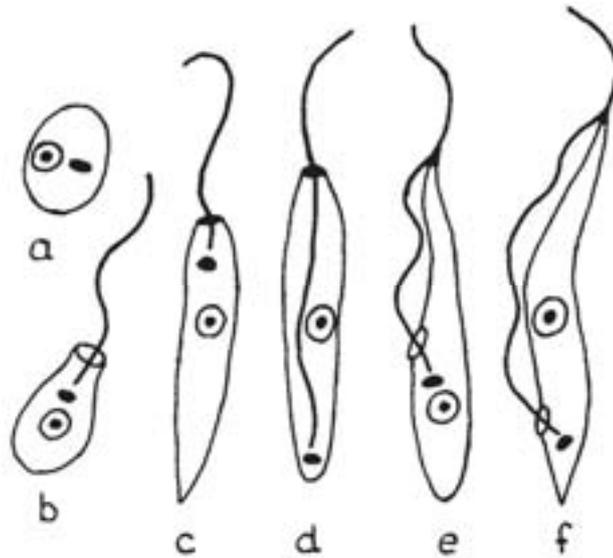


**Figura 2.12:** Francis Blake (1850-1913).

### **2.3. A História da Nova Terminologia para os Estágios de Desenvolvimento dos Tripanosomatídeos**

No passado, a terminologia utilizada para designar as diferentes formas adotadas pelos tripanosomatídeos, durante o ciclo evolutivo, fazia-se sem uma nomenclatura lógica, o que trazia confusão, especialmente com relação aos parasitas que apresentam muitas formas no seu ciclo evolutivo.

Hoare e Wallace (1966) propuseram uma nomenclatura, cuja principal característica para distinguir os diferentes estágios morfológicos dos tripanosomatídeos, tomou como base o arranjo do flagelo no corpo do parasita, determinado pelo ponto de partida, indicado pela posição do cinetoplasto, o curso do flagelo e o ponto de emergência. A característica “flagelar” pode, contudo, servir como a base da classificação dos estágios em questão. Para os termos propuseram o uso da raiz “mastigota” (do grego  $\mu\alpha\sigma\tau\iota\xi$  = chicote) combinado com os prefixos apropriados.



**Figura 2.13:** Diagrama dos estágios nos Tripanosomatídeos. (a) amastigota; (b) coanomastigota; (c) promastigota; (d) opistomastigota; (e) epimastigota; (f) tripomastigota. Ilustração do artigo original de Hoare e Wallace (1966).

Com esta fundamentação, eles criaram os termos para as diferentes formas: **amastigota** (Figura 2.13a) para o antes estágio “leishmania” ou “corpúsculo de “Leishman-Donovan”, representado pelas formas arredondadas desprovidas de um flagelo externo (como no gênero *Leishmania* e outros); **promastigota** (Figura 2.13c), para o antes, estágio “leptomonas”, representado pelas formas com cinetoplasto antinuclear; o flagelo se originando próximo do cinetoplasto e emergindo do pólo anterior do corpo (como no gênero *Leptomonas* e outros); **opistomastigota** (Figura 2.13d) para o antes, estágio “tripanosoma” ou “tripanomórfico”, representado (apenas no gênero *Herpetomonas*) pelas formas com cinetoplasto pós nuclear; o flagelo nascendo próximo do cinetoplasto, então passando através do corpo e emergindo do pólo anterior; **epimastigota** (Figura 2.13e) para o antes, estágio “critídiã”, representado por formas com cinetoplasto justanuclear; o flagelo nascendo próximo ao cinetoplasto e emergindo do lado do corpo para correr ao longo de uma membrana ondulante curta (como no gênero *Blastocrithidia* e em estágios do *Trypanosoma*); **tripomastigota** (Figura 2.13f) para o verdadeiro estágio “tripanosoma”, representado pelas formas com cinetoplasto pós nuclear; flagelo nascendo próximo ao cinetoplasto e emergindo do lado do corpo para correr ao longo de uma membrana ondulante longa (como no gênero *Trypanosoma*); **coanomastigota** (Figura 2.13b), para a forma peculiar em “grão de cevada”, habitualmente com cinetoplasto anti-nuclear; o flagelo nascendo de uma estrutura como se fosse um reservatório em forma de funil largo e emergindo no pólo anterior do corpo (típico do gênero *crithidia*).

### **3. HISTÓRIA DA DESCOBERTA DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO BRASIL**

---

### 3. HISTÓRIA DA DESCOBERTA DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO BRASIL

#### 3.1. A primeira descrição

Há indícios de que a leishmaniose cutânea existe no Brasil desde 1879, bem antes da descrição feita de maneira minuciosa pelo Dr. Juliano Moreira. A argumentação mais importante e mais fundamentada a esse respeito é feita pelo Dr. Eduardo Rabello (Figura 3.1), em um artigo histórico sobre a doença (RABELLO, 1925). Rabello demonstra que representações em modelos de cera, em atlas de doenças da pele e em gravuras, existentes no museu do Hôpital Saint-Louis em Paris, na Sociedade Brasileira de Dermatologia e no museu da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, não deixam dúvidas que aqueles pacientes ali representados, eram portadores de leishmaniose, sendo a maioria das representações de leishmaniose de mucosa.



**Figura 3.1:** Eduardo Rabello 1876-1940.

O Dr. Rabello menciona que participou de reuniões em Paris, em 1914 e em 1915, em que os modelos de cera de pacientes brasileiros, atendidos em Portugal e posteriormente em Paris naquela década, bem como casos, descritos no Atlas de Doenças Raras da Pele do Prof. Vidal - Jean Baptiste Emile Vidal (1825-1893), foram discutidos pelos mais importantes dermatologistas franceses da época, que deram grandes contribuições à dermatologia mundial como os Drs: Louis-Anne-Jean Brocq (1856-1928), Louis Auguste Queyrat (1856-1933), François Henri Hallopeau (1842-1919), todos foram unânimes quanto ao diagnóstico de leishmaniose. Cita que, em 1912 na Sociedade Brasileira de Dermatologia, foram exibidas aquarelas nas quais haviam sido copiadas lesões de pessoas de uma mesma família, seis filhas e a mãe, vindas de Uberaba, Minas Gerais e internadas no Hospital da Misericórdia em 1906. A mãe então com 57 anos, estava doente desde os 30 anos de idade, demonstrando ter a sua doença se iniciado há 27 anos, isto é; em 1879. As fotos das representações daquela época, apresentadas no artigo do Dr. Rabello, não deixam dúvidas quanto ao diagnóstico de leishmaniose, a maioria das fotografias são de leishmaniose de mucosa (Figura 3.2). Evidentemente, elas haviam sido rotuladas com outras denominações. O Dr. Artur d’Utra e Silva (1915) refere-se a um paciente seu, com doença de início há trinta e cinco anos, que ficou curado com o tártaro emético.



**Figura 3.2:** Representação de lesão cutâneo- mucosa onde se observa importante comprometimento do palato, bem como lesões nos lábios. Ilustração do artigo original de Rabello (1924).

Juliano Moreira (Figura 3.3), no dia 30 de dezembro de 1884, na Sessão da Sociedade Médica da Bahia apresentou um estudo clínico sobre o que chamou de botão de Biskra, em referência ao Oásis de Biskra na Argélia, região endêmica do botão do Oriente. Esse trabalho foi publicado na Gazeta Médica da Bahia (MOREIRA, 1895). Essa é a primeira publicação que demonstra de modo claro a existência da leishmaniose no Brasil. Juliano Moreira assim apresenta:

*“Creio incontestavel que a affecção cutanea descripta sob o nome de Botão de Biskra existe na Bahia. A attenção de varios d'entre nossos clinicos era, ha annos attrahida sobre uma variedade de tumores cutaneos cujo diagnostico certo, não lhes tem sido possivel estabelecer. Estudando sempre estas affecções parece-me opportuno afirmar a identidade dos casos que tenho observado com o botão de Biskra. Esta affecção tem recebido um numero illimitado de denominações segundo os paizes em que tem sido observada. .... O estudo clinico seguinte é baseado sobre numerosas observações ... Tenho observado o botão em todas as idades, tanto no homem como na mulher. Nenhuma consituição como nenhuma raça (das que habitam este estado) está ao abrigo do Botão do Oriente. ... Eu o tenho observado em regiões do corpo descobertas e expostas ás influencias exteriores; face excepto o couro cabeludo, membros, ante-braço sobretudo; algumas vezes porém raramente sobre o tronco; uma vez somente eu vi um botão sobre os órgãos genitales e um outro ao nivel da crista iliaca direita. ... Duas vezes somente vi um botao solitario; é mais ordinariamente multiplo. ... O Botão annuncia-se muitas vezes por um prurido mais ou menos vivo, este precede de um, dois ou trez dias a efflorescencia cutanea que inicia-se por uma pequena mancha avermelhada, á qual succede uma papula rosea, acneiforme ou analoga a varias outras irritações folliculares. Mais ou menos rapidamente a papula erythematososa desenvolve-se, alarga-se, o vertice torna-se amarellado, ella transforma-se em um pequeno tuberculo acuminado, vermelho, ao redor do qual a epiderma exfolia-se. O vertice amarellado cobre-se de uma pequena crosta arredondada, mais ou menos amarella, algumas vezes escura, secca, como engastada no elemento. Se porventura é retirada acha-se ás mais das vezes uma pequena ulceração de bordos arredondados ou denteados, de fundo sanioso deixando transudar uma pequena quantidade d'um liquido seropurulento. Os bordos da ulceração tornam-se edematosos, salientam-se. Por vezes durante o periodo de augmento examinando attentamente, com uma lente, a periphéria dos elementos iniciaes ve-se a zona irritativa, nos pontos de desenvolvimento excentrico, semeada de pequenos pontos amarellados, 10 a 13 na media, salientes ou não. As dimensões das ulcerações são muito variaveis. ... A cicatriz varia com o tratamento. A de um botão tratado sem intervenção cirurgica forma-se pouco a pouco, começando pelo centro, saliente, depois deprimindo-se, a principio violacea, depois escura,*

*terrea, amarellada ou branco acinzentado, cercada d'um circulo escuro; mais tarde torna-se lisa e branca, irregular e indelevel. Varias destas cicatrizes são ligeiramente enrugadas ou um tanto pregeadas em sua superficie; seu rebordo é nitidamente accentuado. São em parte mais ou menos pigmentadas em parte descoradas. O aspecto nitido de seus bordos corno tirados a l'emporte-pièce, pode fazer a distincção entre uma cicatriz syphilitica e a que é consecutiva ao botão endemico dos paizes quentes. A cicatrizaçãõ motiva difformidades, retracções viciosas, quando o botão tem occupado por muito tempo a face e quando a ulceraçãõ tern sido muito profunda Eis aqui a evoluçãõ ordinaria do botão de Biskra, todavia eu tenho observado varias modalidades outras: Ora a affecção fica no estado de papulo-tuberculo, não passa do periodo de induraçãõ, o botão fica estacionario sem se ulcerar e torna-se a séde de uma finissima descamação: eis a variedade abortiva descripta por Deperet et Boinet em Sathonay. ... Observei a lymphangite, a erysipela e a adenite complicando o botão de Biskra. Empreheidi uma serie de ensaios de inoculaçãõ e estudos anatomo-pathologicos sobre a affecção que eu acabo de descrever mas tudo isto está ainda muito incompleto. Quando conseguir terminal-os eu os referirei a esta sociedade. Antes de concluir acho conveniente dizer que muitos casos dos que serviram para minha descripção tinham recebido, mesmo de medicos, o diagnostico de bobas, d'onde eu deduzo a hypothese de que uma boa porção dos casos que tem sido descriptos como de Pian entram razoavelmente no quadro do Botão de Biskra”.*

Juliano Moreira, após observar a ineficácia do tratamento anti-sifilítico e de outros, fazia a opção pelo o emprego da cauterização (utilizava à época o termo-cautério de Paquelin), conseguindo sempre o restabelecimento rápido e completo de seus doentes.

A termo terapia utilizada por Juliano Moreira, cura realmente a leishmaniose cutânea (JUNAID, 1986; NEVA *et al.*, 1984; NAVIN *et al.*, 1990) e tem sido demonstrado que a resposta imune induzida pela cauterização é semelhante à observada com a terapêutica com antimônio (LOBO *et al.*, 2006), desse modo é provável que evite o aparecimento da leishmaniose de mucosa.

Depois da publicação de Juliano Moreira, já no final de 1895, o Professor Adeodato de Souza defende tese de Doutorado na Faculdade de Medicina da Bahia, sobre estudos bem documentados, que confirmavam os achados de Juliano Moreira, sobre o botão da Bahia, trabalho elogiado anos depois por L. Nattan-Larrier (1909), numa sessão da Sociedade de Patologia Exótica, em Paris, ocasião em que eram analisados os trabalhos sobre a descoberta do parasito no Brasil.

Depois dos trabalhos de Juliano Moreira e de J. Adeodato de Souza, passa-se então um período sem informações sobre o assunto, até que a doença surge em São Paulo de modo muito preocupante, chegando a uma situação epidêmica no município de Bauru, recebendo a denominação de úlcera de Bauru a exemplo do que ocorria em outras regiões do mundo.



**Figura 33:** Juliano Moreira (1873 – 1933).

### 3.2. A construção da Estrada de Ferro Noroeste, O aparecimento da Úlcera de Bauru e a descoberta do agente etiológico da Leishmaniose Cutânea

Em julho de 1905, inicia-se a construção da Estrada de Ferro Noroeste, indo da cidade de Bauru, São Paulo, com destino à cidade de Corumbá em Mato Grosso (Figura 3.4), hoje Mato Grosso do Sul, já na divisa com a Bolívia. A estrada atravessaria dois rios, o rio Paraná, na divisa São Paulo e Mato Grosso e o Rio Paraguai, na cidade de Porto Esperança, próxima a Corumbá. No início de 1910 a estrada chega à cidade paulista de Itapura, limite com Mato Grosso, onde a ponte Francisco Sá sobre o rio Paraná foi concluída apenas em 1926. A construção prosseguiu, chegando a linha férrea a Porto Esperança em 1914, mas a ponte Barão do Rio Branco localizada sobre o rio Paraguai somente foi concluída em 1947, e a chegada da linha férrea a Corumbá apenas se concretiza em 1952. Enquanto a ponte sobre o Rio Paraná não era construída as locomotivas faziam a travessia do rio em balsas especiais.

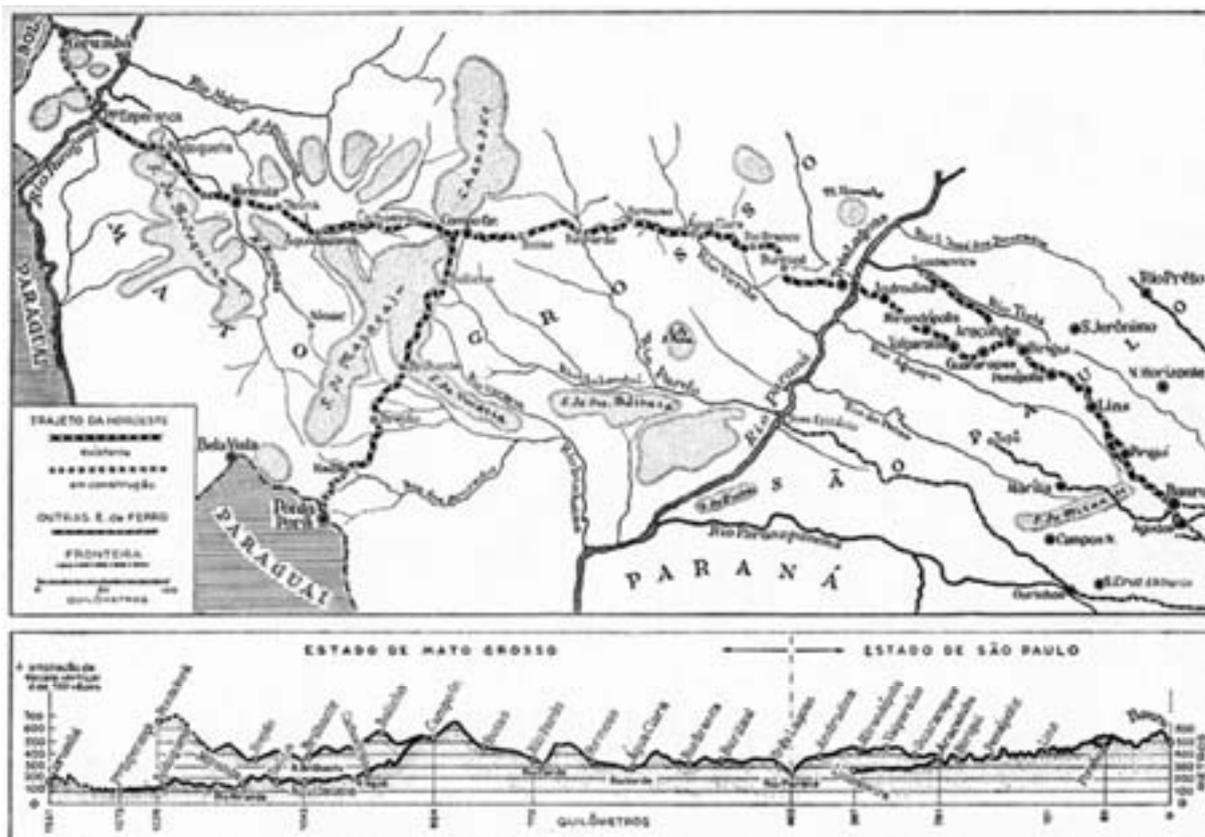


Figura 3.4: Estrada de Ferro Noroeste indo de Bauru a Corumbá

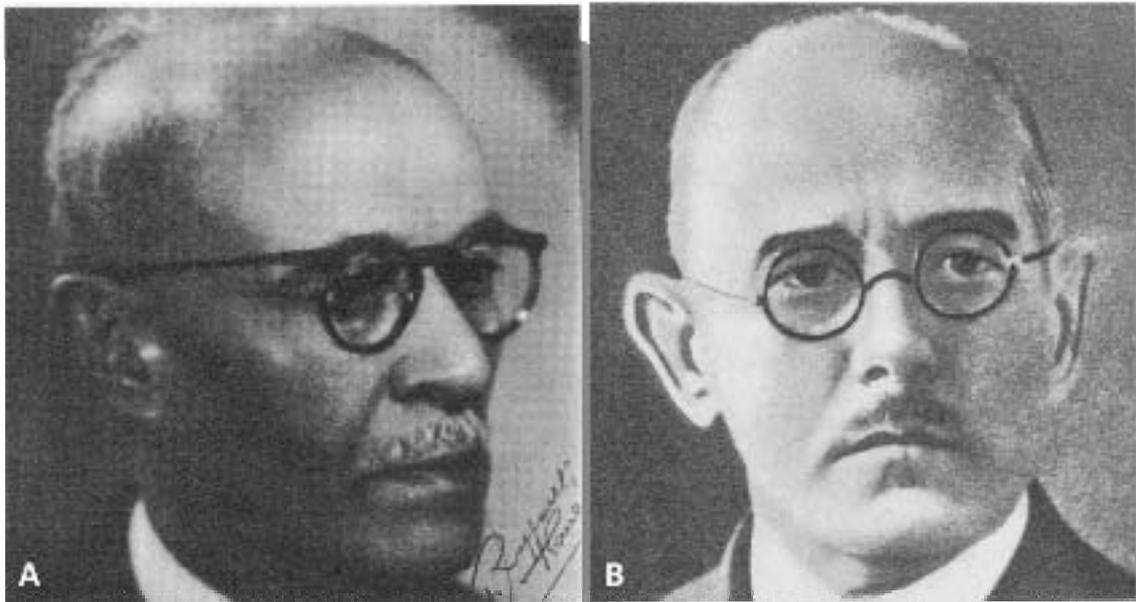
O início das obras da estrada de ferro, o desmatamento e a presença de muitos trabalhadores favoreceu a disseminação da leishmaniose cutânea (PATZ *et al.*, 2000; SALOMON *et al.*, 2001; CAMPBELL-LENDRUM *et al.*, 2001, ROTUREAU, 2006; ROTUREAU, 2006a; ROTUREAU *et al.*, 2006b), que foi então denominada de úlcera de Bauru. Os casos foram se acumulando, os médicos pensavam em sífilis, boubá, blastomicose americana, contudo nenhuma forma de tratamento funcionava. Como não se sabia ainda a causa, alguns médicos vinham tentando identificá-la até que Carini (Figura 3.5A) e Paranhos trabalhando no Instituto Pasteur de São Paulo, um como diretor (Carini) e outro como assistente (Paranhos) e Lindenberg (Figura 3.5B) médico dermatologista da Santa Casa e do Instituto de bacteriologia de São Paulo finalmente identificaram *Leishmanias* nas úlceras desses pacientes vindos de Bauru. Eles estavam realizando investigações independentes e chegaram às mesmas conclusões quase que simultaneamente e publicaram seus achados na mesma revista: **Bulletin de La Société de Pathologie Exotique** no dia 12 de maio de 1909 (CARINI; PARANHOS, 1909; LINDENBERG, 1909) (Figura 3.6 e 3.7). Antônio Carini e Paranhos iniciam seu artigo mencionando:

*Faz algum tempo que um grande número de trabalhadores da estrada de ferro noroeste vêm apresentando ulcerações de curso crônico, chamadas vulgarmente de “feridas bravas,” e que devido ao grande número de casos que estão se apresentando e devido a resistência aos tratamentos habituais, têm chamado atenção dos médicos do país, que não conhecem essa afecção. ... Após termos pesquisado inutilmente o germe específico no fundo de muitas úlceras, tivemos a oportunidade de examinar uma úlcera em pleno desenvolvimento, cuja crosta havia sido removida pelo atrito com a roupa. Nos esfregaços feitos do tecido do fundo da úlcera, corados pelo Giemsa e o Leishman, encontramos corpúsculos, que não hesitamos em reconhecê-los como idênticos a *Leishmania tropica*. Eles se encontram raramente isolados, muito freqüentes em número de 2, 4, 8 e mais, no interior de grandes células mononucleares. Eles são ovais, às vezes arredondados, e medem de 2 a 4  $\mu$  de comprimento por 1  $\frac{1}{2}$   $\mu$  de largura. Situado em uma das extremidades, vemos o núcleo, que ocupa de  $\frac{1}{3}$  a  $\frac{1}{4}$  do parasita. Nas proximidades do núcleo, há um pequeno grão de cromatina (micronúcleo) que se cora fortemente, em forma de um*

*pequeno bastonete, situado perpendicular ou paralelamente ao eixo do parasita. O citoplasma se cora em azul nas extremidades, enquanto fica incolor no centro. ... O doente no qual encontramos o parasita pela primeira vez, era um sírio de Beirute que se encontrava no Brasil há mais de um ano, podíamos pensar que ele havia trazido a doença em incubação de seu país natal, onde ela é freqüente. Mas nos últimos exames temos encontrado os mesmos parasitas em diversos outros doentes, que jamais saíram do território brasileiro. Os casos examinados são todos provenientes da zona de Bauru. Os parasitas se encontram de preferência nas partes profundas das úlceras jovens, ainda cobertas de crostas; são muito raros nas úlceras que datam de muitos meses e em via de cura, a tal ponto que foi preciso procurar em muitas preparações para encontrar um único grupo de parasitas muito evidentes. O botão do Oriente, já foi descrito no Brasil, em 1895, por Juliano Moreira, que afirmava ser freqüente no estado da Bahia; nós não sabíamos nada sobre sua presença no estado de São Paulo.*

Adolpho Lindenberg em seu artigo afirmava que já fazia um ano que os médicos da cidade de Bauru de onde partia a estrada de Ferro com destino a Mato Grosso, vinham observando com uma freqüência extraordinária doentes com úlceras de evolução lenta, nas partes descobertas do corpo e indiferentes ao tratamento. Muitos desses trabalhadores, desencorajados com a ineficácia do tratamento e não podendo continuar trabalhando, iam para a cidade de São Paulo, distante mais de 400 km da zona infectada, para tratarem-se na Santa Casa onde o Dr. Lindenberg era dermatologista. Os casos eram a cada dia mais freqüentes, todo dia aparecia um ou dois doentes novos. O foco endêmico transformou-se num foco epidêmico. Lindenberg mencionava que nos estágios avançados, o fundo da úlcera se tornava vegetante, papilomatoso e resequido. A cicatrização se fazia muito lentamente e era muitas vezes interrompida por recidivas. Dizia que as úlceras eram em pequeno número, 2 ou 3, mas já havia visto doentes com um número superior a 20 lesões e que a pesquisa do parasita em úlceras muito avançadas, eram sempre negativas. Lindenberg ao examinar uma criança de um mês de idade, com botões de 1½ à 2 cm de diâmetro, retirou umas dessas lesões, preparou lâminas e corou pelo método de

Leishman e encontrou muitos corpúsculos com as mesmas características descritas por Carini e Paranhos. Lindenberg finaliza dizendo não haver dúvidas que temos o botão do Oriente entre nós, isto é, no ocidente, sugere então o nome Leishmaniose ulcerosa, para substituir todas as outras designações de caráter local. Lindenberg, naquele momento acreditava ser essa uma condição única em todo o mundo e que provavelmente, a exemplo da *Leishmania* que acomete as vísceras é chamada leishmaniose visceral, aquela que causa ulceração, deveria ser chamada leishmaniose ulcerosa. Laveran chega a utilizar essa expressão em seu livro clássico sobre leishmanioses (LAVÉRAN, 1917), mas foi um termo que não ganhou aceitação.



**Figura 3.5:** A - Antonio Carini (1872-1950); B - Adolpho Lindenberg (1872-1944).

## Identification de l' « Ulcera de Bauru » avec le bouton d'Orient

Par CARINI et U. PARANHOS.

Depuis quelque temps sévissaient parmi les nombreux ouvriers occupés aux travaux du chemin de fer du Nord-Est (1), des ulcérations particulières à marche chronique, appelées vulgairement « feridas bravas ». Par le grand nombre de cas qui se sont présentés et par leur résistance aux traitements ordinaires, ils avaient attiré l'attention des médecins du pays, qui ne connaissaient pas la nature de cette affection.

Les ulcères siègent de préférence aux parties découvertes du corps, comme à la face, aux mains, aux jambes ; mais ils peuvent de même se présenter dans d'autres régions, le dos, les cuisses, etc. Le point de départ de l'ulcère est souvent la piqûre d'un insecte et commence par une papule, qui cause des démangeaisons, se recouvre ensuite de croûtes qui deviennent de plus en

Figura 3.6: Pagina inicial do artigo original de Carini e Paranhos (1909)

## L'ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil

*Communication préliminaire*

Par A. LINDENBERG.

Il y a déjà une année que les médecins de la ville de Bauru, située à la partie occidentale de l'Etat de São-Paulo, d'où part le grand chemin de fer qui se dirige vers Matto Grosso et qui maintenant est construit par une compagnie française, ont noté la fréquence extraordinaire de malades avec, aux parties découvertes, des ulcères à marche très torpide et très indifférents au traitement. On a pensé d'abord à la syphilis, à la framboesia, mais le traitement spécifique s'est montré inefficace ; ensuite on les a identifiés tantôt à la blastomycose américaine, dont LUTZ nous a donné la première description au Brésil, tantôt aux ulcères tropicaux de nature fuso-spirillaire.

Figura 3.7: Pagina inicial do artigo original de Lindenberg (1909)

### 3.3. O nome do Parasita e a descoberta do tratamento

Após a identificação do parasita acreditava-se que o agente da ulcera de Bauru, tratava-se da mesma *Leishmania* da ulcera oriental, no entanto Gaspar Vianna (Figura 3.8) ao examinar o esfregaço de um paciente com apresentação clínica diferente e ao encontrar parasita na lesão e por esse conter um filamento além do cinetoplasto, imaginou estar diante de uma nova espécie de *Leishmania* (VIANNA, 1911). Essa estrutura não havia sido ainda identificada por nenhum pesquisador. Para fortalecer sua hipótese, tratava-se de um caso atípico. Pela descrição de Vianna, tratava-se de um paciente com leishmaniose cutânea disseminada, condição esta que somente veio a ser caracterizada quase 100 anos mais tarde (TURETZ *et al.*, 2002). O caso é assim apresentado:

*Na 3ª enfermaria do Hospital da Misericórdia, a cargo do professor Paula Valladares, tivemos occasião de observar, parasitando ulceras, um protozoário que julgamos pertencer ao gênero Leishmania, mas que devido aos seus caracteres estruturales, achamos que deve ser considerado como uma nova espécie. O doente portador do parasita, natural de Minas Geraes, contrahiui a moléstia em S. João de Além Parahyba há cerca de um anno. Apresenta lesões múltiplas no rosto, braços e pernas, não sendo clinicamente reconhecível como um caso de Leishmaniose cutânea. O parasita é bastante raro nos esfregaços das lesões por nós examinadas, facto esse devido a antiguidade dellas. Nos preparados corados pelo methodo de Giemsa, único processo com o qual vimos o parasita, apresenta-se elle com a fôrma d'um ovóide, tendo o núcleo localizado um pouco acima da parte mediana, mais proximo da porção mais delgada, sendo o blepharoplasto a igual altura locado. O protoplasma córa-se em róseo sujo e o núcleo e o blepharoplasto em vermelho escuro. Do blepharoplasto parte um filamento, corado em vermelho brilhante, que se dirige obliquamente para a parte médiana da maior curvatura, atingindo a membrana da cellula. Este filamento, talvez rudimento de flagello, não observado até hoje, segundo cremos, caracteriza de um modo nitido o parasita que encontramos. A este parasita denominamos: Leishmania braziliensis, aguardando estudos posteriores para sua minuciosa descripção morphologica e biológica (VIANNA, 1911).*

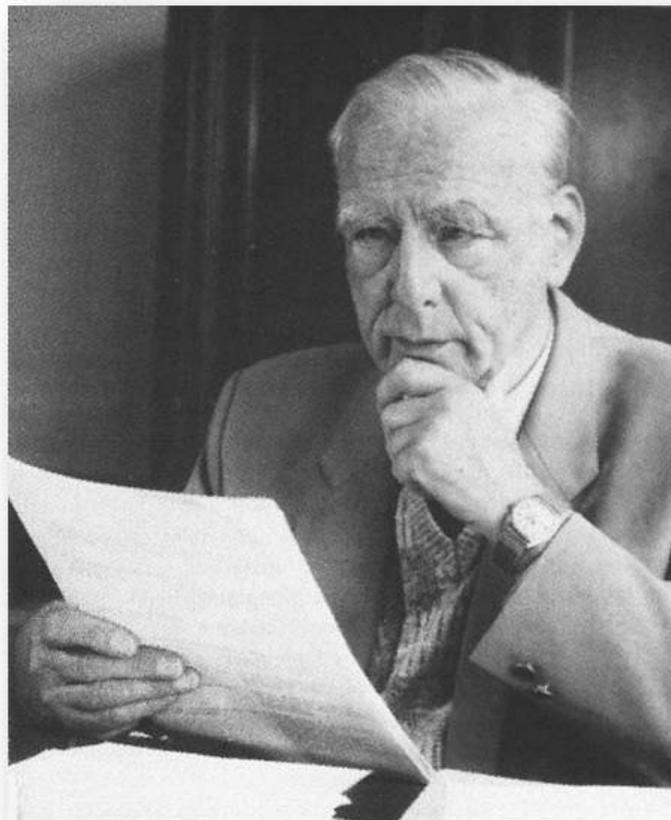


**Figura 3.8:** Gaspar de Oliveira Vianna (1885-1914).

A filamento que Gaspar Vianna, observou nos amastigotas daquele paciente, deve corresponder ao flagelo interno como, estrutura bem visível em microscopia eletrônica de transmissão (AKIYAMA; McQUILLEN, 1972), mas mesmo com essa técnica em muitas imagens vê-se apenas o núcleo e o cinetoplasto do amastigota (PEARSON *et al.*, 1981), pois depende do nível de corte da imagem. Vê-la com a microscopia ótica parece ser tarefa muito difícil, mas Artur d’Utra e Silva (1915) menciona esse achado como sendo dependente da qualidade da técnica de coloração empregada.

Logo se verificou que não era possível, diferenciar espécies de *Leishmania* através da microscopia ótica. Posteriormente após a descoberta do microscópio eletrônico em 1931 e sua comercialização em 1939, por Ernst Ruska (Figura 3.9) (SHAMPO; KYLE, 1997), verificou-se

que não era possível diferenciar espécies de *Leishmania* também por essa nova técnica. Gaspar Vianna, por esse achado e por outros, provavelmente tinha uma visão melhor que 20/20, que é o padrão de normalidade estabelecido por Snellen, que segundo alguns o fez deliberadamente de tal modo que as pessoas pudessem atingi-lo com facilidade. A rigor existe uma faixa de visão normal que varia de 20/12 a 20/25 e não o ponto exato 20/20 (COLENBRANDER, 2000).



**Figura 3.9:** Ernst Ruska (1906-1988).

Após a identificação do parasita e Gaspar Vanna tê-lo batizado de *Leishmania (V.) braziliensis*, Alexandrino Pedroso e Dias da Silva utilizando o meio de cultura NNN (Novy, McNeal e Nicolle), cultivaram *Leishmania* de um paciente que tinha 72 lesões (PEDROSO; SILVA, 1911). Após examinar muitos casos inclusive com lesão de mucosa, Gaspar Vianna passou a preocupar-se com o tratamento desses pacientes, fez uso de vários medicamentos, que eram indicados no tratamento da ulcera do Oriente, sem nenhum sucesso. Empregou então um

composto de arsênio o 606 ou Salvarsan (LLOYD *et al.*, 2005), descoberto por Sahachiro Hata em 1909, no laboratório de Ehrlich (IZUMI; ISOZUMI, 2001) e preconizado para o tratamento da sífilis (HIMMELWEIT, 1956; GOLDBLATT, 1986), mas que era utilizado para tratar leishmaniose, indicação de Ehrlich para esse fim (d'UTRA e SILVA, 1915). Gaspar Vianna utilizou o 606, inicialmente teve resultados duvidosos, mas os pacientes seguintes foram somente insucesso. Vianna tendo conhecimento do uso do tártaro emético no tratamento da doença do sono, causada por um tripanosomatídeo (*Trypanosoma brucei*: *T. b. gambiense* e *T. b. rhodesiense*), imaginou que sendo a *Leishmania* da mesma família, essa substância poderia ter ação terapêutica sobre a *Leishmania*, foi o que aconteceu. Gaspar Vianna iniciou a utilização desse medicamento para tratar pacientes com leishmaniose em 1911 (d'UTRA e SILVA, 1915). Em abril de 1912, apresentou os resultados de seu trabalho, na Sessão da Sociedade Brasileira de Dermatologia, reunida em Belo Horizonte, durante o VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia (VIANNA, 1912; d'UTRA e SILVA, 1915). O trabalho foi muito elogiado por Carlos Chagas que se encontrava presente a sessão. Gaspar Vianna publicou outro trabalho sobre tratamento, no mesmo mês de sua morte em junho de 1914. Com a repercussão positiva de seus resultados, Vianna em 1912, incentivou o médico Artur d'Utra e Silva a realizar um estudo mais detalhado sobre o tratamento da leishmaniose utilizando o novo medicamento. Em 1913 d'Utra e Silva defendeu Tese sobre o assunto e posteriormente publicou seus achados em forma de artigo abordando os vários aspectos da doença, com ênfase no tratamento (VIANNA, 1914; d'UTRA e SILVA, 1915). Com os bons resultados do uso do tártaro emético no tratamento da leishmaniose cutânea, di Cristina e Caronia em 1915, na Itália, o utilizaram pela primeira vez com sucesso para o tratamento do calazar (di CRISTINA; CARONIA, 1915), a partir de então seu uso se difundiu para tratar ambas as formas de leishmaniose. Leonard Rogers menciona em uma publicação de julho do mesmo ano que foi ele o primeiro a utilizar o tártaro emético no tratamento da leishmaniose visceral em 1914 (ROGERS, 1915; SHEPPARD, 1983). No entanto, a publicação de di Cristina e Caronia foi feita, cinco meses antes da de Rogers.

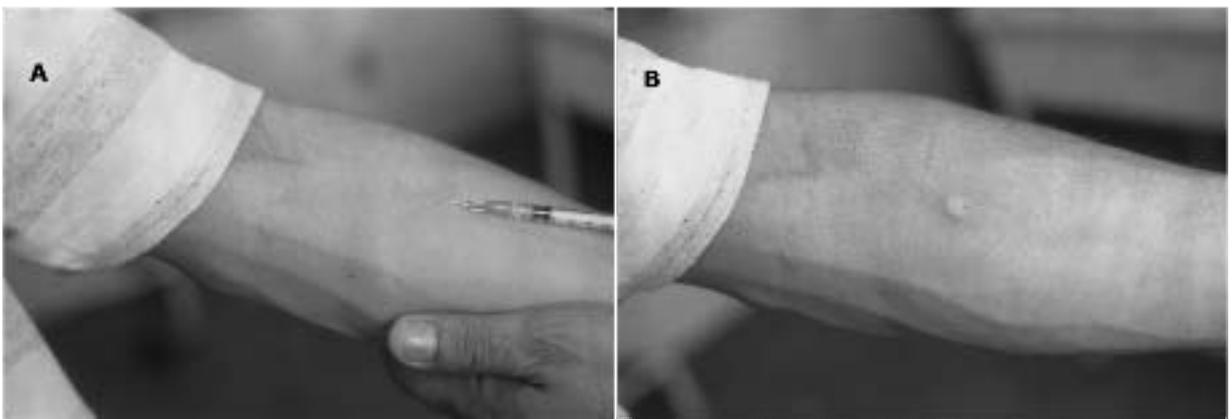
### **3.4. A descoberta da Intradermorreação (teste de Montenegro) para o diagnóstico da Leishmaniose Cutânea**

Com todos esses conhecimentos adquiridos sobre a doença, havia a necessidade de um teste que auxiliasse no diagnóstico daqueles casos em que a pesquisa do parasita era negativa, então João Baptista de Freitas Montenegro (Figura 3.10), preocupado com essa questão, imaginou uma maneira de criar um teste cutâneo para o diagnóstico de leishmaniose a exemplo do que existia para tuberculose. O trabalho de Montenegro foi estimulado pela publicação de Edna Wagener (1923), que estudando cobaias imunizadas com cepas de *Leishmania*, conseguiu obter reações cutâneas a extratos desses parasitas, que ela considerou características e específicas. Montenegro modificou a técnica de Wagner e se assegurou que seu extrato era estéril. Iniciou seus estudos e no dia 10 de novembro de 1924, apresentou seus resultados preliminares na sessão da Sociedade de Biologia de São Paulo. Em fevereiro de 1926, Montenegro publicou os resultados de sua pesquisa. Para a avaliação de seu teste, Montenegro (1926) estudou 37 pacientes com diagnóstico clínico de leishmaniose e como controle, foram incluídos 36 indivíduos com uma série de condições clínicas outras. Em cada indivíduo injetou 0,2ml do extrato de *Leishmania* por via intra-dérmica na região deltóidea. Dos 37 pacientes com leishmaniose 32 apresentaram reações positivas (86,5%) e dos 36 controles, apenas 3 apresentaram reações positivas e três apresentaram reações fracas que Montenegro considerou distintamente diferentes da dos pacientes com leishmaniose com reações positivas. Montenegro não apresenta medidas exatas das reações cutâneas, mas pela leitura do trabalho se conclui que mediam em média de 16 a 24 mm. Montenegro descreveu as reações como avermelhadas, congestas e facilmente palpáveis e afirma que em vários pacientes a reação foi tão intensa que houve necrose no centro da reação. Montenegro apresenta como conclusão: A reação cutânea da leishmaniose é específica e por essa razão, quando tipicamente positiva, é por si suficiente para confirmar o diagnóstico, se o paciente nunca tiver tido leishmaniose antes.



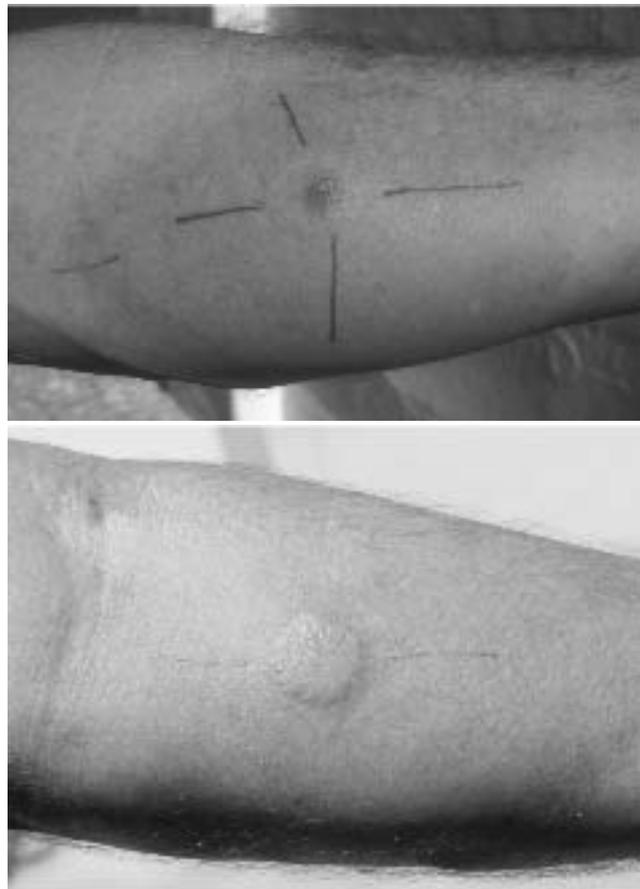
**Figura 3.10:** João Montenegro (1892-1980).

A reação descoberta por Montenegro ficou conhecida como o teste de Montenegro, reação de Montenegro ou teste da leishmanina. A reação ou teste de Montenegro consiste na injeção intra-dérmica de 0,1 ml de antígenos de *Leishmania*, na região anterior do antebraço (Figura 3.11).



**Figura 3.11:** Realização do teste de Montenegro. A – Injeção intra-dérmica de 0,1 ml de antígenos de *Leishmania*. B – Pápula formada logo após a injeção intra-dérmica.

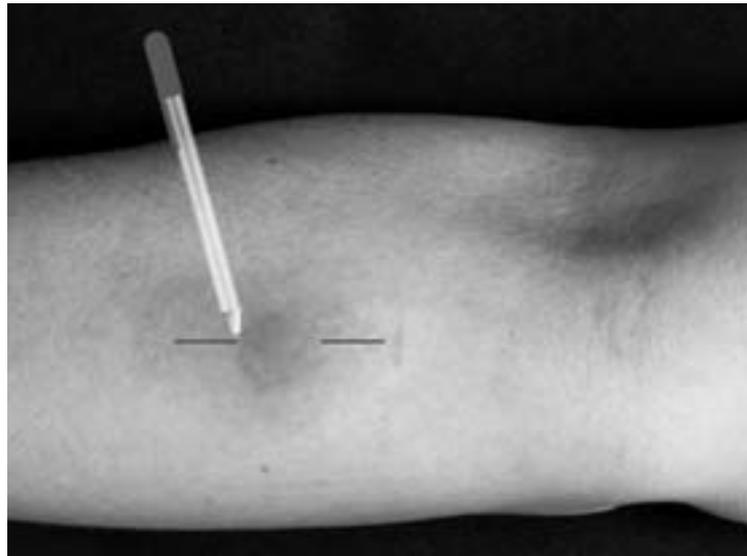
Considera-se uma reação positiva quando após 48-72 horas, na área da injeção forma-se uma indução igual ou maior que 5 mm (Figura 3.12). A intradermoreação de Montenegro é positiva na maioria das pessoas que tiveram infecção assintomática ou cura espontânea de infecção oligossintomática por *L. donovani*, *L. infantum* ou *L. chagasi* e em pessoas com leishmaniose cutânea ou de mucosa. O teste é negativo em todos os indivíduos com leishmaniose visceral, bem como nos indivíduos com leishmaniose cutânea difusa, mas torna-se positivo nas pessoas tratadas e curadas de leishmaniose visceral. A probabilidade de o teste ser positivo é maior quando o antígeno utilizado no teste é da mesma espécie da *Leishmania* responsável pela infecção (ABRAMSON *et al.*, 1995).



**Figura 3.12:** Fotografias de duas reações de Montenegro fortemente positivas.

Na leitura do teste se deve medir a área de enduração e não a área de hiperemia (Figura 3.13). Nas áreas endêmicas, um teste de Montenegro positivo é uma indicação de infecção subclínica e o tamanho da reação (induração), demonstra correlação direta com o grau de proteção (DAVIES *et al.*, 1995). As alterações histopatológicas que ocorrem na reação de Montenegro são

semelhantes as observadas na infecção natural na sua fase aguda ( MAYRINK *et al.*, 1989). Nas Lesões crônicas o percentual de células B é maior do que no Montenegro correspondente, enquanto que o percentual de células CD4 é menor (GUARIN *et al.*, 2006).



**Figura 3.13:** O teste de Montenegro pode ser medido usando-se uma caneta esferográfica. Traça-se uma linha iniciando 1 a 2 cm de distância da reação cutânea (enduração) em direção ao centro da lesão, parando quando sentir uma resistência.

#### ***Nota de observação histórica***

*As descobertas de Carini e Paranhos e a de Lindenberg têm uma relação direta com a estrada de ferro Noroeste e foi em um trabalhador da estrada de ferro que em 1913 foi diagnosticado, o que para muitos trata-se do primeiro caso de leishmaniose visceral autóctone do Brasil. Refere-se a um italiano de 47 anos, que chegou a Santos em São Paulo, em 1897, em*

*Santos casou-se e residiu por mais de 10 anos. Ao ficar viúvo em 1910 foi trabalhar na estrada de ferro Noroeste. Chega a Porto Esperança (município de Corumbá, MS) em 1911, lá adoece e interna-se em Assunção no Paraguai, onde Luis E. Migone, por punção esplênica diagnóstica calazar (MIGONE, 1913). Esse paciente é citado por todos como o primeiro caso de leishmaniose visceral autóctone do Brasil. Leishmaniose visceral foi diagnosticada pela primeira vez no Brasil, post mortem, em 1934 por Henrique Penna (1934), no grande trabalho de viscerotomia para identificar casos de febre amarela. O diagnóstico de calazar, em indivíduo vivo foi feito no Brasil apenas em 1936 por Evandro Chagas (1936). Entre o caso de Migone e os de Henrique Penna se passariam mais de 20 anos. Considerando que o paciente de Migone infectou-se no Brasil, é pouco provável que outro caso não viesse a ser diagnosticado bem antes de 1934 por maiores que fossem as deficiências existentes à época naquela região. Analisando o caso à luz dos conhecimentos atuais, tudo leva a crer, tratar-se da reativação de uma infecção contraída na Itália, onde o paciente trabalhava como jornalista percorrendo todo país.*

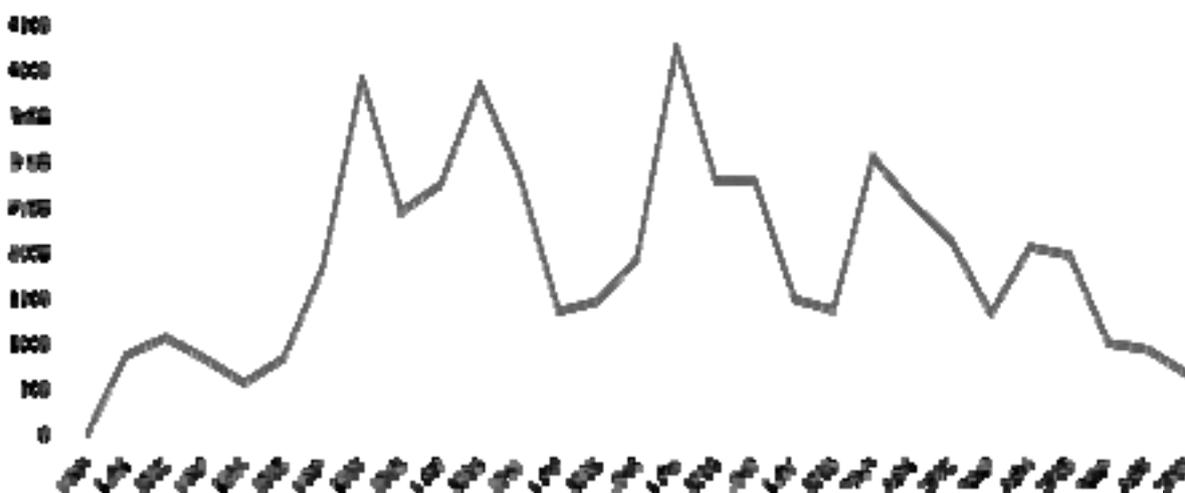
---

#### **4. HISTÓRIA DA DES COBERTA DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO CEARÁ**

---

#### 4. HISTÓRIA DA DESCOBERTA DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO ESTADO DO CEARÁ

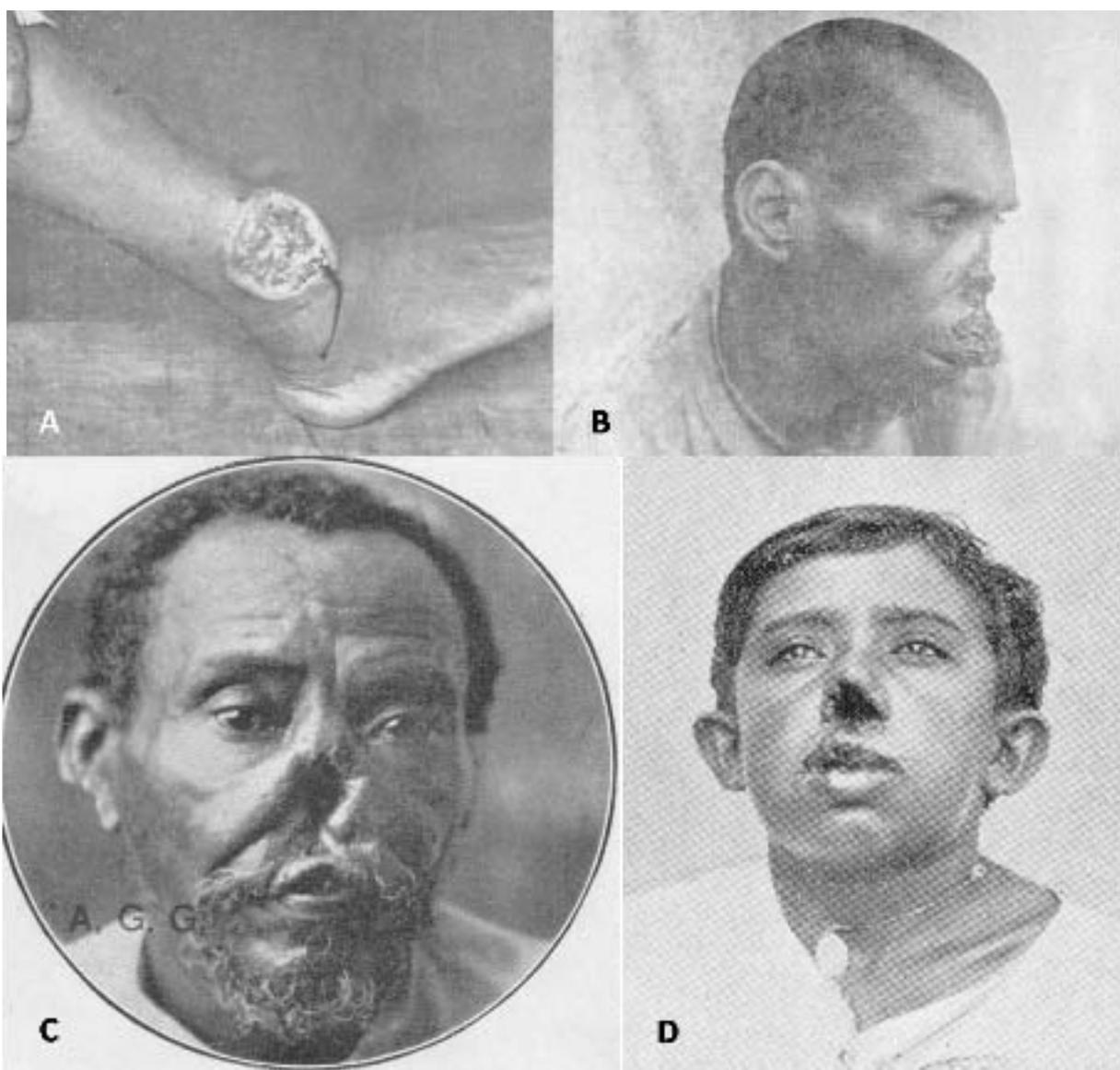
O surgimento da leishmaniose cutânea no Ceará ilustra bem como fatores, relacionados ao meio ambiente e ao próprio homem, podem associar-se para influenciar a saúde humana. A leishmaniose cutânea é, indiscutivelmente, um importante problema de saúde pública no Ceará. Nos últimos 28 anos (1980-2008), mais de 55.925 casos novos da doença foram registrados no estado (Figura 4.1). Considerando as dificuldades de registro, devido a vários fatores, é provável que o número real de casos seja muito maior.



**Figura 4.1:** Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Ceará de 1980 a 2008\*.  
Fonte: DEVEP/SVS/MS. \*Dados parciais. Base atualizada em 26/03/09.

Hoje, a doença está distribuída em várias áreas do Estado, mas nem sempre foi assim. Na realidade, dados históricos sugerem que a leishmaniose cutânea é uma doença relativamente nova no Ceará e pode ter vindo da região Amazônica, em consequência da seca, da varíola e de condições socioeconômicas que levaram à migração humana. Os primeiros casos bem documentados de leishmaniose cutânea no Ceará datam de 1925, quando fotografias de úlceras cutâneas clássicas (Figura 4.2A) e de leishmaniose de mucosa avançada (Figuras 4.2B-C), foram apresentadas em uma publicação sobre as doenças endêmicas no estado do Ceará (Figura 4.3A). O autor (Figura 4.3B), Antônio Gavião-Gonzaga (1925), levantava a hipótese de a doença ter sido introduzida proveniente da região Amazônica. José Borges Sales (SOUSA; MENESES,

2007) (Figura 4.3D), o primeiro a descrever a distribuição geográfica da doença no Ceará (Figura 4.3C), também sugere esta possibilidade (SALES, 1952), mas nenhum dos autores apresenta evidências para dar sustentação às suas hipóteses. Esta hipótese também é sugerida por outros autores (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994; ALTAMIRANO-ENCISO *et al.*, 2003).



**Figura 4.2:** Ilustrações de Gavião-Gonzaga (1925). A – Lesão cutânea; B a C – Lesões de Mucosa.



**Figura 4.3:** A- Capa do livro de Gavião-Gonzaga (1925); B – Gavião-Gonzaga (1894-1977); C - Mapa da distribuição da Leishmaniose Cutânea no Ceará (SALES, 1952); D - José Borges Sales (1911 - 2006)

Investigamos a possível origem da leishmaniose cutânea no Ceará, com base na hipótese de Gavião-Gonzaga, e postulamos que a doença surgiu em consequência da migração de dezenas de milhares de pessoas do Ceará para a região Amazônica, em decorrência da seca e da epidemia de varíola. Apenas em 1878 e logo após a Grande Seca (1877-1879), foram mais de 55.000 cearenses (COSTA, 2004; GREENFIELD, 1992; GREENFIELD, 2001; PINHEIRO, 1986) que se aventuraram na Amazônia, onde havia oferta de trabalho nos seringais. Além da Grande Seca, houve uma epidemia de varíola sem precedentes, onde morreram mais de 100.000 pessoas (JACKSON, 1879; STUDART, 1909; THEOPHILO, 1904). Propomos que as pessoas que migraram se infectaram na Amazônia e trouxeram a doença consigo, quando retomaram para o Ceará. Como resultado, a doença foi introduzida no Estado e subsequentemente emergiu como um importante problema de saúde pública.

#### **4.1. O Ceará, Aspectos Demográficos, Históricos e Socioeconômicos**

O Ceará é uma das 27 unidades federativas do Brasil. Está situado na Região Nordeste e tem por limites o Oceano Atlântico a norte e nordeste, o Rio Grande do Norte e a Paraíba a leste, Pernambuco a sul e o Piauí a oeste. Sua área total é de 148.825, 602 km<sup>2</sup>, ou 9,37% da área do Nordeste e 1,7% da superfície do Brasil. Tem uma população estimada de 8.450.527 habitantes (2008), dividida em 184 municípios. Sua capital, Fortaleza, tem 2.473.614 habitantes. Apenas 7 outros municípios têm mais de 100.000 habitantes (Caucaia, Crato, Itapipoca, Juazeiro do Norte, Maracanaú, Maranguape e Sobral). Em 154 municípios habitam menos de 50.000 pessoas por município e em 108 destes a população é menor que 25.000 habitantes (CAMPOS, 2009).

A maior economia é representada pelo setor de serviços que corresponde a 70,91% da riqueza gerada no estado. O setor da Indústria gera outros 23,07% e a Agropecuária 6,02%. O Ceará tem uma agricultura de subsistência, mas por outro lado é um dos maiores produtores de castanha de caju do Brasil. O Ceará cresceu muito na produção de frutas para exportação, além disso, é hoje um importante exportador de rosas. Na área da mineração o fato mais relevante é que possui a maior reserva de urânio bruto do Brasil, que fica no município de Santa Quitéria.

Tem uma indústria diversificada, sendo o Distrito Industrial de Maracanaú (Região Metropolitana de Fortaleza) um importante complexo industrial, dinamizando a economia do Estado. Tem o turismo com um grande potencial de crescimento pelas belezas de suas praias, mas o turismo cultural, o ecoturismo, bem como o turismo rural podem ser bem mais explorados.

Do ponto de vista histórico, o Ceará apresenta alguns fatos muito relevantes, um deles diz respeito à abolição da escravatura, pois o Ceará a aboliu em 25 de março de 1884, quatro anos antes da assinatura da Lei Áurea pela Princesa Isabel, em 13 de maio de 1888. É importante enfatizar que no dia 1º de janeiro de 1883, a Vila do Acarape, atual Redenção, emancipou seus escravos 14 meses antes da província do Ceará. O povo redencionista guarda na memória o gesto heróico de ter libertado seus 116 escravos. Assim, Redenção é conhecida como Rosa da Liberdade. O Fato ocorreu na então Vila Acarape, onde os abolicionistas Liberato Barroso, Antônio Tibúrcio, Justiniano de Serpa, José do Patrocínio e João Cordeiro assistiram à alforria de 116 escravos, em frente à igreja matriz da localidade. A partir daquele ato, não haveria mais escravos ali e a vila ganhou o nome de Redenção, pioneira em dar fim à escravidão no país e por isto o abolicionista, José do Patrocínio, batizou o Ceará de “Terra da Luz”. Apelido este confundido por muitos, como sendo devido ao seu clima tropical e por ter os dias ensolarados quase o ano todo.

Outro fato histórico importante é que para alguns historiadores a descoberta do Brasil ocorreu no Ceará. Existem relatos de que os navegadores espanhóis Diego de Lepe e Vicente Pinzón desembarcaram nas costas cearenses, antes da viagem de Pedro Álvares Cabral ao Brasil. Pinzón chegou a um cabo identificado como o da Ponta Grossa, a que se acredita ser o Mucuripe e Lepe na barra do rio Ceará, em Fortaleza (ESPÍNOLA, 2001). Afirma-se que essas descobertas não puderam ser oficializadas devido ao Tratado de Tordesilhas de 1494.

Nas últimas duas décadas, o Ceará melhorou muitos os seus indicadores, um deles a mortalidade infantil (MI) que era muito alta e teve uma redução muito importante. Em 1985, morriam bem mais de 100 crianças para cada 1000 nascidas vivas antes de completar o primeiro ano de vida, mas em 2008 o estado registrou uma MI de 17,2/1000 nascidos vivos. Apenas no período de 1995 para 2002 a MI caiu de 80/1000 nascidos vivos para 25/1000, correspondendo a uma redução de 68% (CORREIA; SOUSA, 2002).

O índice de desenvolvimento humano (IDH) hoje é de 0,7. Tem, atualmente, 98% das crianças de 7 a 14 anos na escola. No entanto, a qualidade do ensino continua como um dos grandes desafios da educação.

## 4.2. A Seca

Apesar de todas as melhorias, o Ceará ainda enfrenta um de seus grandes desafios, a seca, um fenômeno natural que se registra a vários séculos, em uma periodicidade variável. Barão de Studart (1909) apresenta a relação das secas desde o ano de 1614 até 1907. Entretanto, considera os dados incompletos e acredita que existiram secas de menor gravidade, que não ficaram registradas. Considera esse fenômeno natural, o que mais agride e o que mais dificulta o desenvolvimento do Ceará. Assim opina:

*Fôra o Ceará uma região de chuvas regulares e bem distribuidas no Brasil nenhum Estado competiria com elle; corta-lhe, porem, o voo para incomparáveis destinos a secca que o persegue.*

Francis Reginald Hull, engenheiro inglês radicado no Ceará, escreveu um artigo sobre as secas no Ceará, em grande parte com base nos estudos dos doutores Tomás Pompeu e Barão de Studart, e o publicou no Almanaque do Ceará de 1942. Ele menciona que, do final do século XVI até 1934, ocorreram cinco grandes secas de dois ou mais anos; sete secas totais e onze secas parciais, com um total de 44 anos secos (GIRÃO, 1985).

No século XIX, a primeira grande seca foi a de 1824-1825, depois veio a seca de 1844-1845. A partir de então, imaginou-se que haveria um ciclo de secas a cada 20 anos. Assim, era esperada uma grande seca em 1865 essa seca não ocorreu, isso levou muitos a pensarem que estaríamos livres das secas, parece estranho, mas esse era o pensamento da época. O Ceará então experimentava um período de excelente desenvolvimento, pois além dos benefícios de invernos regulares, houve um grande aumento das exportações. Os principais importadores de algodão eram os Estados Unidos, cuja produção havia sido reduzida, e a Europa, onde a indústria têxtil ainda estava em expansão (PINHEIRO, 1986; COSTA, 2004). O impulso foi bem evidente a partir de 1861, quando teve início a Guerra Civil Americana (1861-1865), que foi desencadeada

por 11 estados do sul dos Estados Unidos contra o Governo da União apoiado pelos Estados do Norte. Os estados do sul queriam expandir a escravatura, pois necessitavam dos escravos para mão de obra na agricultura e pecuária, enquanto que os Estados do Norte, sendo mais desenvolvidos, eram contrários ao aumento do número de escravos. Essa era a posição do Governo Central, então sob a presidência de Abraham Lincoln. Essa Guerra teve seu ponto culminante na batalha de Gettysburg, no estado da Pensilvânia, que levou a um enorme número de baixas em um conflito de três dias (1-3 de julho, 1863). Este episódio levou à criação, naquele campo de batalha, do cemitério de Gettysburg. Foi lá que, no dia 19 de novembro de 1863, para referenciar os mortos, Lincoln se dirigiu à nação, com o que ficou como o mais famoso de seus discursos e o mais citado na história americana: o discurso de Gettysburg.

Com o fim da Guerra Civil nos Estados Unidos, houve a recuperação da produção algodoeira americana e, a partir 1870, as exportações de algodão para os Estados Unidos caíram, e caíram também para a Inglaterra e para a Alemanha, que passaram a estimular a cotonicultura em suas colônias (PINHEIRO, 1986). Mesmo assim, de 1870 a 1876, a situação foi favorecida pelas excelentes estações chuvosas, tendo, neste período, os índices de precipitação pluviométrica em Fortaleza variado de 1.440 a 2.290 mm (STUDART, 1909).

Aquele momento importante para o Ceará refletia-se sobre Fortaleza, que vivia um período muito próspero, organizando-se para se tornar uma cidade modelo. Para muitos historiadores, no século XIX, o período de 1845 a 1876 foi o de maior crescimento econômico do Ceará (COSTA, 2004).

Fortaleza era, então, uma cidade ainda pequena, mas muito organizada e com ruas largas. Para atender às aspirações desses novos tempos, foi atualizado o “código” da cidade (um conjunto de regras de como deveriam se comportar seus moradores etc) e solicitado ao engenheiro Adolfo Herbster a elaboração de uma nova planta para Fortaleza, objetivando determinar o padrão das ruas e como a cidade deveria crescer. A planta da cidade foi concluída em 1875 (Figura 4.4), assim a cidade se preparava para crescer ordenadamente, pois nesta época tinha uma população de 23.500 habitantes (PINHEIRO, 1986) e o Ceará, uma população de 721.686 habitantes (STUDART, 1909).



**Figura 4.4:** Planta da cidade de Fortaleza elaborada por Adolfo Herbster em 1875.

### **4.3. A Grande Seca de 1877 -1879**

A seca é um fenômeno natural, que tem atormentado a vida de milhões de pessoas, ao longo dos séculos. Persiste como uma importante causa de doença e de sofrimento humano, em muitas regiões do globo. Seus maiores efeitos freqüentemente ocorrem em áreas em desenvolvimento, com sociedades predominantemente agrárias e com poucos recursos naturais.

Dependendo da região, a seca pode causar sérios problemas para o homem, através da fome e em consequência da desnutrição, além da morte de animais, alteração da vida selvagem e aceleração do desmatamento. A seca freqüentemente estimula a migração e o deslocamento de grande número de pessoas. Estes eventos são bem conhecidos na história do nordeste e em especial do Ceará.

Em 1877, teve início a grande seca que duraria três anos, de 1877 a 1879. Foi indiscutivelmente a mais grave de todas as secas até hoje ocorridas no Ceará ou em qualquer outro estado brasileiro. Nesse período, ocorreram secas em outros estados do nordeste (GREENFIELD, 1992), mas em nada se compararam ao que houve no Ceará. Com a seca ocorreram grandes migrações de flagelados para as cidades serranas e do litoral, principalmente para Fortaleza. As estradas que ligavam a capital ao interior do Ceará eram ocupadas por levas de retirantes famintos. A pé, percorriam distâncias inacreditáveis, na esperança de obter acolhida em Fortaleza. Chegavam à cidade, portanto, em estado crítico de saúde, debilitados pela caminhada e pela desnutrição, demandando dos poderes públicos, uma atuação organizada e efetiva para que o caos não se estabelecesse definitivamente. Em um ano (1878) mais de 100 mil desses “invasores” esfarrapados ocuparam as praças, as ruas, as calçadas e o passeio público de uma cidade que procurava adaptar-se aos padrões civilizados dos grandes centros e que não contava com mais do que 27 mil habitantes. Notícias diárias de cenas impactantes aterrorizavam os provincianos cidadãos da capital: roubos, prostituição, suicídios, assassinatos, antropofagia.

A reação das autoridades e da população urbana era de perplexidade! Sem planejamento, os dirigentes procuravam manter os retirantes fora da cidade, seja em obras públicas como na construção da estrada de ferro de Baturité, ou incentivando-os a migrarem para a Amazônia, onde havia grande necessidade de mão de obra nos seringais. Os jornais denunciavam o ócio e a preguiça dos retirantes, que vagavam sem destino pelas ruas da capital, mendigando e furtando alimentos. O aumento da criminalidade e da prostituição também era tema frequente nessas matérias sensacionalistas, que cobravam das autoridades providências com maior rigor na punição aos recalcitrantes (NEVES, 2002).

Em todo o estado do Ceará, em 1878, somavam-se 480.000 indigentes a serem socorridos (COSTA, 2004). Fortaleza vivia um estado de calamidade, pois em novembro de 1878 encontravam-se abarracados nos subúrbios da capital 27.518 famílias, totalizando 114.404 pessoas. Sua população havia aumentado mais de 5 vezes, em pouco mais de um ano, e com um grande agravante, 85% dessas pessoas eram flagelados, indigentes, famintos; pessoas vivendo em condições extremamente precárias, condições sub humanas.

#### 4.4. A Epidemia de Varíola

A varíola, a mais terrível de todas as doenças infecciosas, causou milhões de mortes, ao longo dos séculos, e foi responsável pela eliminação de sociedades inteiras, como por exemplo, os Chiefsdoms Mississippians na América do Norte, entre os anos de 1491 a 1600 (HOPKINS, 2002; DIAMOND, 2005). Causava a morte de 25% ou mais das pessoas que se infectavam e a maioria dos que sobreviviam ficavam com sequelas graves. O último registro de transmissão natural de varíola no mundo ocorreu na Somália, em 1977 e o de transmissão em laboratório em 1978, que ocorreu na Universidade de Birmingham, na Inglaterra (ANÔNIMO, 1978).

A doença foi declarada erradicada pela OMS em 1979 e em 1980 a vacinação foi descontinuada em todos os países, exceto para indivíduos que trabalham em laboratórios com *orthopoxvirus* e em alguns serviços militares. Existem dois laboratórios, um nos EUA e outro na Rússia, autorizados pela Assembleia Mundial da Saúde que ainda mantém o vírus, entretanto existe a preocupação que algum estoque do vírus possa estar em mãos de terroristas que venham a usá-lo como arma biológica (HOPKINS, 2002; WHO, 2005).

As primeiras evidências da existência da varíola datam de antes do nascimento de Cristo, tendo sido detectada em múmias da Décima Oitava Dinastia Egípcia (1580-1350 AC) e na mais conhecida a de Ramsés V (1157 BC), que se acredita ter sido vítima da varíola (Figura 4.5). Descrições da doença somente aparecem após o século IV (DIXON, 1962; HOPKINS, 2002). Inicialmente se acreditava que existia apenas um vírus causador da varíola; o *Varíola major*, no entanto no final dos anos 50 se confirmou a existência do *Varíola minor* - cujos quadros clínicos eram bem menos graves e relatados desde 1910, chamado de alastrim; em 1963 se demonstrou a existência do *Varíola intermedius* (HOPKINS, 2002), a diferença básica é que enquanto o *Varíola major* matava mais de 25% de suas vítimas o *Varíola intermedius* o fazia em 12% e o *Varíola minor* em apenas 1%. A vacina protege igualmente contra todas essas três espécies de vírus da varíola, que pertencem ao gênero *Orthopoxvirus*. Até a erradicação da varíola a maioria dos casos era devida ao vírus *Varíola major*.



**Figura 4.5:** Fotografia de Ransés V (1157 BC) apresentando lesões típicas de varíola modificadas pelo processo de mumificação (DIXON, 1962).

A varíola tem um período de incubação de cerca de 12 dias (7-17 dias). Um período inicial (prodrômico) de 2 a 5 dias de febre alta, mal estar geral, prostração, dor de cabeça, dores nas costas, que é seguido pela erupção cutânea. Muitos indivíduos morriam na fase inicial da doença e todos os órgãos internos podiam ser atingidos. Algumas fotos ilustram a gravidade do quadro clínico (Figura 4.6 A-F).

A varíola foi introduzida no Brasil após o descobrimento. A primeira epidemia registrada no país ocorreu na Bahia, iniciando por Salvador, nos anos 1562 – 1565. A infecção foi trazida por um navio que chegara de Portugal e não da África, atingiu missões Jesuítas que se iniciavam e em um período de 3 a 4 meses morreram mais de 30.000 índios. A partir do século XVI a varíola passou a ser introduzida no Brasil vinda da África com a importação de escravos, inicialmente de Angola, depois de Togo, Benin, Nigéria e já no século XVIII de Moçambique. A vinda de escravos da África era principalmente em virtude das secas, da fome e das epidemias de varíola naquele continente (ALDEN; MILLER, 1987).



Há indícios de epidemias de varíola no Ceará, mas não há informações mais detalhadas. Studart em suas publicações (STUDART, 1896; STUDART, 1909) apenas menciona epidemias de varíola no século XIX, tendo a primeira ocorrido em Aracati em abril de 1804 e várias outras foram registradas, mas restritas a um ou a poucos municípios, tendo a de 1878-1879 sido a única que atingiu todo o estado. Rodolpho Theophilo em seu livro varíola e vacinação (THEOPHILO, 1904) menciona:

*“Das epidemias de bexiga que reinaram em 1825 e 1845 nada sabemos, por miúdo, porque nada ficou escrito; mas da terível peste de 1878, posso falar como testemunha de vista”.*

Essas são as informações obtidas sobre a existência de varíola no Ceará, não havendo referência a varíola antes do século XIX, por mais estranho que possa parecer, pois séculos antes ocorreram epidemias na Bahia, no Rio de Janeiro, em Pernambuco, no Maranhão e em outros estados (ALDEN; MILLER, 1987; HOPKINS, 2002). O trabalho de Alden e Miller (1987) estuda o período que vai de 1560 a 1831 e em nenhum momento o Ceará é mencionado; por outro lado o estudo de Hopkins (2002), com certeza o mais detalhado já publicado, estuda a doença desde a sua origem até a sua erradicação e apesar de apresentar um grande número de informações sobre a varíola no Brasil, as únicas informações sobre o Ceará são da epidemia de 1878.

Em setembro de 1878 a varíola entrou no Ceará através da cidade de Aracati, logo chegou à Fortaleza e espalhou-se por todo o Estado (THEOPHILO, 1904; STUDART, 1909), atingindo principalmente às aglomerações de indigentes. Em Fortaleza, a varíola encontrou um terreno fértil para sua disseminação, pois 95% da população não era imune à virose, porque não havia recebido a vacina. Havia ainda um agravante, dos que haviam recebido a vacina, muitos não ficaram protegidos, pois muitos lotes da vacina vindos do Rio de Janeiro, por alguma razão, não ofereciam proteção, era de baixa qualidade imunogênica (STUDART, 1909).

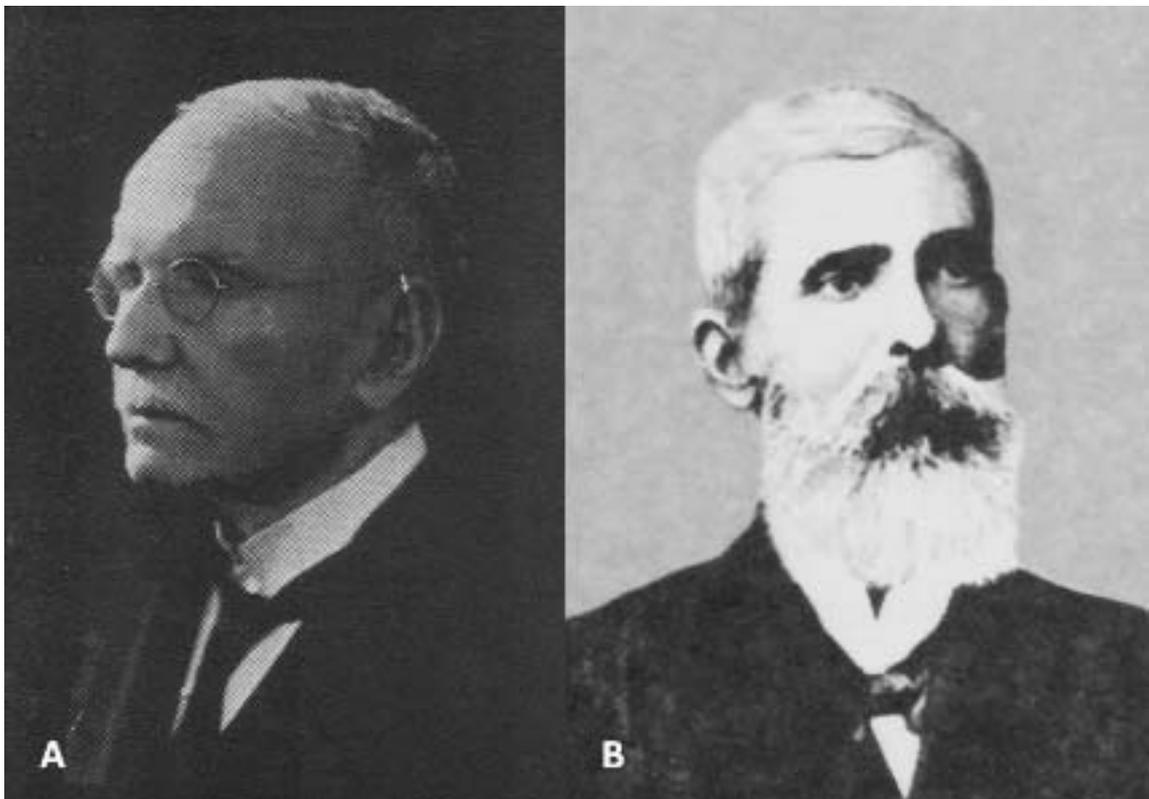
A seca associada a todos esses grandes aglomerados de pessoas não vacinadas, vivendo em completa falta de higiene facilitou muito a disseminação da varíola. Rodolpho Theophilo (1904) assim descreve:

*“Propagou-se como um incêndio ateado na base de uma meda de palhas seccas e alimentado por um fole”.*

Criou-se uma situação difícil de descrever e quando contada, fica difícil de acreditar. Guilherme Studart (Figura 4.7A), médico formado na Faculdade de Medicina da Bahia no ano do início da grande seca (1877), viveu todo o drama da seca e da epidemia, trabalhando com os doentes. Descreve o que viu e o que viveu:

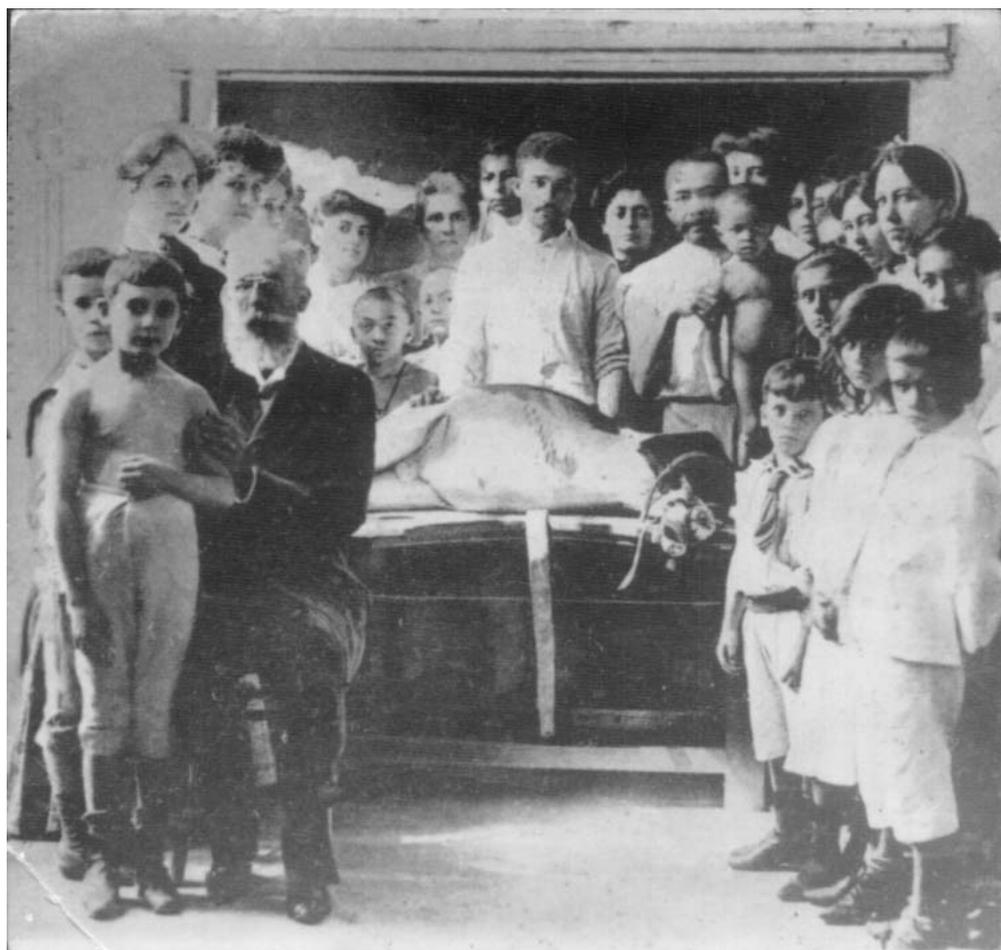
*Entrou o anno de 1878 e com elle entraram a crescer ao infinito as angustias do infeliz povo cearense. Morria-se de fome, puramente de fome nas ruas das cidades, pelas estradas: “Depois de alimentar-se de raizes silvestres (especialmente da mucunà), de algumas espécies de cactus (chique-chique, mandacaru) e bromelias (coroatá, macambira), do palmito da carnauba e de outras palmeiras, das amendoas e entrecasca dos cocos, o faminto passara a comer as carnes mais repugnantes, como a dos cães, a dos abutres e corvos, e a dos reptis. Si bem que raros deram-se os casos de antropophagia; e por cumulo de horror, ainda houve não sei se diga um perverso, si um infeliz que procurou no município de Larvas vender, ou trocar por farinha, um resto de carne humana de que se alimentava. Alguns cadaveres foram encontrados que conservavam nos membros semi-devorados os signaes do extremo desespero das vítimas da fome” (Relatorio do Presidente José Julio). Dizer o que foram esses 12 longos e terribilissimos mezes doe fundo e repugna á penna mais indifferente. Eu fui testemunha de mil quadros de dôr e angustias sobrehumanas de uma população inteira a braços com o maior flagello que registra a historia moderna, e ainda hoje, tantos annos ja passados, se me confrange a alma ao recordal-os, e toquei tanto mais de perto essas dores e soffrimentos pois que fui o medico dos retirantes que affluiram para Maranguape, coube-me a pesada e triste commissão de prestar soccorros medicos aos abarracamentos de Tijubana e do Alto da Pimenta, o celebre abarracamento do Alto da Pimenta, e de ser posteriormente o Fiscal por parte do governo no Hospital de Misericordia. Enviado para o Alto da Pimenta, encontrei nelle 20.470 retirados, dos quais 5.681 atacados de variola ou soffrendo de suas consequencias! E eu era o unico medico para toda esse multidão! Quando em Maranguape, tive ocasião de verificar além das molestias communs á quadra diversos casos de hemeralopia, tão impressionadores daquella pobre gente, mormente das creanças. ... Em Setembro a mortalidade pela variola era de 62 pessoas e em Outubro já attingia a 592. Mas o que são essas cifras ante os 9.844 mortos em Novembro e os 14.491 em Dezembro? Parece phantastico tudo isso, todavia foi uma realidade, tremenda realidade. No dia 8 de Dezembro, lembro-me bem da terrível data, falleceram 1008 pessoas de variola em Fortaleza:*

*falleceram, digo mal, chegaram ao Cemiterio da Lagoa Funda 1008 cadaveres, alguns ficando por enterrar pelo canção dos coveiros! E o numero dos mortos devia ter sido muito maior porque em torno da cidade, pelos mattos e nos vallados inhumavam-se cadaveres ou se os deixava apodrecer insepultos! Pode-se afirmar sem medo de erro que foi de 500 a média dos óbitos por dia em Fortaleza no mez de Dezembro. ... Foi assim a secca de 1877, 1878 e 1879, longa e pavorosa caminhada de um povo heroico atravez dos mais crueis soffrimentos, victima da inclemencia da natureza, victima da propria imprevidencia, victima das desorientações e erros dos administradores, victima das depredações e ganancia de desalmados ás dezenas ...*



**Figura 4.7:** A - Guilherme Studart (1856 –1938); B - Rodolpho Theophilo (1853-1932).

Rodolpho Theophilo (Figura 4.7B), farmacêutico extremamente qualificado e benemérito, tinha uma preocupação especial com a situação da varíola. Sabia que a vacina vinda do Rio de Janeiro não oferecia proteção, então fundou, com o próprio dinheiro, um laboratório para produção da vacina, que ele chamou de Instituto Vacinogênico do Ceará (Figura 4.8).



**Figura 4.8:** Instituto Vacinogênico do Ceará, onde Rodolpho Theophilo produzia a vacina contra a varíola.

Ele próprio, em um período de quatro anos, vacinou milhares de pessoas (Figura 4.9) e criou uma rede de voluntários no Estado, para os quais ele enviava a vacina, acompanhada de uma bula com as instruções de como conservá-la e aplicá-la. Relembra assim o dia fatídico (THEOPHOLO, 1904):

*O calor excessivo de 33 graus a sombra, nesse fatal Dezembro, aumentou a intensidade da epidemia. O atordoamento era geral. A 10 do mez o cemiterio da Lagôa-Funda recebia mil e quatro cadaveres!! Esse assombroso obituario, de um dia, encheu de panico a quantos d'elle tiveram noticia. ... Nesse dia, precisamente quando havia a enterrar o maior numero de mortos que o cemiterio recebera, 1004, faltaram ao serviço doze coveiros. ... Embora o terreno de areia, e portanto de fácil perfuração, embora a diaria augmentada e a ração de aguardente dobrada com o fim de animar os enterradores, ficaram, as 7 horas da noite quando os coveiros largaram por não mais poderem de cançados, duzentos e trinta cadaveres insepultos! Quando pela manhã voltaram os coveiros a continuar a sua labuta, encontraram cães e urubus cevando-se na carniça humana!*



**Figura 4.9:** Rodolpho Theophilo no Morro do Moinho em 1901.

O Senador João Cordeiro foi também um testemunho eloquente dessa agrura. Aqui, em destaque alguns, trechos de uma carta sua para o insigne Rodolpho Theophilo, que nos diz como foram aqueles trágicos dias:

*“Não é facil imaginar-se os horrores resultantes dessa epidemia que tomou proporções aterradoras. No começo de dezembro J.C.(refere-se e a si mesmo) tinha sob a sua direção cerca de 1.000 homens que se mandava embriagar com aguardente a fim de ocuparem-se no transporte e enterramento dos varíolos”.*

Em outra carta, pinta um quadro mais tétrico:

*“Não gosto de coisas tristes, mas, não há jeito senão lembrar-lhe o dia 8 deste mês (dezembro) de 1878. Nesse dia de lúgrubas recordações para nós, que fomos testemunhas oculares foram recebidos no cimetério do Lazareto 1.012 cadáveres, vítimas da horrenda varíola que devastou o Ceará. Você fala sempre em 1.004; mas, eu tenho nos meus cadernos de notas o número de 1.012, que foram ali recebidos até 7 da noite. À 1 hora deixei o cimetério, suspendendo o serviço para o dia seguinte, faltando sepultar mais de 200 cadáveres. Eu tinha muita febre, que em casa verifiquei ser de 40°. Durante o tempo que durou a peste foram atacadas 67.000 e tantas pessoas nos diversos abarracamentos, falecendo destas, 31.000 e tantas, que foram sepultadas naquele cimetério. Não sei quantas foram sepultadas no cemitério da cidade (o São João Batista); só sei que até D. Marieta Gabaglia, esposa do Dr. José Júlio, Presidente da Província foi vítima da varíola hemorrágica” (LEAL, 1979)*

Rodolpho Theophilo, Barão de Studart e João Cordeiro discordavam dos números, na casa de um dígito, mas todos concordam em um ponto, o número de óbitos foi muito superior a 1.004, 1.008 ou 1.012, como relata Rodolpho Theophilo (1904):

*Não foi uma só morada em que foi encontrada uma família inteira victimada pela bexiga sem ter tido assistencia ou qualquer socorro, e cujos cadaveres por seu adeantado estado de putrefação, não podendo ser removidos, foram queimados in situs.*

Durante os três anos da grande seca, morreram no Ceará mais de 150.000 pessoas, tendo apenas o ano de 1878 contabilizado 118.927 óbitos (PINHEIRO, 1986). Em Fortaleza foram 67.267 mortos, desses 57.780 apenas em 1878, tendo o mês de dezembro registrado 15.435

mortes, uma média de mais de 500 obitos por dia (STUDART, 1909) (Figura 4.10A), número quase igual ao obituário dos anos 1870, 1871 e 1872, quando morreram em média 653 pessoas por ano em Fortaleza. Essa calamidade foi notícia no New York Herald, no Medical Times and Gazette de Londres (STUDART, 1909; COSTA, 2004) e no New York Times em 17 de novembro de 1877 e em 24 de fevereiro de 1879 (JACKSON, 1879), neste sob o título: Pestilência e Fome no Brasil (Figura 4.10B).



#### PESTILENCE AND FAMINE IN BRAZIL

From the New-Orleans Picayune, Feb. 20.

Mr. W. H. Jackson, a gentleman who has recently returned to this city from Brazil, informs us that the accounts of the ravages of famine and pestilence in that country are greatly exaggerated. He states that in the Province of Ceara it has not rained during the last three and a half years, and that the consequence is that all vegetation and everything else dried up in the interior, and the natives had to resort to the capital for food during the months of May and June last. When they arrived at Ceara to the number of 100,000, they lived in the streets for many days, and died of starvation at the rate of 2,000 persons per month. A month elapsed before the Brazilian Government came to their rescue and supplied them with food, which consisted of jerked beef and farina. This stopped to a great extent the number of deaths. In regard to those afflicted by the small-pox, the disease first came to the notice of the public on the 1st of November, when they were dying at the rate of 50 persons a day. The deaths gradually increased until the 1st of December, when they numbered 1,000 per day. During the month of November 8,844 died. They were buried at Lagoa Funda, 12 corpses being placed in a grave without using any coffins. From the 1st of November to the 6th of December 13,866 people died. It is believed that from the famine and drought 150,000 persons died in the year 1878. It is reported that many of the people coming from the interior ate their own children. Ceara had 250,000 inhabitants, and almost every person there contracted the small-pox.

The New York Times

Copyright © The New York Times  
Originally published February 24, 1879

**Figura 4.10:** A - Um dos muitos esqueletos encontrados nas escavações do SANEAR em que se acredita pertencia a uma das vítimas da epidemia de varíola de 1878 em Fortaleza (Foto cortesia do Jornal O Povo); B - Artigo do New York Times sobre a Grande Seca e a epidemia de varíola.

## **4.5. A Migração para a Região Amazônica e a Exploração da Borracha**

### **4.5.1. A migração**

Enquanto o Ceará vivia um estado de calamidade, com a economia em plena decadência, na região Amazônica, havia uma grande demanda para uma maior produção de borracha para exportação para os países industrializados. No mesmo período, havia também uma necessidade de força de trabalho no sudeste para a indústria cafeeira paulista. Toda essa situação levou a que em 1878 milhares de cearenses migrassem para a região Amazônica e para São Paulo. Foram 54.875 pessoas que migraram naquele ano. Esse número representava mais de 6% da população do Ceará. Para se ter uma clareza do sofrimento pelo qual passou o povo cearense, basta somar os números e ver que entre mortos e migrados, apenas no ano de 1878, foram mais de 200.000 pessoas, isto é, aproximadamente 25% de toda a população do Ceará (PINHEIRO, 1986). Essa migração continuou nos anos seguintes. Foram dezenas e dezenas de milhares que migraram para a região Amazônica para trabalhar nos seringais. É importante enfatizar que a migração para a região Amazônica se iniciou em 1878 e se manteve de modo contínuo e intenso até as primeiras décadas do século XX.

### **4.5.2. A Exploração da Borracha**

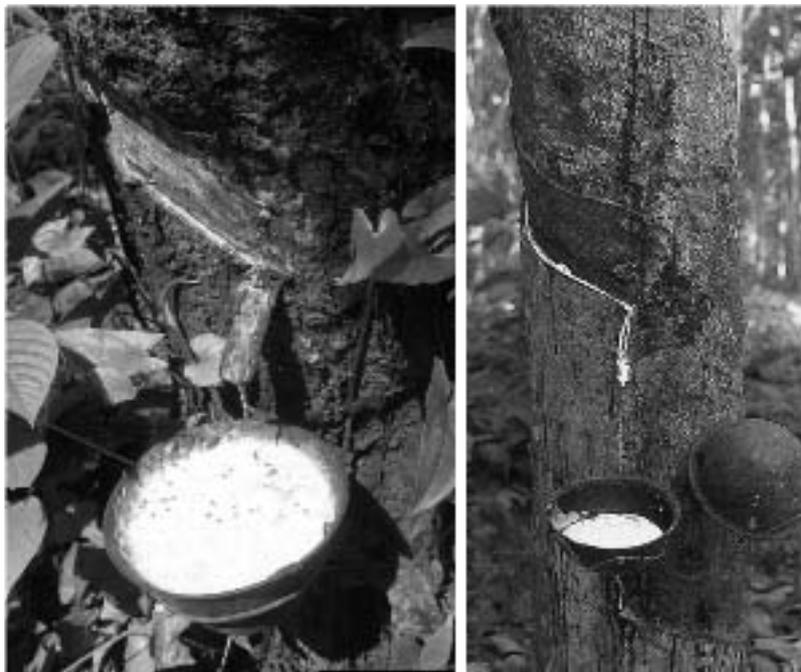
A produção de borracha, a partir do latex extraído das seringueiras (*Hevea brasiliensis*), passou a ter importância no final do século XVIII, quando Portugal enviava para Belém as botas dos soldados do exército português para torná-las à prova d'água com o uso da borracha. Mas a borracha como era produzida, ficava dura como pedra no frio e que se liquefazia com o calor (AITCHISON, 2007).

Em 1839, Charles Goodyear (1800-1860) desenvolveu o processo de vulcanização e então nasceu a borracha versátil que conhecemos hoje (AITCHISON, 2007). Foi a partir de 1850 que a produção de borracha fez a economia do Amazonas crescer vertiginosamente. Para Weinstein (1983), esse crescimento se manteve até 1920, para outros, a explosão da economia da borracha no Brasil foi de 1860 a 1910 (BARHAM; COOMES, 1996; SANTOS; MOTHÉ, 2007). Por razões que não estão bem claras, a partir do início do século XX, a Inglaterra e os Estados Unidos da América estimularam a plantação de seringueiras levadas do Brasil para a Ásia (Ceilão e Malásia), onde a produção de borracha tornou-se mais profissional e economicamente sustentável (WEINSTEIN, 1983; BARHAM; COOMES, 1996; BARHAM; COOMES, 1997; AITCHISON, 2007; SANTOS; MOTHÉ, 2007). Nas primeiras décadas do século XX, a economia da borracha na Amazônia entrou em decadência, vindo a se revigorar com o início da segunda guerra mundial pela necessidade da borracha como matéria prima. Nos dias atuais é quase inexistente (SANTOS; MOTHÉ, 2007).

As seringueiras eram conhecidas pelos astecas e pelos maias como as plantas que sangram e a extração do látex era o processo de sangramento (STONE, 2002). Os maias também se referiam a essas árvores, como as plantas que choram (AITCHISON, 2007). Eram as preciosas lágrimas brancas (Figura 4.11). Essas duas expressões significam exatamente o que ocorreu; o sangue dos seringueiros e as lágrimas dos seringueiros e de suas famílias. Foram milhares e milhares de nordestinos que morreram trabalhando nos seringais, dentre eles milhares de cearenses. Trabalhavam como animais, com um retorno muito pequeno (AITCHISON, 2007). Carlos Chagas (1913) relata que o número de pessoas que morriam de malária, na Amazônia, era impressionante. Em uma passagem Carlos Chagas assim descreve:

*O índice endêmico pela malária é elevadíssimo, podendo-se afirmar, sem exagero, que excetuando alguns indivíduos dos residentes em centros populosos, a totalidade da população do interior acha-se infetada pelo plasmódio. Observações fizemos, neste sentido, de levar ao desalento. Em S. Felipe, pequena cidade do rio Juruá, cuja população, aproximada, poderia ser avaliada em 850 ou 900 almas, colhemos dados oficiais, que nos referiram uma letalidade superior a 400 pessoas no primeiro semestre de 1911! Quer dizer, metade dos habitantes de uma pequena cidade vitimada em seis meses por uma moléstia evitável e de processos curativos bem estabelecidos. E quando aí chegamos, nessa pequena*

*necrópole, ainda foi dado apreciar os efeitos da intensa e mortífera epidemia. Quase todos os habitantes de S. Felipe achavam-se infetados, apresentando os sinais clínicos da moléstia e, especialmente, esses volumosos baços, que tomam todo o abdome, característicos da malária mal curada. Nas crianças, em muitas dezenas que nos vieram a exame, mais notáveis eram as conseqüências da moléstia, expressando-se na condição caquética de quase todas, na decadência profunda de pequenos organismos quase inaptos pra a vida e ainda menos para o desenvolvimento físico, combalidos pela permanência demorada, e, sem dúvida, definitiva da infecção.*



**Figura 4.11:** Seringueiras durante a extração do látex

#### **4.6. A Leishmaniose Cutânea na Região Amazônica**

Não se sabe, ao certo, quando a leishmaniose cutânea chegou à região amazônica brasileira, mas as evidências disponíveis levam a crer que foi no início do século XIX. Nessa época, a leishmaniose cutânea já era endêmica em algumas áreas da Amazônia. Eduardo Rabello (1925) relata que a única indicação certa da existência da leishmaniose no Brasil foi por ele encontrada em uma citação do livro do ilustre médico Júlio César Tello de 1909: “ Antiguedad de

la syphilis en el Peru”. Rabello acha curioso que Tello, fazendo um estudo bem documentado sobre as origens da lues no Peru, descrevesse a leishmaniose naquele País. A citação a que Rabello se refere e também mencionada por Altamirano-Enciso e col (2003) é retirada do escrito “Pastoral Religioso-Político Geographico”, onde é relatada a viagem de um missionário, que percorreu, através do rio Solimões-Amazonas, uma extensão indo da aldeia de Tabatinga, no limite entre o Peru e o Brasil, até o estado do Pará, no Brasil. Infelizmente não se pode determinar a data da viagem, mas sabe-se que a edição citada por Tello é de 1827, parece que, de acordo com a maneira de escrever e de tratar o assunto, deveria ter sido escrito em data bem anterior. Como se observará, as palavras do missionário são muito claras e tornam evidente a presença da leishmaniose naquela região do Brasil, faltando apenas a confirmação da data. Diz ele:

*... de los mosquitos y otras muchas especies de moscardones y de sus picaduras o mordeduras de estos, salen las llagas asquerosas y muchas de una consecuencia fatal. Es común en todas estas tierras a la par de su fertilidad y húmedades: la lepra y el quedar-se sin narices; si no se vive con precaución ....los mosquitos y demás insectos, son (si no se tiene cuidado) un poderoso fomento de llagas profundas y fétidas en piernas y brazos, hedor de boca e gallico etc.*

Nos trechos acima nada falta para classificar as lesões descritas como leishmaniose; úlceras em pernas e braços devidas à picada de mosquitos, e dando como consequências lesões destrutivas do nariz e da boca (RABELLO, 1925; ALTAMIRANO-ENCISO *et al.*, 2003).

Considerando que, no início do século XIX, a leishmaniose era endêmica em áreas da Amazônia brasileira, resta saber, de onde teria vindo? O Peru e a Bolívia são apontados como os países de onde se originou a leishmaniose cutânea no Brasil (RABELLO, 1925, ALTAMIRANO-ENCISO *et al.*, 2003). Com relação ao Peru, existem realmente muitas evidências da existência da leishmaniose na era Inca e pré Inca, isto é, bem antes da chegada dos espanhóis, onde era conhecida por “uta” e “espundia” (GADE, 1979; Le MOINE; RAYMOND, 1987). O termo uta é ainda usado como sinônimo para o vetor e para leishmaniose cutânea em certas áreas montanhosas do Peru.

Tello (1908), em seu trabalho em que tenta provar a existência secular da sífilis no Peru, se baseia, entre outros argumentos, nos relatórios de cronistas dizendo:

*“Podemos assegurar que casi no hay viajero que haya internado a la región de los bosques que al hablar de las enfermedades no nos hable de llagas causadas por la picadura de mosquitos que producen mutilaciones en el rostro”.*

Outro aspecto importante é a análise das coleções de cerâmicas em que os Incas costumavam representar seus costumes e doenças. Algumas dessas peças de cerâmicas, denominados huacos, apresentam mutilações faciais compatíveis com leishmaniose de mucosa ou espundia, como era chamada. Aristides Herrer (1956) apresenta comparações entre fotos de huacos (Figuras 4.12) e de pacientes com leishmaniose. Contra a possibilidade de serem representações de lesões sífilíticas, há o argumento de que na sífilis, além das cartilagens do nariz há também destruição da estrutura óssea, enquanto que na leishmaniose, a lesão se limita apenas às partes moles do nariz (RABELLO, 1925).



**Figura 4.12:** Peças de cerâmicas (Huacos) da cultura Inca representando mutilações que acredita-se ser de Leishmaniose de mucosa (ARISTIDES HERRER, 1956).

Considerando que a leishmaniose existia no Peru na época dos Incas, portanto, há várias centenas de anos antes de ser descrita no Brasil. Pergunta-se então porque não teria chegado ao Brasil bem antes do início do século XIX? A resposta provável é porque os Incas não exploraram a floresta amazônica brasileira, assim sem essa relação não houve transmissão da leishmaniose. E porque não exploraram? Le Moine e Raymond (1987), após fazerem uma revisão minuciosa das evidências, chegam à conclusão de que a razão dos Incas não terem explorado a Amazônia brasileira foi por razões de ordem política e econômica, bem como por terem se adaptado às áreas mais verticalizadas e não foi por medo da leishmaniose ou de outras doenças como sugeriu Gade (1979), até mesmo porque já existia leishmaniose no Peru.

Herer e Christensen (1975) apresentam evidências de que a leishmaniose e a bartonelose, doenças transmitidas por flebotomíneos, eram endêmicas no Peru, já no do século XVI. Apresentam o relato de Cosme Bueno discutido em *El conocimiento de los Tiempos*, escrito em 1764 à cerca da transmissão natural de ambas as doenças, assim segue:

*Os vales estreitos são muito inóspitos onde dois tipos de doenças são notadas; estas doenças também estão presentes em outras províncias frias. Uma é verruga [doença de Carrion] que acontece de ser problemática e perigosa se não for acompanhada de erupção cutânea. A outra resulta em úlceras corrosivas, localizada na face, é muito difícil de curar e causa a morte de algumas pessoas. É dito que ambas doenças se originam da picada de um pequeno inseto chamado uta [flebotomo].*

Uma peculiaridade epidemiológica da uta e a doença de Carrion é a sua persistência nas mesmas áreas por séculos. Estas doenças permanecem endêmicas até hoje nas regiões onde a doença de Carrion foi descrita por Vadillo em 1630 e ambas foram relatadas por Bueno em 1764 (HERER; CHRISTENSEN, 1975).

Cosme Bueno nasceu na Espanha e chegou ao Peru em 1730 com a idade de 19 anos. Ele estudou em Lima, onde tornou-se reconhecido como médico muito qualificado, matemático e geógrafo. Ele viajou extensivamente em todo o território peruano e em outros países da América do Sul. Muito das informações publicadas em *El conocimiento de Los tiempos* foram obtidas pelo próprio Cosme Bueno. Seu relato precede outros relatos antigos, de pelo menos um século e meio.

Outro questionamento seria: se doença existia há tanto tempo no Peru, porque somente no século XIX chegou ao Brasil? É possível que as dificuldades de tráfego entre os povoados primitivos, associado ao desinteresse econômico, tenham sido responsáveis por estas doenças ficarem restrita ao Peru por tanto tempo (RABELLO 1925; GADE, 1979; Le MOINE; RAYMOND, 1987).

#### **4.7. A Emergência da Leishmaniose Cutânea no Estado do Ceará**

##### **4.7.1. Os primeiros registros da existência da Leishmaniose no Ceará**

A primeira referência, ao que acreditamos seja leishmaniose, é feita pelo médico Barão de Studart, em 1909, que, de modo muito breve, assim assinala:

*Baturité e Acarape – suas ulceras boubaticas, tão graves ás vezes que reclamam a amputação, transmissíveis pelo mosquito e pela mosca, nimiamente contagiosas, que não são as boubas syphiliticas, ora ulcera atoucinhada lardacea desde o começo, ora precedida do cravo ou verruga que se transforma depois na ulcera (STUDART 1909).*

Esta é a primeira descrição do que acreditamos tratar-se de leishmaniose cutânea. Nenhuma referência anterior a esta data nos foi possível encontrar, apesar de uma pesquisa exaustiva. Posteriormente Gaspar Vianna (1912), quando da descoberta do antimônio trivalente para o tratamento da leishmaniose cutânea, menciona entre seus pacientes, indivíduo procedente do Ceará. Referência também é feita por d’Utra e Silva (1915) em seu clássico trabalho sobre o tratamento. Nesses dois trabalhos nenhum detalhe é fornecido. Imaginamos apenas que deveriam ser casos graves e de longa duração, provavelmente leishmaniose de mucosa, para fazer as pessoas se deslocarem para o Rio de Janeiro, a procura de tratamento.

Numa pesquisa de todos os documentos relacionados aos relatórios de governo no período de 1830 a 1930, nos arquivos da Biblioteca Pública do Ceará, a primeira vez em que há referência, ao que acreditamos seja leishmaniose cutânea, ocorre na Mensagem apresentada à Assembléia Legislativa do Ceará, em 1º de julho de 1917, pelo Dr. João Thomé de Saboya e Silva, Presidente do Estado, no capítulo Saúde Pública, p.27-29:

*... A varíola se acha felizmente extinta, tendo a inspetoria desenvolvido a máxima atividade no serviço de revacinação, cujos benefícios infelizmente não são bem compreendidos pela maioria da população. Registrando este fato, é de dever mais uma vez lembrar que foi o abnegado cidadão farmacêutico Rodolpho Theophilo o mais esforçado lutador na campanha contra a varíola, tendo dedicado a esse desiderato, desde muitos anos, toda a sua atividade e proficiência e vendo afinal coroados de êxito os esforços que por tanto tempo dependera. ... No interior do Estado, principalmente na serra de Baturité e suas vizinhanças se registra o aparecimento de úlceras e boubas, que estão constituindo um flagelo para aquelas populações.*

Tudo leva a crer que o Presidente João Thomé de Saboya e Silva ali se refere a um surto epidêmico de leishmaniose cutânea. No ano seguinte, outra referência é feita à doença, e neste relatório a palavra leishmaniose é utilizada pela primeira vez, em uma mensagem de Governo. Ocorre na Mensagem apresentada à Assembléia Legislativa do Ceará em 1º de julho de 1918, pelo Dr. João Thomé de Saboya e Silva, Presidente do Estado, no que se refere a socorros públicos, p.48-49 (Arquivo, Biblioteca Pública do Ceará):

*Como sabeis, não se limita ao ano em que assola, a tremenda calamidade da seca; os seus efeitos repercutem por vários anos, principalmente quando o flagelo assume as proporções do de 1915, cuja memória perdurara para sempre no espírito dos que tiveram a infelicidade de assistí-lo. Despratriados pela necessidade, longe do Ceará se encontram ainda numerosos patrícios que não puderam, por falta de recursos, reintegrar o lar em que viviam. ... Quero me referir especialmente ao impaludismo que, posso dizê-lo, ataca atualmente a mais de um terço da população do Ceará, ora manifestando na forma clássica de seu quadro clínico, ora encoberto em modalidades diversas da mesma feição mórbida; as úlceras de diversas espécies, que atacam especialmente a*

*classe dos trabalhadores do campo, e entre as quais avultam as boubas, as chamadas "feridas bravas", e a leishmaniose. Para debelar esses males tenho comissionado diversos facultativos, e fornecido os necessários medicamentos.*

#### **4.8. A Chegada e a Origem da Leishmaniose Cutânea no Ceará**

A maioria dos emigrantes foram para o norte, um percentual menor foi para o sudeste. Dados que mostram essa diferença são apresentados para o ano de 1900 (STUDART, 1896). Acreditamos que milhares retornaram bem antes do final do século e trouxeram consigo a leishmaniose. Considerando que grande número das famílias dos que retomaram com a doença haviam se estabelecido nas regiões serranas, onde a presença do vetor, associada a um meio ambiente favorável para o seu desenvolvimento, contribuiu para o estabelecimento da nova doença como endemia e facilitando assim a sua disseminação para outras áreas (SOUSA; PEARSON, 2009).

A área endêmica mais importante de leishmaniose no Ceará é a região de Baturité. Teria sido Baturité o local aonde chegaram os primeiros casos de leishmaniose no Ceará? Teria sido o foco que mais se desenvolveu? Se não foi o que mais se desenvolveu, com certeza teve todas as condições. Pela beleza e pela riqueza houve grande migração durante a Grande Seca. Estes mesmos atrativos influenciaram a decisão de construir a Estrada de Ferro de Baturité, a primeira do Ceará. A estrada foi iniciada em 20 de janeiro de 1872 na atual praça da estação em Fortaleza e chegou a Baturité em 2 de fevereiro de 1882 (PEREIRA; LIMA, 2009).

Diante das informações disponíveis podemos concluir que a leishmaniose cutânea do Ceará foi importada da região Amazônica e conseqüentemente do Peru. Alguns poderiam argumentar que a leishmaniose do Ceará foi importada de São Paulo, no retorno daqueles que migraram para trabalhar nos cafezais. Entretanto é provável ter chegado a São Paulo na mesma época em que chegou ao Ceará, porque quando Lindenberg (1909) descobre o parasita em indivíduos com ulcera de Bauru, expressa de modo claro ser a doença desconhecida naquele estado até o momento da epidemia, desencadeada pela construção da estrada de ferro noroeste.

**5. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELA *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS*.**

## **5. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELA *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS*.**

### **5.1 A *Leishmania (Viannia) braziliensis*, o único Agente Etiológico da Leishmaniose Cutânea no Estado do Ceará**

No estado do Ceará, existem 4 grandes áreas endêmicas de leishmaniose cutânea: Maciço de Baturité, Chapada do Araripe, Chapada da Ibiapaba e Serra da Meruoca. No Maciço de Baturité a transmissão ocorre nos vales elevados do maciço, e envolve principalmente os municípios de Pacotí, Guaramiranga, Baturité, Mulungú, Aratuba, Palmácia e Maranguape. Na Chapada do Araripe, a leishmaniose cutânea se transmite principalmente em áreas situadas na encosta da chapada, e os municípios de maior incidência são os municípios de Barbalha, Crato, Juazeiro do Norte e Missão Velha. Na Serra da Ibiapaba, a transmissão ocorre tanto em áreas situadas no pé da chapada como no planalto, e acomete áreas dos municípios de Ipú, São Benedito, Ubajara, Tiangú e Viçosa do Ceará. A Serra da Meruoca é a área endêmica de menor extensão, e também, a que apresenta a menor incidência da doença. Existem outras pequenas áreas onde ocorrem casos esporádicos de leishmaniose cutânea, como por exemplo, nos municípios de Itapipoca, Itapagé, São Gonçalo do Amarante e outros (OLIVEIRA-LIMA JW, 2009, dados não publicados).

Devido a essa tão ampla distribuição geográfica da doença no Estado, havia a possibilidade de que mais de uma espécie de *Leishmania* estivesse implicada na etiologia da leishmaniose tegumentar.

A realização de culturas para isolamento de promastigotas vinha sendo realizada no Laboratório de Parasitologia da UFC, desde a década de 50. Com a criação do Núcleo de Medicina Tropical em 1978, esse procedimento foi otimizado, acrescido pela caracterização das cepas de *Leishmanias* isoladas, que passou a ser realizada de maneira rotineira, em cooperação com a FIOCRUZ, a partir do início da década de 80.

A partir de 1986, foi iniciado um grande projeto de pesquisa no Núcleo de Medicina Tropical, para estudar vários aspectos da leishmaniose cutânea na região de Baturité, financiado pela OMS, associado a uma cooperação com a Universidade de Harvard. Paralelamente, um outro projeto em colaboração com Universidade de Virginia para estudo da leishmaniose visceral no município de Itapipoca. Isso dinamizou muito a pesquisa sobre leishmaniose no Ceará.

No período de 1990 a 2005 foram realizadas varias pesquisas no estado do Ceará, que permitiram o isolamento de um grande número de cepas de *Leishmania* de flebotomíneos, de roedores, de cães de uma área endêmica de leishmaniose cutânea e de pacientes com leishmaniose cutânea (AZEVEDO *et al.*, 1990; AZEVEDO; RANGEL, 1991; OLIVEIRA-LIMA, 1995; VASCONCELOS *et al.*, 1994; QUEIROZ *et al.*, 1994; SOUSA *et al.*, 1995; HARMS *et al.*, 2005). O método mais utilizado para a caracterização das cepas foi eletroforese de isoenzimas (QUEIROZ *et al.*, 1994), mas além da eletroforese de isoenzimas, foi feito hibridização do DNA do cinetoplasto com sonda específica (VASCONCELOS *et al.*, 1994).

Em um período de 42 meses o laboratório do Núcleo de Medicina Tropical, UFC, confirmou 613 casos de leishmaniose cutânea. Desse total, foi feito a caracterização de cepas de 272 pacientes provenientes de 39 municípios, representando todas as áreas endêmicas do Estado. O resultado desse estudo demonstrou tratarem-se todas de *Leishmania (V.) braziliensis* (SOUSA *et al.*, 1995).

Em outro estudo (HARMS *et al.*, 2005), utilizou-se o PCR para identificar *Leishmania* em aspirado de lifonodos. Foram realizados aspirados em 76 pacientes. Deste total, o PCR revelou a presença de *Leishmania* em 48 amostras, todas pertencentes ao complexo *Leishmania braziliensis*.

Esses resultados nos permitem afirmar que a *Leishmania (V.) braziliensis* é o único agente etiológico da leishmaniose cutânea no Ceará. Necessário se faz dizer que Grimaldi *et al.* (1987 e 1989) e Vasconcelos *et al.* (1988), mencionam a existência de *L. mexicana amazonensis* no Ceará. A cepa em questão foi isolada de um paciente, cujos dados epidemiológicos eram incompletos. A hipótese de tratar-se de um caso importado é muito forte, em virtude de nenhuma outra cepa de *Leishmania mexicana* ter sido identificada nos vários estudos realizados no estado do Ceará ao longo de muitos anos.

## 5.2. A História da Descoberta da Linfadenopatia na Infecção pela *Leishmania (Viannia) braziliensis*, no Ceará.

No dia 19 de maio de 1986, estávamos na urgência do Hospital São José e examinamos uma criança do sexo masculino procedente do distrito de Candeia-Boa Vista, município de Baturité, Ceará.

A criança apresentava uma história de início há 3 semanas, com febre acompanhada de calafrios e referia suores noturnos. Referia também perda de peso de 1 kg e queixava-se de uma “íngua na virilha direita”, que havia iniciado junto com a febre. Ao exame físico, a criança apresentava-se com bom estado geral, e, ao exame da pele, observavam-se duas pequenas lesões pápulo-croscostas, uma na hemi-face esquerda, medindo 7x5mm (Figura 5.2.1A), e outra na perna direita, medindo 6x5mm (Figura 5.1.1B). Apresentava ainda linfadenopatia inguinfemoral direita, medindo 40x25mm (Figura 5.1.1C), e um linfonodo submandibular esquerdo medindo 20x20mm. O fígado e o baço eram palpáveis a 30 mm abaixo do rebordo costal direito e esquerdo, respectivamente.



**Figura 5.21:** Fotos do primeiro paciente documentado com linfadenopatia por LVB.

Ao questionarmos o pai sobre as lesões de pele, ele disse que havia notado há mais ou menos 2 semanas, isto é, uma semana após o início dos sintomas. Considerando a febre e a hepatoesplenomegalia, pensamos estar diante de um caso de calazar com lesões cutâneas iniciais (KIRK, 1938; MANSON-BAHR, 1955; CAHILL, 1964; SCHILIRO *et al.*, 1978). Realizamos aspirado do gânglio inguinal e uma biópsia de pele com um punch de 3mm e inoculamos ambos em meio de cultura para *Leishmania* (N.N.N). Um segundo fragmento de pele foi colocado em formol a 10% para histopatologia.

A criança retornou em uma semana, quando a histopatologia havia mostrado a presença de amastigotas e na cultura do aspirado do gânglio e da pele havia crescido promastigotas.

A criança foi tratada com Glucantime e evoluiu muito bem. A grande surpresa foi quando recebemos a informação da caracterização da cepa de *Leishmania* isolada. Tratava-se de *Leishmania (V.) braziliensis* e não de *L. chagasi*, como inicialmente imaginávamos. Ao analisarmos o resultado, fazia todo sentido, pois a criança vinha de uma área endêmica de leishmaniose cutânea, onde não existia e ainda hoje não existe calazar. Aquela criança apresentava manifestações sistêmicas, da fase inicial da infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis*, devido à parasitemia.

Em 1987, houve uma epidemia de leishmaniose cutânea em Aquiraz-Ceará. Tivemos, então, a oportunidade de examinar vários pacientes com linfadenopatia e de realizar aspirado de linfonodo para cultura de *Leishmania*, de vários pacientes.

Estes casos, com resultados positivos para *Leishmania (V.) braziliensis* foram apresentados na Reunião Anual sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas e Leishmanioses e o resumo foi publicado nas Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (SOUSA *et al.*, 1987).

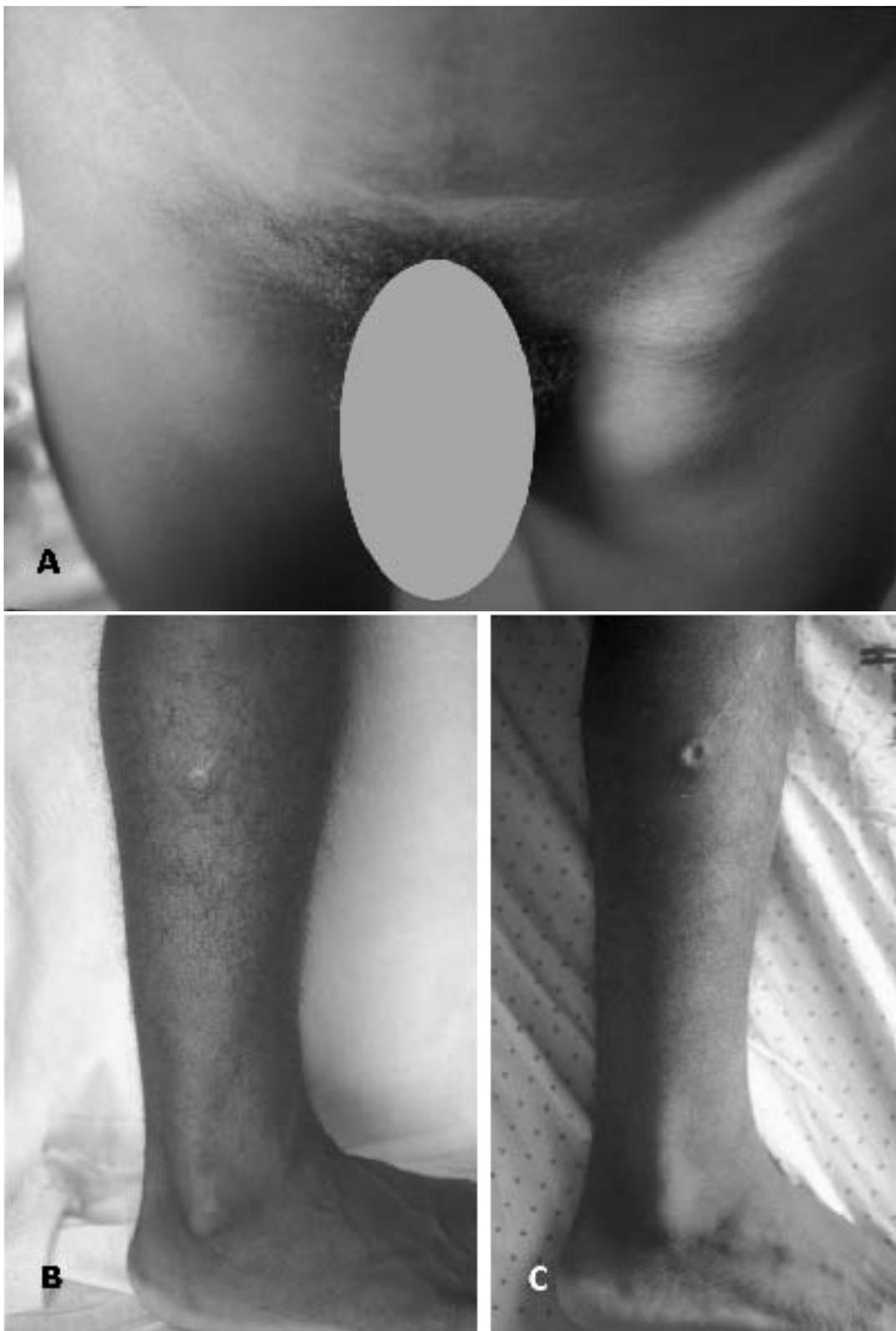
Um dos pacientes, de 29 anos, tinha uma história de 8 semanas com linfadenopatia inguinal direita, antes do aparecimento de 4 lesões de pele na perna e coxa direita. As lesões de pele apresentavam-se em diferentes estágios de evolução. Uma, apesar de pequena (8mm), era típica de leishmaniose. Esse paciente havia perdido peso e tinha fígado e baço palpáveis. O baço estava a 5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo. Todos os sintomas e sinais desapareceram com o tratamento. Um segundo paciente era um homem de 24 anos, com história de que há 7 semanas

havia notado uma “íngua na virilha esquerda”. Procurou assistência médica porque, quando andava de bicicleta, sentia incômodo ao pedalar. Como a FNS estava investigando o surto e o Dr. José Wellington Oliveira Lima, que era o médico da equipe, ao examinar o paciente ele achou estranho, pois não havia nenhuma lesão de pele. Ele então nos encaminhou o paciente, que foi admitido no Hospital São José em 13 de maio de 1987. No exame físico, apresentava uma massa linfonodal ínguinofemoral esquerda gigante, medindo 12x7 cm (Figura 5.2.2A), e nenhuma lesão de pele. No dia seguinte, ao examiná-lo novamente, detectamos uma lesão pápulo-vesicular de 4mm, na perna esquerda (Figura 5.2.2B). Quarenta e oito depois, ao pressionar a lesão, saiu dela um líquido claro que colocamos sobre uma lâmina de vidro. Este esfregaço, depois de corado pelo Giemsa, mostrou vários amastigotas. Após retirarmos a crosta da lesão, apesar de pequena, ela era bem típica de leishmaniose cutânea (Figura 5.2.2C). Neste paciente foi realizada biópsia de linfonodo para histopatologia e cultura para *Leishmania*. Tanto a histopatologia quanto a cultura evidenciaram *Leishmania*, que foi caracterizada como *Leishmania (V.) braziliensis*.

Em uma análise de 50 pacientes com leishmaniose cutânea (SOUSA *et al.*, 1988) observou-se que 15/50 (30%) apresentavam sinais de infecção sistêmica. As idades variaram de 4 a 57 anos, onze referiam febre, oito relatavam perda de peso, nove tinham esplenomegalia e todos os 15 apresentavam linfadenopatia, que havia sido notada 1 a 12 semanas antes do aparecimento da lesão cutânea. Em todos os aspirados de gânglio cresceram promastigotas que foram caracterizados como *Leishmania (V.) braziliensis*.

Um estudo realizado em um período de 73 meses em Baturité (SOUSA *et al.*, 1995), 614 pacientes foram diagnosticados com leishmaniose cutânea. Dentre eles haviam 302 indivíduos cujo diagnóstico foi confirmado parasitologicamente. Destes, 248 (83%) informavam história de linfadenopatia recente. Nos demais (312) com diagnóstico de leishmaniose cutânea baseado apenas em critérios clínicos, havia também história de linfadenopatia em 213 (68%). Dois pacientes (0,3% dos 614) tinham lesão de mucosa, além das lesões de pele.

Em uma análise mais criteriosa, onde foram incluídos apenas os pacientes com linfonodo de tamanho igual ou maior que 2 cm de diâmetro, foram avaliados 169 pacientes com adenomegalia ao exame físico e 50 sem história de linfadenopatia (Tabela 5.2.1).



**Figura 5.22:** Linfadenopatia ínguiofemoral gigante (A); Lesão vesicular observada após o internamento (B) e C-lesão ulcerada, evolução de B após 48 horas .

**Tabela 5.2.1 Características clínicas de pacientes com leishmaniose tegumentar com ou sem linfadenopatia**

	<b>Com linfadenopatia (n=169)</b>	<b>Sem linfadenopatia (n=50)</b>	<b>p</b>
Idade	22,7± 15,0 (1-74anos)	35,4 ± 21,3 (1-84anos)	<0,001
Sexo (masc)	71,0%	30,0%	<0,001
História previa de leishmaniose	1,8%	16%	<0,001
História de febre	41,7%	18,8%	0,004
Presença de cicatriz (doença prévia)	6,1%	18,8%	0,02
Lesão cutânea			
Tempo da lesão	4,6 ± 4,0 (0-32 semanas)	7,2 ± 7,7 (1-52 semanas)	<0,001
Tamanho da lesão	10,5 ± 7,0 (2-36mm)	15,3 ± 7,0 (2-30mm)	<0,001
Sinais de infecção bacteriana	24,4%	53,1%	0,006
Hepatomegalia	4,5%	0%	0,30
Esplenomegalia	7,1%	0%	0,13
Teste de Montenegro			
positivo ≥ 5mm ≤ 15mm	90,8%	89,5%	0,99
positivo >15mm	30,8%	5,3%	0,02

Adaptado de SOUSA *et al.*, 1995.

A comparação dos pacientes com ou sem linfadenopatia mostra diferenças significativas em relação à idade, sexo, e história prévia de leishmaniose. A associação de cada variável com linfadenopatia permaneceu significativa ( $p < 0,001$ ) em um modelo de regressão logística que incorporou todas as três variáveis. Não houve aparentemente diferenças no estado geral entre os dois grupos. Como regra, as lesões dos pacientes sem linfadenopatia tinham mais tempo de duração, eram maiores e mais frequentemente tinham exsudato purulento no momento da apresentação para avaliação clínica, do que as pessoas com linfadenopatia. Havia uma correlação entre o tempo de duração das lesões com o tamanho desta e a presença de exsudato purulento ( $p \leq 0,001$ ). O número, a distribuição no corpo e o tipo de lesão não eram significativamente

diferentes entre os dois grupos. Manifestações sistêmicas eram mais comuns entre os pacientes com linfadenopatia. A febre aparecia na mesma época da linfadenopatia, durava em média 6 dias (variou de 1 a 52 dias) e geralmente desaparecia na época da apresentação para avaliação; quando documentada era baixa (38-38,7°C). O aumento do baço e do fígado nos pacientes com linfadenopatia era de 1 a 3cm abaixo do rebordo costal. O teste de Montenegro com reações maiores do que 15mm eram mais comuns nos pacientes com linfadenopatia, possivelmente pela disseminação do parasito, levando a uma maior estimulação antigênica, como visto na resposta linfoproliferativa a antígenos de *Leishmania (V.) braziliensis*, que também foi maior nas pessoas com linfadenopatia, contudo o número de pacientes estudados foi pequeno, não permitindo se tirar uma conclusão mais definitiva.

Mais de 2/3 dos pacientes notaram linfadenopatia antes do aparecimento das lesões de pele (variando de 1 a 7 semanas antes). Vários pacientes não haviam notado suas pequenas lesões de pele e um deles nunca desenvolveu lesão cutânea, apesar ter sido isolada do linfonodo antes do tratamento para leishmaniose (Tabela 5.2.2). Os linfonodos eram tipicamente firmes e não dolorosos ou levemente dolorosos a palpação (Figura 5.2.3 e 5.2.4). Discreto eritema sobre os linfonodos (Figura 5.2.5) ou linfangite (Figura 5.2.7) estavam presentes em menos de 10% por cento dos casos. Mais de um linfonodo estava aumentado em 42 (24,9%) pacientes e mais de uma região anatômica estava envolvida em 26 (15,4%) indivíduos (Figura 5.2.6). Em apenas três pacientes foram observados linfonodos que não correspondiam à área de drenagem da lesão de pele. As culturas de aspirado de linfonodo foram mais freqüentemente positivas para *Leishmania* e menos contaminadas por bactérias ou fungos do que as culturas de biópsia ou aspirado de pele. Parasitas foram isolados da cultura do creme leucocitário de um paciente, que também teve cultura de pele e linfonodo positivas.

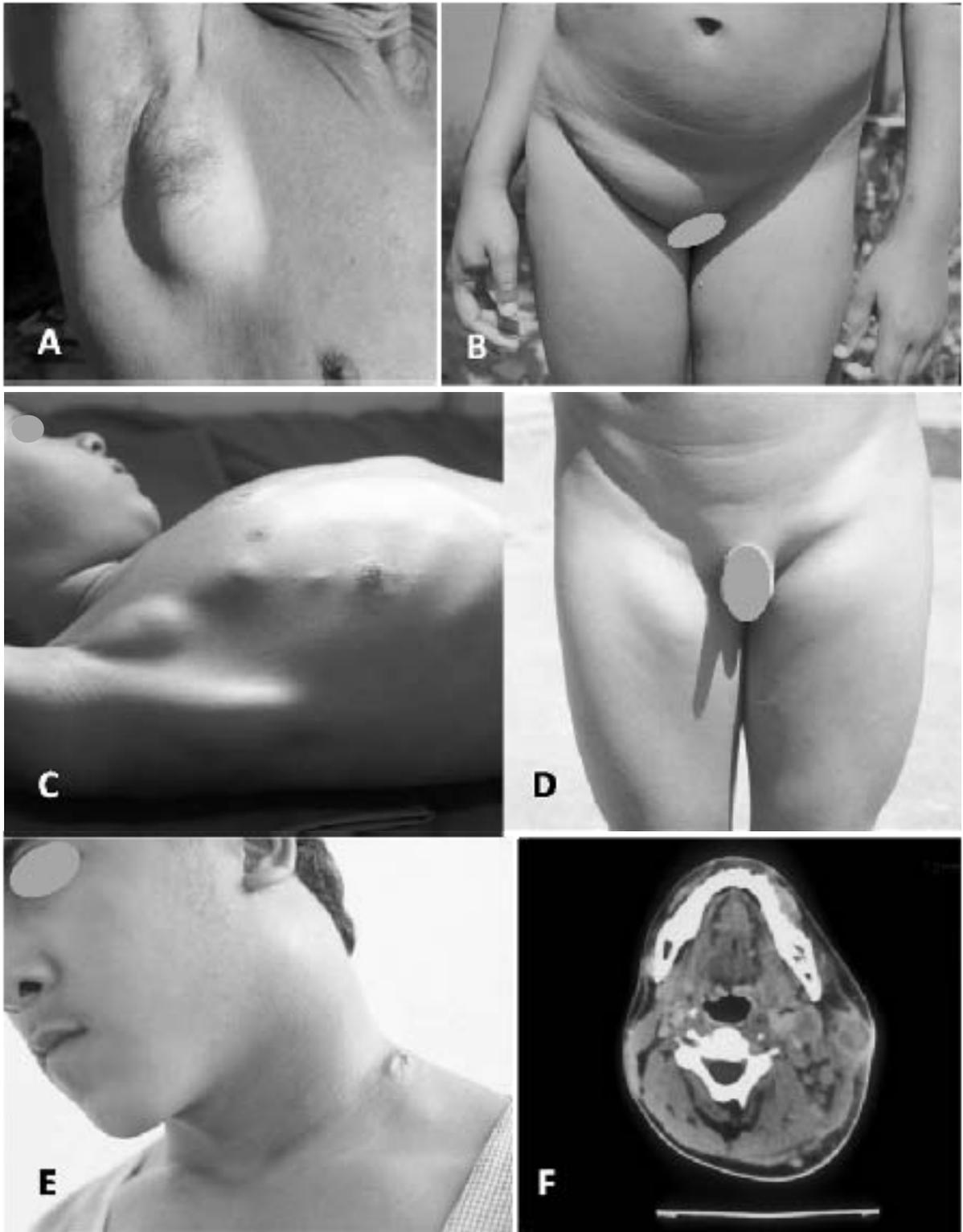
Trinta e três pacientes de diferentes partes do Ceará submeteram-se a biópsia de linfonodo para investigar linfadenopatia. Todos terminaram desenvolvendo lesão de pele e em cada caso parasitas foram vistos ou isolados da pele ou do linfonodo. Todos os linfonodos mostraram linfadenite, com infiltrado de histiócitos, linfócitos, e plasmócitos se estendendo através da cápsula para o tecido adiposo circundante e causando aderências entre os linfonodos adjacentes, formando massas que eram observadas no exame físico. Histiócitos e plasmócitos eram encontrados em faixas subcapsulares ou ocorrendo em pequenos agregados e em granulomas bem

formados em várias partes do gânglio. Áreas de necrose caseosa ou fibrinóide sugestiva de tuberculose estava presente em 20 (62 %) casos. Outro achado freqüente incluiu hiperplasia folicular e fibrose. Pequeno número de amastigotas foram vistos em 26 (79%) gânglios. Não foram vistos bactéria, fungo nem micobactéria.

**Tabela 5.2.2 Características da linfadenopatia (linfonodos  $\geq$  2cm) em 169 pacientes com Leishmaniose Cutânea**

Aparecimento da linfadenopatia em relação à lesão de pele <sup>§</sup>	
Antes	110 (69,2%)
Simultâneo	19 (11,9%)
Depois	33 (20,8%)
Tempo de linfadenopatia (no momento do diagnóstico)	5,2 $\pm$ 4,6 (1 – 37 semanas)
Tamanho (diâmetro do maior linfonodo)	3,6 $\pm$ 1,4 (2 – 10,5 cm)
Localização dos linfonodos (n=226)	
Submandibular, submentoniana, cervical	16 (7,1%)
Supraclavicular, peitoral	12 (5,3%)
Axilar, epitrocLEAR	52 (23,0%)
Inguinal, femoral	146 (64,6%)
Material do qual foi isolado <i>Leishmania</i> por cultura	
Aspirado de linfonodo (115 pacientes)	99 (86,1%)
Aspirado de lesão de pele (30 pacientes)	16 (53,3%)
Biopsia de lesão de pele (119 pacientes)	88 (73,9%)

<sup>§</sup>Em 7 pacientes com linfadenopatia não foi possível determinar o momento de surgimento do linfonodo em relação à lesão de pele. Adaptado de SOUSA *et al.*, 1995.



**Figura 5.23:** A-D. Exemplos de apresentações clínicas observadas durante o estudo (SOUSA ET AL 1995). Em (F) mostra-se tomografia computadorizada da região cervical de (E), onde observa-se dois linfonodos à direita.



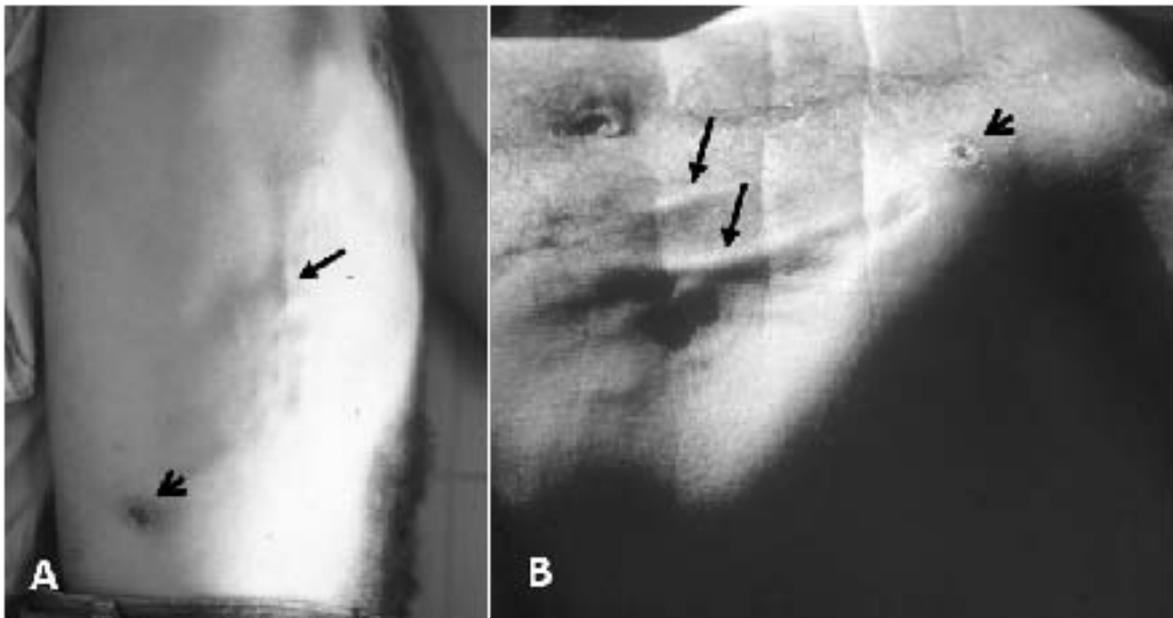
**Figura 5.2.4.** Em A, Observa-se abaulamento submandibular à direita por linfadenopatia, e edema de toda a hemiface direita além de lesão inicial com crosta. Em B o edema também é evidente quando analisa-se a região periocular. Nas 3 fotos inferiores há linfadenopatia e lesões iniciais.



**Figura 5.2.5:** Área de hiperemia sobre lin fadenopatía femoral derecha



**Figura 5.2.6:** Linfadenopatia inguinfemoral e axilar (seta) á direita, bem como lesão inicial torácica inferior à direita (cabeça de seta).



**Figura 5.27:** Em A e B, observa-se linfáticos (setas) que drenam as lesões iniciais (cabeça de seta).

A linfadenopatia tem sido relatada com várias espécies de *Leishmania* (AZADEH, 1985; BERGER *et al.*, 1985; WEIGLE *et al.*, 1986; WALTON, 1987; AL-GINDAN *et al.*, 1989; MAGILL *et al.*, 1993) inclusive com a *Leishmania (V.) braziliensis* (MARSDEN, 1985; BARRAL *et al.*, 1991; BARRAL *et al.*, 1992; BARRAL *et al.*, 1995).

A presença de linfadenopatia nas infecções por espécie de *Leishmania* que classicamente causam doença cutânea tem sido descrita por vários autores há muitos anos (DARRIER; CHRISTMAS, 1901; ESPLDORÉ, 1912; PESSOA; BARRETO, 1944; DANESHBOD, 1978; NEVA *et al.*, 1979; BOWDRE, 1981; BERGER *et al.*, 1985), contudo a identificação da espécie infectante tem sido raro (MARSDEN; NINATA, 1975; BOWDRE *et al.*, 1981; BERGER *et al.*, 1985). Contudo na maioria dos relatos a descrição da linfadenopatia tem sido feito fora de um contexto de uma síndrome clínica inicial e pouca importância tem sido dada a linfadenopatia observada (BOWDRE *et al.*, 1981).

A linfadenopatia causada pela *Leishmania (V.) braziliensis*, após ter sido relatada no Ceará (SOUSA *et al.*, 1987; SOUSA *et al.*, 1988; SOUSA *et al.*, 1991), foi também observada em outros estados (BARRAL *et al.*, 1992; BARRAL *et al.*, 1995). Isto mostra que não se trata de

uma doença nova, mas apenas de descrição nova, detalhada e clinicamente qualificada de uma condição que existia e que por alguma razão que não havia sido observado.

Considerando que a maioria dos pacientes com leishmaniose, apenas procuram assistência médica quando a lesão cutânea já apareceu e o exame físico mesmo naqueles que têm linfadenopatia se restringe a pele, o que torna esse achado pouco freqüente. Quando a linfadenopatia é observada na presença de úlcera, é tida então secundária a infecção bacteriana e quando ainda não há lesão de pele, a presença da linfadenopatia leva a outros diagnósticos que não leishmaniose. Mesmo agora, em 2009, tenho observado este fato em hospitais de ensino.

Outro fator que contribui para esse diagnóstico pouco freqüente é o fato da linfadenopatia não ser dolorosa, o que faz com que o próprio paciente não procure assistência médica. Um aspecto observado é que, com o decorrer do tempo e o aparecimento da lesão cutânea, os linfonodos aumentados tendem a diminuir e regridem totalmente, independentes do tratamento. Por isso muitos pacientes relatam que a “íngua” era bem grande mas agora está bem menor que quase não se nota mais.

Como foi discutido na histopatologia dos linfonodos, quando não é visto parasita, o patologista pode levantar uma hipótese de outra doença cujo quadro histológico é semelhante como toxoplasmose e tuberculose. Tivemos pacientes que nos foram encaminhados com resultado de biópsia para iniciar o tratamento para toxoplasmose, mas cuja linfadenopatia era leishmaniótica. Vimos pessoas que iniciaram tratamento para tuberculose, mas com o aparecimento de lesão cutânea foi confirmado tratar-se de leishmaniose. Examinamos um homem de 23 anos que havia realizado uma biópsia ganglionar 4 semanas antes do aparecimento de uma lesão cutânea. O laudo histopatológico foi de linfoma, antes de ser confirmada leishmaniose pelo aspirado ganglionar.

As manifestações sistêmicas, como febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia e parasitemia documentada em um caso, sugerem disseminação do parasita na fase inicial da infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis*. Não realizamos mielograma ou aspirado de baço ou fígado para documentar disseminação visceral; no entanto tivemos um paciente, no Hospital São José, com quadro clínico de calazar e que realizou 2 mielogramas em momentos diferentes e quando o resultado do segundo aspirado revelou-se também positivo o paciente já apresentava

uma lesão de pele. Esse paciente não apresentou lindenopatia e em ambos os mielogramas foram isoladas *Leishmania (V.) braziliensis* (SOUSA *et al.*, 1989). Esse é o primeiro caso de calazar causado por *Leishmania (V.) braziliensis* que conhecemos o registro.

As manifestações sistêmicas devem ser devido à parasitemia e essa é uma infecção sistêmica que leva ao parasitismo das mucosas, causando doença em uma região anatômica longe do local da picada. Razão pela qual o tratamento da infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis* sempre deve ser com medicação de ação sistêmica.

#### ***Nota de observação histórica***

Apesar da comprovação da infecção pela *Leishmania braziliensis* como causa da linfadenopatia ter sido feita em 1987 (SOUSA *et al.*, 1987) é provável que essa apresentação clínica venha sendo observada há muitos anos, mas com outra(s) hipótese(s) diagnóstica(s).

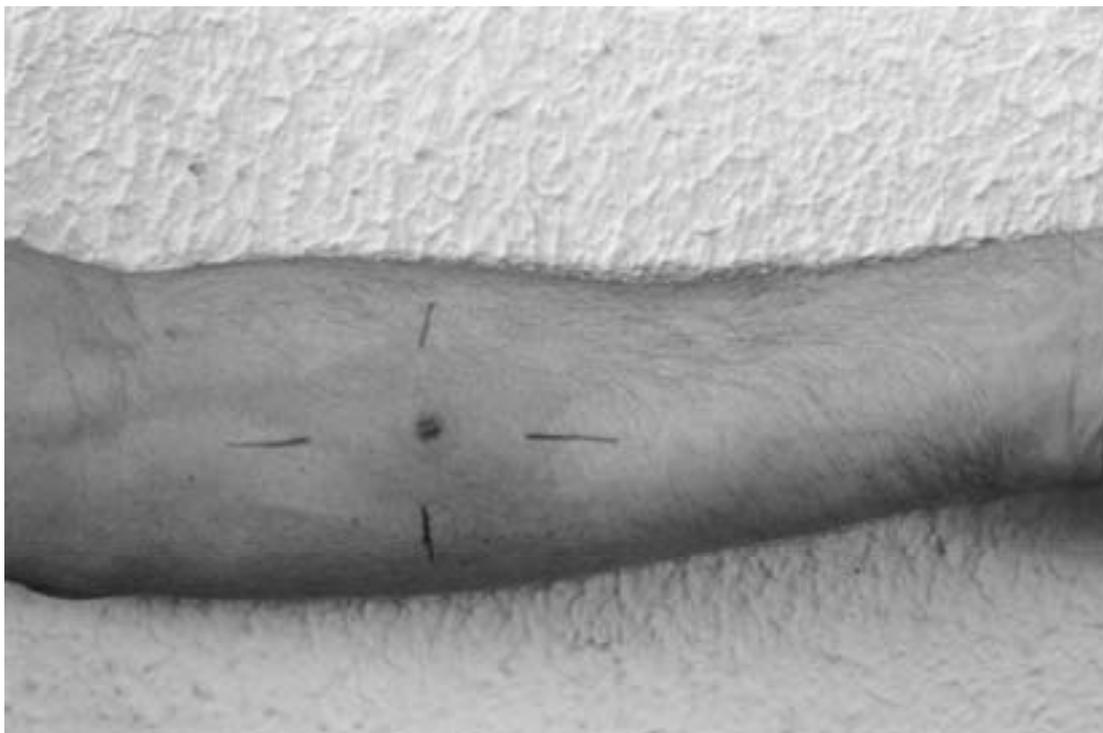
Surtos de linfadenopatia em pacientes na região de Baturité foram observados com frequência na década de 70. A hipótese levantada na época era de que se tratava de casos de Peste Bulbônica, contudo a confirmação de peste não chegou a ser feita (OLIVEIRA-LIMA JW – dados não publicados) por isso acreditamos que aqueles pacientes apresentavam leishmaniose na sua fase linfadenopática.

### 5.3. Leishmaniose Cutânea

A infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis*, a exemplo do que ocorre com outras espécies de *Leishmania*, pode ser assintomática ou sintomática (WEIGLE; SARAVIA, 1996).

Nos indivíduos que desenvolvem imunidade protetora, ocorre controle da infecção e ela se manifesta assintomática. Esse fenômeno ocorre em especial em habitantes de áreas endêmicas. Muitos, ao serem testados com leishmanina (teste de Montenegro), podem apresentar reações muito fortes, sem que tenham história alguma de leishmaniose anterior.

A reação de Montenegro forte pode significar infecções repetidas com pequenos inóculos de promastigotas por flebotomídeos, atuando como uma vacinação e múltiplos reforços (Figura 5.3.1).



**Figura 5.3.1:** Fotografia da reação de Montenegro (55 mm de induração) em um indivíduo de uma área endêmica de leishmaniose cutânea no Ceará. Informava nunca ter tido leishmaniose cutânea e não apresentava cicatriz compatível.

Por outro lado os indivíduos que não conseguem controlar a infecção, após serem contaminados desenvolvem quadros clínicos variáveis, que vão desde uma simples lesão cutânea até a forma mais grave da doença que é a leishmaniose de mucosa.

A história natural da doença humana está bem definida no que diz respeito ao seu espectro, no entanto vários fatores podem influenciar o curso da infecção. Mesmo tratando-se da mesma espécie de *Leishmania*, acredita-se que existam cepas diferentes que podem causar apresentações clínicas diferentes se inoculadas em um mesmo indivíduo.

Entretanto, mesmo se considerarmos tratar-se de um parasita único de *Leishmania (V.) braziliensis* causando doença no homem, a interação parasita e sistema imune do hospedeiro varia de pessoa para pessoa. Vários fatores podem influenciar o curso da infecção ou da doença, como a ocorrência de trauma ou o simples local da inoculação. Uma lesão no maléolo tem um curso diferente de uma na porção média do braço, que por sua vez difere um pouco de uma lesão no cotovelo ou no joelho.

As manifestações clínicas geralmente se iniciam em torno de um mês após a picada do inseto vetor infectado; entretanto, o período de incubação pode variar de duas semanas ou até um pouco menos a vários meses (PESSOA; BARRETO, 1944; WALTON, 1987; PEARSON; SOUSA, 1987), contudo período de incubação em leishmaniose cutânea de até três anos tem sido bem documentado (SMITH, 1955).

No Ceará, o vetor mais importante na transmissão da *Leishmania (V.) braziliensis* para o homem, é a *Lutzomyia whitmani* (OLIVEIRA-LIMA, 1993), e esse é um flebotomíneo existente em todas as áreas endêmicas de leishmaniose cutânea do Ceará e do Brasil (COSTA *et al.*, 2007). A ocorrência de um caso de leishmaniose de mucosa, em uma pessoa que nunca havia saído do Japão, onde não existe o vetor, levanta a possibilidade de que a *Leishmania (V.) braziliensis* pode ser excepcionalmente transmitida por transfusão de sangue (OKANO *et al.*, 1977). A ocorrência de transmissão em acidente de laboratório tem sido observada (SAMPAIO *et al.*, 1983; HERWALDT; JURANEK, 1993).

### **5.3.1. Período de Incubação**

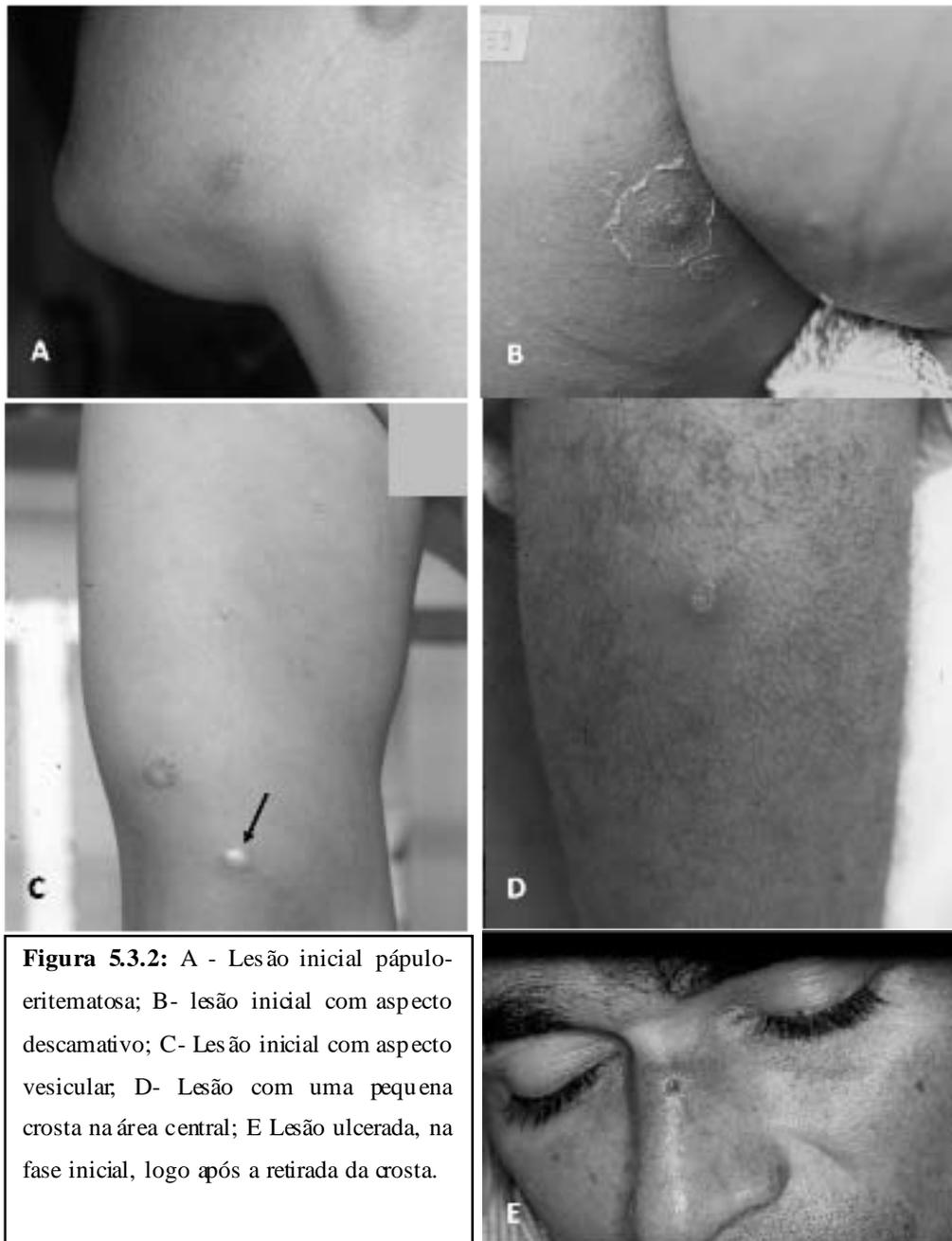
O período de incubação em geral varia de duas semanas a vários meses (JERÔNIMO *et al.*, 2006), mas período de incubação de até três anos tem sido observado (SMITH, 1955). Na maioria dos pacientes os sintomas se iniciam algumas semanas após a picada do flebotomíneo contaminado (WALTON, 1987). De acordo com Pessoa & Barreto (1944) alguns autores relatam períodos de incubação de 8 a 10 dias. Sanchez *et al.* (1992) estudaram 15 casos confirmados e com data de exposição bem definida, observaram que o período de incubação variou de 2 a 78 dias com uma média de 17 dias.

### **5.3.2. Lesão Inicial**

A lesão geralmente se inicia no local da picada do flebotomíneo infectado (fêmea) e a aparência inicial é de uma picada de inseto. O aspecto é maculopapular eritematoso e se torna papular (MOREIRA, 1895) (Figura 5.3.2A).

A pápula é produzida por um nódulo dérmico contendo macrófagos vacuolados com amastigotas no seu interior e por um infiltrado linfocítico (GUTIERREZ *et al.*, 1991; BIDDLESTONE *et al.*, 1994). A pápula aumenta de tamanho lentamente e a área central afina e fica um pouco descamativa (Figura 5.3.2B), ou com uma crosta central (Figura 5.3.2D). Às vezes, bem no início, o que se observa é apenas uma vesícula (Figura 5.3.2C), contendo no interior um líquido claro. Algumas lesões iniciais ainda muito pequenas apresentam-se como um furúnculo, porque apresentam a parte central amarelada. Pessoa e Barreto (1944) defendem tratar-se sempre de infecção secundária, por contaminação por contiguidade. Nessa fase há um eritema em volta da lesão. Geralmente quando a crosta é retirada, observa-se uma pequena úlcera. A crosta pode se refazer e quando retirada novamente deixa uma úlcera um pouco maior. Dependendo da área do corpo a crosta pode ser retirada pelo próprio paciente sem se aperceber, como durante o banho ou após o indivíduo coçar-se, nesses casos pode-se observar úlceras de 3 a 4 mm de diâmetro (Figura 5.3.2E).

Para Walton (1987), as lesões nas são dolorosas e geralmente não são pruriginosas, por outro lado Pessoa & Barreto (1944) citam vários autores que mencionam prurido como um sintoma que acompanha com frequência as lesões iniciais. Consideramos o prurido é uma queixa pouco frequente.



A ulceração da lesão inicial se processa em virtude de necrose na derme que, precocemente, atinge o epitélio. O epitélio lesado acaba por se destacar condicionando o esvaziamento do material necrótico da lesão e formação da úlcera.

Alguns pacientes relacionam o início da lesão com a ocorrência de trauma. Pessoa & Barreto (1944) relatam esse fato e citam vários autores que descreveram casos cujas lesões se iniciaram após um trauma. Walton e Valverde (1974) descrevem quatro casos de leishmaniose cutânea em soldados americanos no Panamá, que tinham uma história bem definida de exposição em uma área endêmica, seguido de um período de muitos meses vivendo em local não endêmico. Após sofrerem trauma mínimo, mas com solução de continuidade da pele (uma furada na mão, um arranhão na pálpebra, a manipulação de um furúnculo e abrasão no cotovelo), todos desenvolveram lesão leishmaniótica no local do trauma. Em outra publicação Walton (1987) apresenta uma fotografia de uma paciente da Nicarágua, cuja lesão leishmaniótica desenvolveu-se ao longo do trajeto de uma laceração. Há ainda vários relatos que não deixam dúvidas quanto a relação do trauma com o início da lesão leishmaniótica (LONG, 1973; WHITE; HENDRICKS, 1982; BERGER *et al.*, 1985; MCHINNEY *et al.*, 1993; BARRIO *et al.*, 1996; WORTMANN *et al.*, 2000). Um caso é de uma senhora residente na Escócia. Um ano após ter visitado o Paquistão, submeteu-se a uma cirurgia para ressecção de submucosa nasal e desenvolveu uma lesão leishmaniótica (MCHINNEY *et al.*, 1993). Um outro é de uma mulher portadora do HIV, que dois meses após ter desenvolvido zoster do ramo mandibular do trigêmio, apareceram lesões papulocrostosasa na mesma localização do zoster. Uma biópsia mostrou grande quantidade de amastigotas. O outro paciente é um dos sete apresentados por Wortmann *et al.* (2000), que, após várias semanas do aparecimento de uma lesão na região frontal, fez uma tatuagem sobre o biceps esquerdo. Cinco dias depois, desenvolveu sobre a tatuagem várias lesões ulcerativas que juntamente com a lesão temporal foram diagnosticadas como devidas a *Leishmania Viannia panamensis*.

Pessoa e Barreto (1944) admitem que tendo o parasita sido inoculado em qualquer outra área do corpo e, após uma fase latente ou de multiplicação *in loco*, sem formação de úlcera, pode ter se localizado, por via hematogênica ou linfática na região da pele que sofreu o traumatismo. A hipótese de Walton (1987) é de que os parasitas adquiridos de uma picada ineficaz aparentemente persistem na pele por longo período sem causar lesão. Apenas após o equilíbrio do hospedeiro ser

alterado pelo trauma à pele, os amastigotas ali presentes se reproduzem em número suficiente para produzir a lesão. O fato é que *Leishmania* tem sido demonstrada no sangue periférico de pacientes com leishmaniose cutânea, leishmaniose de mucosa, em indivíduos curados de leishmaniose cutânea ou que apenas viveram em zonas endêmicas de leishmaniose (NUWAYRI-SALTI *et al.*, 1992; SOUSA *et al.*, 1995; VERGEL *et al.*, 2006; CAMERA *et al.*, 2006; VENZAZZI *et al.*, 2007; MARTINEZ *et al.*, 1992; GUEVARA *et al.*, 1994). É possível que esses pacientes com doença cutânea tenham macrófagos infectados circulantes e que sejam atraídos para o local do trauma.

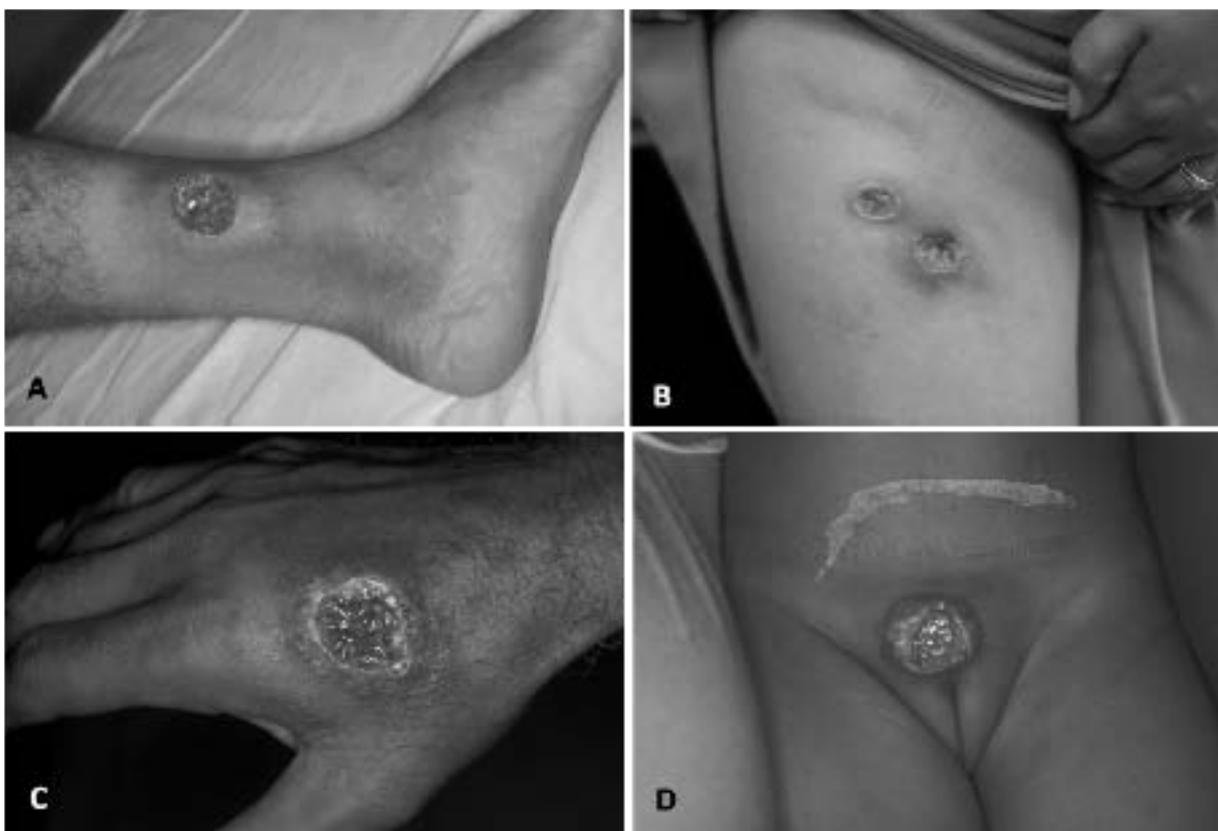
Wortmann *et al.* (2000), observaram que camundongos inoculados na pata com *Leishmania*, ocasionalmente desenvolvem leishmaniose na orelha furada para a identificação. Outra evidência para reforçar essa hipótese é que tem sido demonstrado em hamsters infectados intranasalmente com *Leishmania (Viannia) panamensis*, o desenvolvimento de lesões metastáticas no local de realização de teste de hipersensibilidade retardada com DNFB (2, 4-dinitro-1-fluorobenzeno) e com leishmanina, numa frequência 3 vezes maior do que nos controles (TRAVI *et al.*, 1996).

### 5.2.3. Leishmaniose Cutânea

Clinicamente, as manifestações cutâneas da infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis*, podem ser muito variadas. Em um mesmo indivíduo podem ocorrer tipos diferentes de lesões e um mesmo tipo de lesão pode estar presente em diferentes estágios de evolução. O paciente pode apresentar lesão única ou múltiplas lesões. As lesões são mais frequentes nas partes expostas do corpo (PEARSON; SOUSA, 1996; JERÔNIMO *et al.*, 2005; JERÔNIMO *et al.*, 2006). A maioria das lesões se localizam nos membros inferiores (60%), em segundo lugar nos membros superiores e no tronco (36%), enquanto que um número menor (4%) localiza-se na cabeça e pescoço (MARSDEN, 1985).

As lesões cutâneas causadas pela *Leishmania (V.) braziliensis*, quando comparadas com as da *Leishmania mexicana*, mostram ser maiores em diâmetro para um mesmo período de evolução e apresentam uma quantidade bem menor de parasitas (HERWALDT *et al.*, 1992).

A leishmaniose cutânea tem sido classicamente dividida em formas ulceradas e não ulceradas (PESSOA; BARRETO, 1944). A apresentação em forma de úlcera é a mais frequente e a mais característica da doença, razão pela qual foi batizada por úlcera de Bauru, na epidemia de São Paulo, (LINDENBERG, 1909) (Figura 5.3.3).



**Figura 5.3.3:** A-D. Lesões ulceradas, todas com bordos salientes, típicas de leishmaniose. Observa-se que em D os bordos são mais elevados: lesão em “moldura” ou em “pizza”.

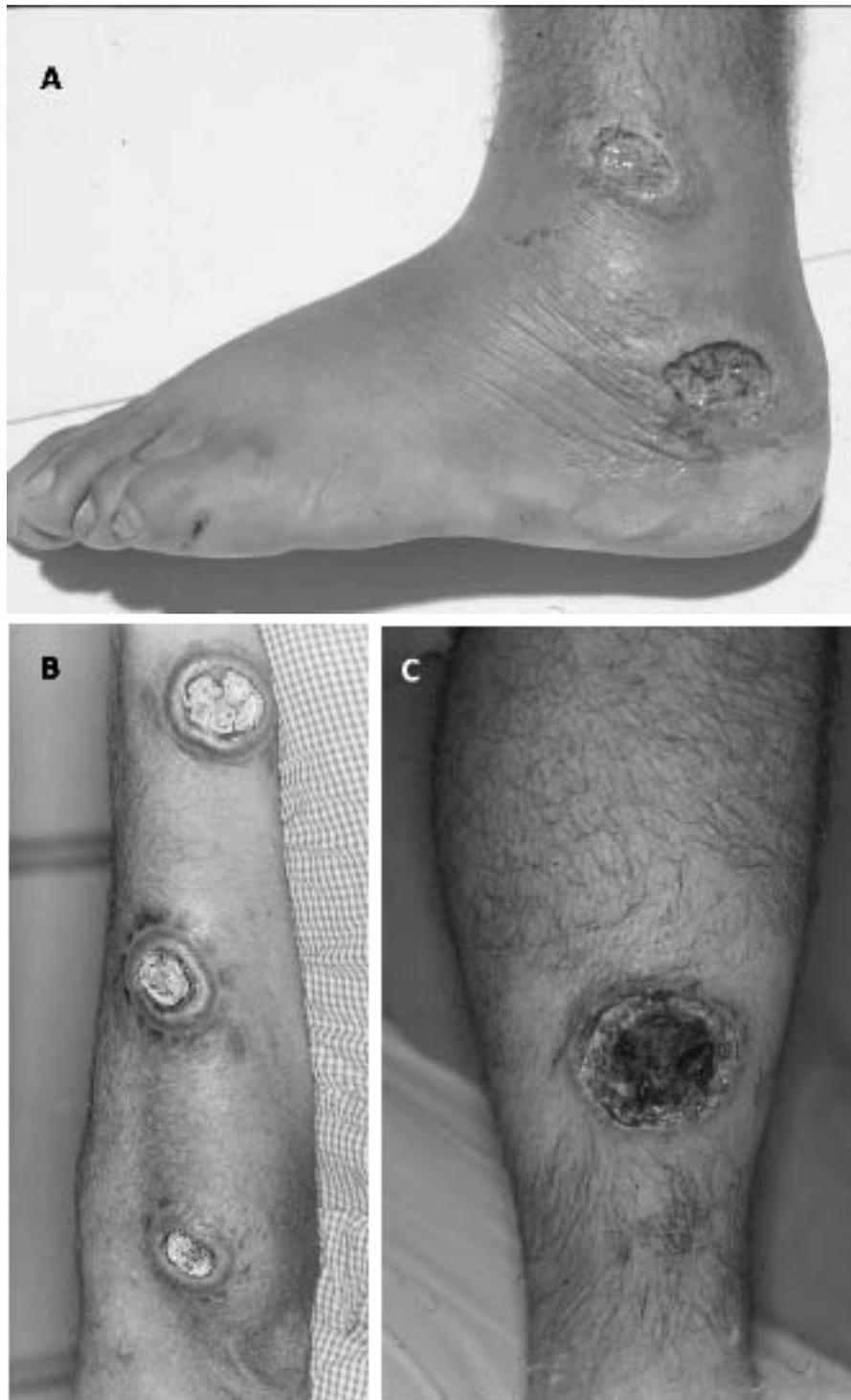
A úlcera aparece após a fase inicial e resulta da necrose da derme e da epiderme. A úlcera aumenta de tamanho de modo mais rápido durante as oito primeiras semanas, depois aumenta de modo mais lento e como que estaciona em seu crescimento. É frequente pacientes com lesões de 6 meses, de um ano ou mais de evolução com a informação de que nos últimos meses a lesão se mantém do mesmo tamanho. Quanto mais antiga a lesão, maior a frequência de infecção

secundária (SOUSA *et al.*, 1995). A infecção secundária muitas vezes apresenta-se com a eliminação quase que contínua de secreção, caracterizando o que é chamado, a “úlceras que chora” (Figura 5.3.4A).

A ocorrência de infecção secundária na úlcera, via de regra, não leva à infecção sistêmica. Uma proteção provavelmente oferecida pelo tecido de reparação formado nas bordas da úlcera, que mantém a infecção restrita ao local da úlcera. Apesar de importante destruição tissular, as lesões são em geral indolores, no entanto a presença de infecção secundária em lesões mais recentes pode ser acompanhada de dor.

A úlcera típica é a que se apresenta com bordos elevados, conhecida como “lesão em moldura” ou com aspecto de “pizza” (Figura 5.3.3D e 5.3.4B). A lesão pode apresentar-se com crosta amarelada ou escura (Figura 5.3.4C) ou apenas um exsudado amarelado. Quando a crosta é retirada fica um fundo granuloso avermelhado, que pode sangrar um pouco. As lesões ulceradas podem ainda se apresentarem com aspecto impetiginóide ou ectimatóide. As lesões não ulceradas podem ser nodulares ou vegetantes com ampla variação de aspectos. O fato é que não existe lesão cutânea patognomônica da infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis*, porque esse parasita pode mimetizar úlcera traumática, úlcera de estase, tuberculose cutânea, blastomicose, cromomicose, esporotricose, hanseníase, sarcoidose, lúpus e neoplasias (PEARSON; SOUSA, 1996).

A cura espontânea das lesões cutâneas ocorre na maioria dos pacientes entre 6 e 12 meses, no entanto, em alguns indivíduos pode demorar 10 anos ou mais (MARSDEN *et al.*, 1984a; COSTA *et al.*, 1987; WALTON, 1987). A resolução da úlcera, quando se completa, deixa uma cicatriz fina, atrófica e hipopigmentada cuja superfície é um pouco mais brilhosa e situa-se em um plano inferior ao da pele na vizinhança (Figura 5.3.5A-D). As lesões nodulares ou ulceradas, mesmo quando grandes, podem surpreendentemente deixar cicatrizes muito pequenas quase imperceptíveis (Figura 5.3.5EF). Contudo, a cicatrização com reepitelização não são uma garantia da cura parasitológica (SARAVIA *et al.*, 1990; BIDDLESTONE *et al.*, 1994; SCHUBACH *et al.*, 1998; MENDONÇA *et al.*, 2004; VERGEL *et al.*, 2006).



**Figura 5.34:** A- Eliminação de secreção em ambas as úlceras: “úlceras que choram”; B- Bordos muito elevados, lesão em moldura; C- Crosta escura, muitas vezes esconde infecção secundária.



**Figura 5.35:** A-D- Cicatrizes típicas. B e D cicatrizes mais recentes; E- Lesão úlcero-nodular, que quase não deixou cicatriz (F).

#### 5.4. Leishmaniose Cutânea Disseminada

A leishmaniose cutânea disseminada é uma apresentação clínica da infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis* e foi Gaspar Vianna (1911) quem primeiro observou tratar-se de uma apresentação clínica diferente:

*“O doente portador do parasita, natural de Minas Gerais, contraiu a molestia em S. João de Além Parahyba há cerca de um anno. Apresenta lesões múltiplas no rosto, braços e pernas, não sendo clinicamente reconhecível como um caso de leishmaniose cutânea. O parasita é bastante raro nos esfregaços por nós examinados”...*

Assim, ao observar um parasita com um filamento, além do cinetoplasto, em lesões com características diferentes do que até então tinha observado, não teve dúvida de concluir que estava diante de uma nova espécie de *Leishmania*. Posteriormente foi demonstrado se tratar de outra espécie de *Leishmania*, mas não por essa razão.

Oscar d’Utra e Silva (1915), em seu clássico artigo sobre tratamento da leishmaniose, descreveu alguns pacientes com leishmaniose cutânea disseminada:

*Serve de exemplo o doente da observação 20, cuja moléstia datava de quatro meses. Apresentava, quando foi tratado, quarenta e seis lesões cutâneas: nos braços, no rosto, no tronco, nas pernas, na mucosa buco-faringo-larinjeana. Ficou completamente curado em trinta e cinco dias... O doente da observação 36, o que maior numero de lesões apresentou, cem ulcerações cutâneas, além de outras pequenas, nodulosas e outras não ulceradas, teve com oito injeções (75 c.c.) noventa e oito úlceras cicatrizadas e muito melhoradas as lesões da mucosa, a ponto de alimentar-se normalmente. Estava antes, quasi afônico, ficou apenas, ligeiramente rouco.*

Pessoa e Barreto (1944) relatam que freqüentemente viam doentes na Santa Casa com vinte ou mais lesões. Casos assim, com número excessivamente grande de lesões, catalogavam-se como leishmaniose generalizada.

Turetz *et al.* (2002) definiram leishmaniose cutânea disseminada como sendo, casos de leishmaniose cutânea com 10 ou mais lesões (acneiforme, nodular, papular e/ou ulcerada), localizadas em duas ou mais partes do corpo (cabeça, tronco, braços e pernas). Essa definição tem importância prática, porque permite não apenas conhecermos a real prevalência dessa apresentação clínica nas diferentes áreas endêmicas do Brasil, mas também estudá-la e conhecê-la melhor sob os seus vários aspectos.

Os primeiros pacientes que receberam a atenção de que essa era uma entidade diferente da leishmaniose cutânea simples, foram do estado da Bahia (COSTA *et al.*, 1986). Posteriormente, outros pacientes com essa entidade clínica foram avaliadas de modo mais detalhado (CARVALHO *et al.*, 1994, TURETZ *et al.*, 2002, LEOPOLDO *et al.*, 2006) e sua ocorrência foi registrada em outros estados brasileiros (GALVÃO *et al.*, 1993; OGAWA *et al.*, 2006; SOUSA *et al.*, 2006). Apesar da quase totalidade dos casos relatados de leishmaniose cutânea disseminada serem por *Leishmania (Viannia) brazillensis*, há relato de casos por *Leishmania mexicana amazonensis* (COSTA *et al.*, 1986; CARVALHO *et al.*, 1994) e por *Leishmania (Viannia) guyanensis* (COUPPIÉ *et al.*, 2004).

A resposta imune dos pacientes com leishmaniose cutânea disseminada difere da dos pacientes com leishmaniose cutânea. Pacientes com LCD produzem menos IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  (CARVALHO *et al.*, 1994; TURETZ *et al.*, 2002; LEOPOLDO *et al.*, 2006), além de apresentarem níveis de anticorpos mais elevados (LEOPOLDO *et al.*, 2006) do que os com leishmaniose cutânea. São também mais freqüentemente não reatores ao teste de Montenegro (LEOPOLDO *et al.*, 2006). Indivíduos com leishmaniose cutânea disseminada demonstram uma menor capacidade de conter a infecção do que os pacientes com leishmaniose cutânea simples (VIEIRA *et al.*, 2002). Essa resposta poderia ser explicada possivelmente por eles desenvolverem uma resposta imune inicial não protetora, propiciando a invasão de parasitas na corrente sanguínea e disseminação via hematogênica. Um dado que corrobora essa hipótese é que esses pacientes apresentam com bem mais freqüência sintomas sistêmicos.

Apesar dos pacientes com leishmaniose cutânea disseminada, em geral, apresentarem uma resposta de imunidade celular menos efetiva do que os indivíduos com leishmaniose cutânea localizada, a maioria apresenta uma boa resposta ao tratamento e todos eventualmente curam, aqueles que apresentaram teste de Montenegro não reator, passam a apresentá-lo positivo.

A explicação por que alguns indivíduos desenvolvem leishmaniose cutânea disseminada e outros não, não está bem clara, mas acredita-se que deve haver relação com características individuais da resposta imune do paciente, bem como com a virulência da cepa de *Leishmania Viannia braziliensis* (GOMES *et al.*, 1995; CUPOLILLO *et al.*, 1998; SCHRIEFER *et al.*, 2004).

No Ceará, já diagnosticamos leishmaniose cutânea disseminada proveniente das várias regiões endêmicas do Estado, contudo nenhum estudo sistematizado foi realizado até o momento. O que temos observado é que há uma grande semelhança dos nossos pacientes com os diagnosticados na Bahia, e em outras regiões. Tem-se a impressão que há diferença nos quadros clínicos, especialmente no que diz respeito às lesões, no entanto como não são mostradas as lesões de todos os pacientes e estas não são descritas em todos os seus detalhes, não há como fazer uma análise comparativa.

Tivemos uma criança com mais 100 lesões quase todas muito semelhantes, com um aspecto ulcero-crostosas (Figura 5.4.1A-B). Em outro paciente as lesões tomavam todo o tegumento e somavam 476 lesões, sendo a maioria pápulo-nodulares, mas haviam também lesões ulceradas e outras acneiformes (Figura 5.4.2 e 5.4.3A-B). A mucosa oral tem sido atingida, mas o que tem sido mais frequente é o envolvimento da porção anterior do nariz (Figura 5.4.4). Recentemente relatamos um paciente com 749 lesões. Entre elas haviam lesões nodulares, bem como um grande número de pequenas lesões ulceradas; algumas apesar de medirem poucos milímetros, eram típicas (Figura 5.4.3C-D) (SOUSA *et al.*, 2006). Alguns pacientes além de apresentar lesões tipo acneiformes e papulares excepcionalmente desenvolvem lesões distintas do que é habitualmente descrito na leishmaniose disseminada (Figura 5.4.5). Temos alguns pacientes com leishmaniose cutânea disseminada, que nos foram encaminhados, porque não estavam respondendo ao tratamento satisfatoriamente. Quando os examinamos, apresentavam muitas lesões totalmente cicatrizadas, outras parcialmente cicatrizadas e outras ulceradas (Figura 5.4.6). O aspecto e o estágio de evolução das lesões depende de vários fatores, mas com certeza depende

também do tempo transcorrido entre o início da doença e o momento em que o paciente apresenta-se para avaliação clínica.

O diagnóstico diferencial de leishmaniose cutânea disseminada deve ser feita com leishmaniose dérmica pós calazar (ZIJLSTRA *et al.*, 2003), uma condição raramente vista no Brasil (PRATA; DOMINGUES, 1956), cujas lesões são nodulares e não ulceradas. A leishmaniose cutânea difusa ou leishmaniose anérgica (BRYCESON, 1969; CONVIT *et al.*, 1972), cujas lesões são também nodulares, lembram a leishmaniose dérmica pós calazar e em ambas condições há uma grande riqueza de parasitas nos macrófagos e quase uma ausência de linfócitos no infiltrado celular das lesões. No Brasil o agente etiológico da leishmaniose cutânea difusa é a *L. (L) amazonensis* (COSTA *et al.*, 1998; COSTA *et al.*, 2005; AZEREDO-COUTINHO *et al.*, 2007), que também tem sido responsável por casos de leishmaniose cutânea disseminada (COSTA *et al.*, 1986; CARVALHO *et al.*, 1994) e por várias outras síndromes clínicas (BARRAL *et al.*, 1991; ALEIXO *et al.*, 2006).

Em indivíduos com AIDS e com outras formas de imunodeficiência, a disseminação de infecção leishmaniótica tem sido descrita, essa condição será tratada em outra secção.



**Figura 5.41:** A-B. Lesões úlcero-crostosas.



**Figura 5.42:** A-D - Mesmo paciente. Lesões em todo o tegumento em um total de 476 lesões, a maioria pápulo-nodulares, mas há lesões ulceradas e outras acnei fôrmes.



**Figura 5.43:** A-B-Paciente da figura 5.4.2; C-D- Paciente com 749 lesões, a maioria pápulo-nodulares, mas há lesões ulceradas e outras acnei formes.



**Figura 5.44:** A e C - Envolvimento da porção anterior do nariz com lesões úlcero-crostosas; B e D - lesões ulceradas em outras áreas.



**Figura 5.45:** A-C - Lesões acneiformes e papulares; B - lesão atípica; C - Lesão inferior representando teste de Montenegro (10 mm); D - comprometimento de um pododáctilo.



**Figura 5.46:** Paciente com história de tratamento prévio (272 ampolas de Glucantime®), tendo cicatrizado muitas lesões (C-D) e outras ainda ativas. A pesquisa de amastigota foi positiva em B.

### 5.5. Leishmaniose de Mucosa

A leishmaniose de mucosa é a apresentação clínica mais grave da infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis* e o diagnóstico geralmente é feito em uma fase tardia e conseqüentemente avançada da doença. Podemos afirmar que essa condição mórbida tem sido negligenciada pelo paciente, que na sua maioria tem uma condição socioeconomicocultural desfavorecida e por ser uma doença pouca sintomática e de curso insidioso, contribui muito para uma evolução desfavorável.

A leishmaniose de mucosa é uma condição endêmica no Brasil há um século porque foi descoberta em 1909 no estado de São Paulo (CARINI; PARANHOS, 1909; LINDENBERG, 1909), em situação epidêmica no município de Bauru, embora naquela época, já existissem em muitos estados brasileiros, porque quando Gaspar Vianna (1912) utilizou pela primeira vez o antimonial trivalente para o tratamento da leishmaniose, muitos de seus pacientes eram

provenientes de estados de varias regiões do Brasil: Acre, Amazonas, Bahia, Ceará, Espírito Santo, Mato Grosso, Minas Gerais, Pará, Pernambuco, Rio de Janeiro, São Paulo e Sergipe (d'UTRA e SILVA, 1915). O próprio Gaspar Vianna (1911), ao propor o nome para a nova *Leishmania* - *Leishmania (V.) braziliensis*, o fez em um paciente de Minas Gerais e Carlos Chagas (1913), na mesma época, demonstrava ser a leishmaniose prevalente na região amazônica. Desse modo, trata-se de uma doença comprovadamente endêmica no país há 100 anos, e mesmo assim, os que dela sofrem continuam tendo muitas dificuldades para obter um atendimento médico adequado. A Organização Mundial de Saúde também a inclui entre as doenças negligenciadas.

Leishmaniose de mucosa é uma doença desfigurante e caracterizada por uma imunidade celular exacerbada. Os indivíduos afetados apresentam forte reação ao teste de Montenegro, bem como forte resposta linfoproliferativa a antígenos de *Leishmania* (BACELLAR *et al.*, 2002). A histopatologia das biopsias das lesões mucosas mostram uma intensa reação inflamatória caracterizada por um predomínio de linfócitos e de macrófagos. Nas lesões, poucos ou nenhum parasita é encontrado (MARSDEN, 1986; BITTENCOURT; BARRAL, 1991). Não há dúvida que os achados histológicos podem ser muito variáveis (RIDLEY; MAGALHAES; MARSDEN; 1989, ZAJTCHUK *et al.*, 1989). O exato mecanismo patogênico na leishmaniose de mucosa ainda não está bem esclarecido. Os pacientes com doença de mucosa apresentam aumento da secreção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e diminuição da secreção de IL-10, quando comparados com pacientes com leishmaniose cutânea clássica. As principais fontes de IFN- $\gamma$  e de TNF- $\alpha$  nos pacientes com leishmaniose de mucosa são as células Th1 (RIBEIRO-DE-JESUS *et al.*, 1998; BACELLAR *et al.*, 2002). Levanta-se a hipótese de a hiperatividade imunológica ser responsável em parte pelas lesões de mucosa, se isto realmente ocorre, conclui-se que uma resposta imunológica exacerbada e não modulada pode resultar em dano tissular do hospedeiro (BACELLAR *et al.*, 2002). Com base nestes conhecimentos Lessa e Cols (2001) e Machado e Cols (2007) utilizaram a pentoxifilina um inibidor do TNF- $\alpha$ , associado ao antimonial pentavalente para tratar pacientes com leishmaniose de mucosa. Os resultados foram muito melhores quando comparados a monoterapia com antimonial.

A terminologia utilizada tem sido leishmaniose cutaneomucosa e leishmaniose de mucosa. Os indivíduos que desenvolvem o comprometimento de mucosa, após a cicatrização das

lesões cutâneas têm sido considerados portadores de leishmaniose de mucosa e os que apresentam comprometimento de mucosa, ainda com lesões cutâneas, portadores de leishmaniose cutaneomucosa. Há os pacientes que desenvolvem comprometimento de mucosa por contigüidade, o que não é comum, mas tem sido observado (MARS DEN, 1986). Isso ocorre quando a lesão cutânea se localiza nas proximidades do nariz e a lesão, ao aumentar de tamanho, invade a mucosa, produzindo lesões graves em um intervalo de tempo muito curto e, evidentemente, bem menor do que é observado nas lesões de mucosa sem contigüidade com a lesão cutânea (Figura 5.5.1).



**Figura 5.5.1:** Paciente iniciou com lesão no lábio superior que por não ter recebido tratamento no início da doença, nem tão pouco ter aderido ao tratamento, houve progressão com destruição do lábio superior e porção anterior do nariz.

Há pacientes que apresentam leishmaniose cutânea com comprometimento quase que exclusivo da pirâmide nasal cujo comportamento em relação a resposta terapêutica é muito semelhante ao que se observa na leishmaniose de mucosa (Figura 5.5.2). Existem ainda, os pacientes com lesões de mucosa que, por mais que se investigue não se consegue identificar história prévia de leishmaniose ou cicatriz cutânea compatível. Alguns autores consideram esses indivíduos portadores de leishmaniose de mucosa pura (PESSOA; BARRETO, 1944). Esses indivíduos foram infectados e não desenvolveram lesões cutâneas ou se as desenvolveram, tiveram cura espontânea em um curto espaço de tempo com lesões que passaram despercebidas.

Marsden (1986) informa que em 16% dos pacientes com leishmaniose de mucosa em Três Braços e 8% de uma serie hospitalar, nenhuma cicatriz de pele foi encontrada, nem tão pouco havia história anterior de leishmaniose cutânea.



**Figura 5.5.2:** A-E Pacientes com leishmaniose cutânea com envolvimento da pirâmide nasal com provável envolvimento da cartilagem. Todos curaram, mas com tratamento que fugiu ao padronizado.

Considera-se, em geral, a leishmaniose de mucosa como uma condição pós-leishmaniose cutânea. O tempo entre a lesão cutânea e o aparecimento da doença da mucosa é muito variável, contudo a maioria dos pacientes tem sido diagnosticada 2 ou mais anos após a cicatrização da lesão de pele. Há casos bem documentados de aparecimentos dos sintomas 11, 13, 19 e 24 anos após a cicatrização da lesão cutânea (WALTON, 1987; WALTON *et al.*, 1973). Apresentamos um paciente, cujos sintomas de sua doença mucosa iniciaram 33 anos, após a cicatrização de úlcera na perna direita, que contraiu com a idade de 15 anos, em 1945:

*Paciente de 58 anos é admitido no hospital em 1988, com úlcera nasal e destruição do septo. Informava que sua doença havia iniciado há 10 anos, quando tinha 48 anos (1978) com sintomas de obstrução nasal e episódios de sangramento nasal. Informava que tinha tido uma úlcera na perna direita quando tinha 15 anos, não lembra detalhes, mas informa que, após vários meses, a ferida cicatrizou. Ao exame, apresentava cicatriz sugestiva de leishmaniose cutânea, destruição da parte anterior da pirâmide nasal e com grande área da mucosa nasal ulcerada (Figuras 5.5.3A-B). O teste de Montenegro foi reator forte e uma biópsia da úlcera nasolabial mostrou raros amastigotas. Foi tratado com Glucantime 20 mg/kg/dia, durante 30 dias, e as lesões cicatrizaram (Figuras 5.5.3C-D). Em 2002, catorze anos após a aparente cura, apresentou-se com recidiva que havia se iniciado há alguns anos, foi tratado novamente para leishmaniose e os sintomas e as lesões melhoraram. Em 2006, com 76 anos, foi readmitido com disfonia grave, com fala totalmente ininteligível e muitos lesões na mucosa do lábio superior e mucosa oral (Figuras 5.5.3E-G). Foi iniciado Glucantime e o paciente desenvolveu fibrilação atrial. O Glucantime foi descontinuado e foi iniciado anticoagulante o que contra indicou biópsia. Na laringoscopia foi observado comprometimento mucoso indo da laringe até as cordas vocais. Foi iniciado fluconazol, considerando ser uma alternativa terapêutica na leishmaniose e por ser uma droga menos tóxica. O paciente melhorou de modo lento, mas gradual e após 14 meses de tratamento com 300 mg de fluconazol por dia, as lesões haviam melhora de modo significativo, mas o que mais chama a atenção é a grave estenose da transição orofaríngea (Figuras 5.5.3H), que fica difícil de se entender como o paciente consegue se alimentar sem dificuldades. Durante este período, o paciente tolerou bem o fluconazol e, em nenhum momento, apresentou alteração bioquímica hepática ou queixa que pudesse ser atribuída ao fluconazol. Considerando que esse paciente estava doente desde 1978 de leishmaniose de mucosa, quando ainda em tratamento em 2008, sua doença tinha 30 anos de evolução.*

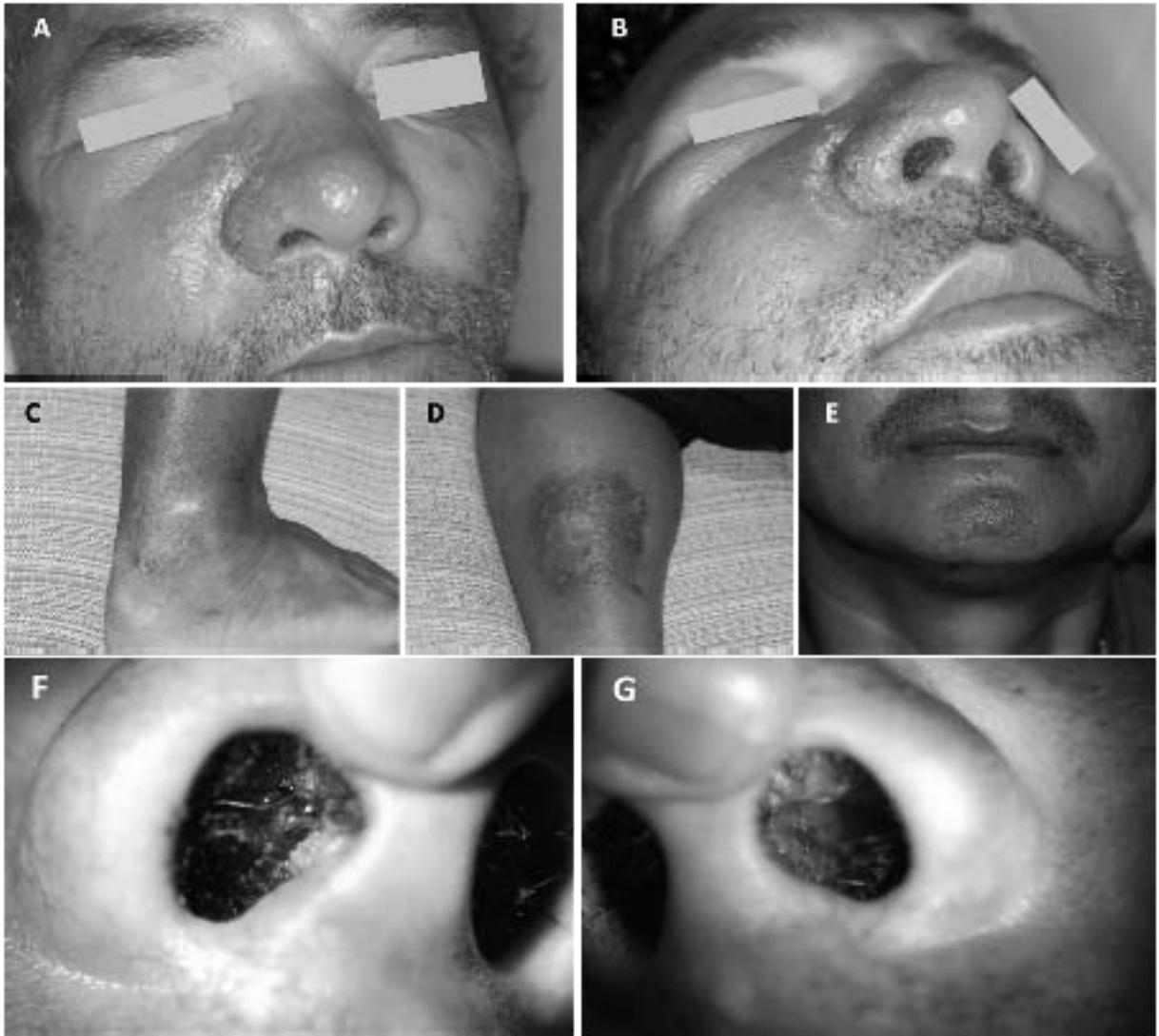


**Figura 5.5.3:** A-B – Lesões presentes em 1988; C – Nariz em tapir após tratamento em 1988; D – Foto do último internamento com sequel a cicatricial nas al, mas nota-se edema do lábio superior; E-G - Lesões presentes no final de 2006; H – Após alguns meses de tratamento evidenciando estenose e grave da oro faringe.

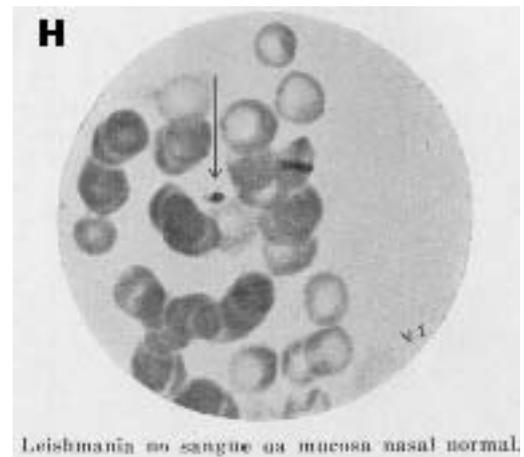
Ao examinarmos os trabalhos de Villella (1939), Villella *et al.* (1939), Pessoa (1941) e Pessoa e Barreto (1944) e o de Boaventura *et al.* (2006), concluímos que os pacientes com leishmaniose de mucosa tem tido o diagnóstico feito muito tardiamente e mais tarde do que poderia ser feito. Villella (1939) estudou 106 pacientes de um grupo de 300 com leishmaniose de mucosa, sobre os quais haviam informações do tempo transcorrido entre a lesão cutânea e o aparecimento da lesão de mucosa. Observou que, em 10% dos casos, as lesões de mucosa apareceram simultaneamente com as lesões de pele e em 70% dos pacientes o comprometimento da mucosa apareceu após um ou mais anos da lesão cutânea, sendo que em 30% a lesão mucosa apareceu após 5 anos. Villella identificou os casos de comprometimento simultâneo fazendo busca ativa, pois como otorrinolaringologista fazia exame específico de todos os pacientes com lesões cutâneas. Na mesma época Pestana, Pessoa e Correa (1939) encontraram comprometimento simultâneo da mucosa nasal em 11.8% de seus pacientes com leishmaniose cutânea e Llanos-Cuentas *et al.* (1984) em 57 pacientes com doença de mucosa encontraram 8 (14%) com doença cutânea ativa. No Ceará esse percentual tem sido bem menor (SOUSA *et al.*, 1995). Apresentamos um paciente que desenvolveu lesões mucosas concomitantemente com as lesões cutâneas (Figuras 5.5.4A-B) e um paciente que apresentou lesão mucosa quando as lesões cutâneas estavam quase todas cicatrizadas (Figuras 5.5.4C-G).

Villella, Pestana e Pessoa (1939) examinaram a mucosa nasal de 12 pacientes com leishmaniose cutânea, com doença de evolução de um a seis meses, todos com forte reação de Montenegro. Em quatro pacientes encontraram *Leishmania* através de curetagem da mucosa do septo nasal (Figuras 5.5.4H). Três desses pacientes apresentavam a mucosa nasal totalmente normal. Considerando essa questão, Villella (1939) assim escreveu:

*Sendo a doença de evolução tórpida e indolor, só virá a impressionar o doente depois da formação de crostas e obstrução nasal, prejudicando-lhe sobretudo o sono, que é o fator de maior queixa (dificuldade de dormir). Muitas vezes, ao examinar um paciente por questões puramente de otologia, tenho encontrado extensas lesões da mucosa nasal ... Como aplicação prática desse nosso modo de encarar a questão, pensamos que todo doente de leishmaniose, ainda que apresentando aparentemente só lesões cutâneas, deve ser submetido a exame minucioso da mucosa nasal, a fim de ser registrada qualquer lesão que nela ocorra e receber tratamento conveniente logo nas fases iniciais.*



**Figura 5.5.4:** A-B Nota-se hiperemia e edema mais evidente na figura B e comprometimento nasal mais observado à direita e o septo apresentava-se com lesão; C-E Lesões cutâneas cicatrizadas; F-G - Narinas com lesões na mucosa; em F observa-se sangramento e em G hiperemia e ulcerações; H - Presença de amastigota indicada pela seta em material curetado da mucosa nasal aparentemente normal em um paciente com leishmaniose cutânea (VILLELA,PESTANA, PESSOA, 1939).



Em um trabalho recente, Boaventura *et al.* (2006) avaliaram 220 pacientes com leishmaniose cutânea ativa, em Jequié na Bahia. Em 6 pessoas diagnosticaram leishmaniose da mucosa nasal. Um desses pacientes, além do comprometimento da mucosa, tinha perfuração do septo nasal e apresentava também envolvimento da cavidade oral, da faringe e da laringe. Era um indivíduo de 52 anos, com oito meses de evolução de leishmaniose cutânea. Esse estudo apresenta resultados muito semelhantes aos de Villela *et al.* (1939) e mostra a necessidade de colocar em prática as recomendações de Villela (1939). Esse trabalho torna imperativa a realização de estudos semelhantes nas demais áreas endêmicas do Brasil.

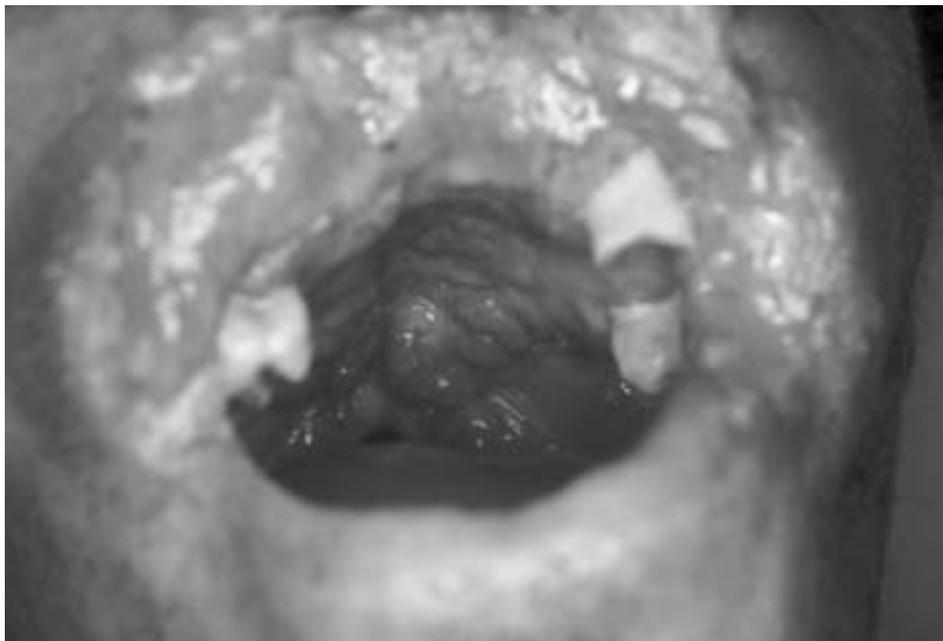
No Ceará, segundo dados da Fundação Nacional de Saúde (Jose Wellington Oliveira Lima, dados não publicados) e dados de um estudo realizado em Baturité (SOUSA *et al.*, 1995), a incidência da leishmaniose de mucosa é menor que 1%, entretanto, o exame da cavidade nasofaríngea não foi realizado rotineiramente nos pacientes com leishmaniose cutânea, sem queixas nasoorofaríngeas.

O comprometimento mucoso ocorre mais frequentemente no nariz (Figura 5.5.5A-F), entretanto pode haver comprometimento múltiplo, como naso-buco-faríngeo-laríngeo (VILLELA, 1939; MARSDEN, 1986). Em um paciente havia comprometimento naso-buco-faríngeo-laríngeo-traqueal (Figura 5.5.6). Infelizmente o diagnóstico do comprometimento da traquéia é, na maioria das vezes, feito na necropsia. Esses são casos raríssimos e o alcoolismo contribui para a não aderência ao tratamento (MARSDEN 1986), ou a não resposta ao tratamento (MARSDEN *et al.* 1998).

Villela (1939), analisando 187 casos de leishmaniose de mucosa, observou que todos tinham acometimento nasal. Contudo, apenas com comprometimento nasal foram observados 146 pacientes (78%) e com comprometimento de múltiplas mucosas (naso-buco-faríngeo-laríngeo) haviam 15 casos (8%). Marsden (1986), em 52 pacientes com comprometimento de apenas uma área mucosa, observou que o nariz representava 90% (47 casos) da casuística e que, em dois deles, apenas a faringe estava envolvida e em três, o comprometimento era exclusivamente laríngeo (LLANOS-CUENTAS *et al.*, 1984; MARSDEN *et al.*, 1985). Por outro lado, quando o comprometimento mucoso é múltiplo, o nariz sempre apresenta lesão, fato observado por Villela (1939) em 187 casos e por Marsden (1986) em 25 casos.



**Figura 5.5.5:** A-B Paciente com nítido comprometimento nas al que apresentava também perfuração do septo. C-D Paciente com evidente envolvimento de ambas as narinas e do septo. E-F Paciente com comprometimento do nariz e junção naso-labial (E) e evidente perfuração do septo (F).

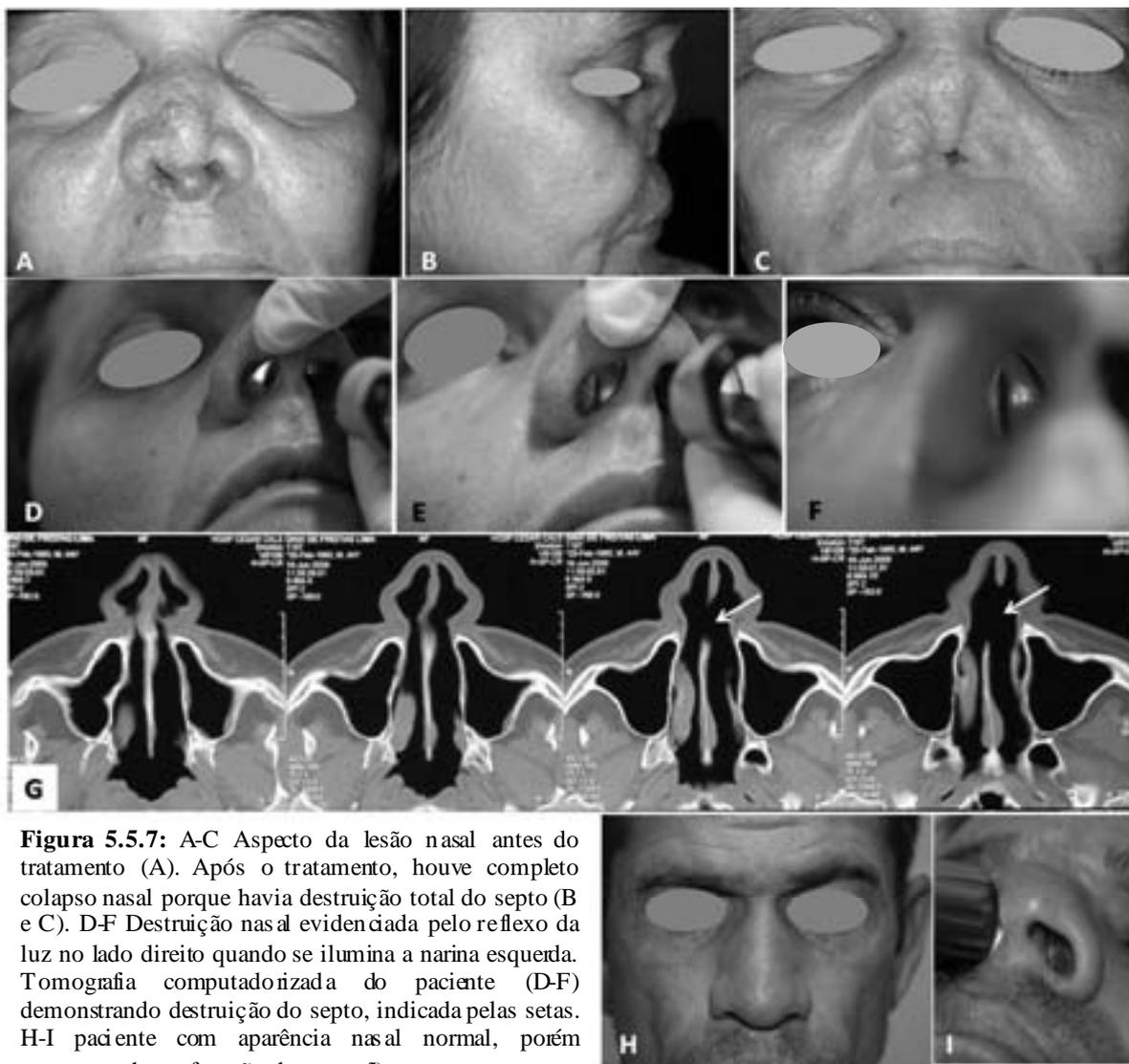


**Figura 5.5.6:** Destuição do lábio superior e extenso comprometimento do palato em um indivíduo que apresentava lesões naso-faringo-laringeas. Na necrópsia, foi observado grave envolvimento traqueal.

Em 47 casos apenas com comprometimento nasal, Marsden (1986) constatou lesão de aspecto granulomatoso em 72% das lesões e em 42% deles havia perfuração do septo. Em 10% havia colapso nasal (Figura 5.5.7A-C) e pólipos foram observados em 8% dos casos. O local habitual das lesões nasais é sobre a cartilagem da parte anterior do septo, próximo as narinas. Felizmente esse é um local de fácil visualização, ao exame utilizando um espelho nasal, ou apenas com uma boa luz e virando o nariz para o lado oposto. Em havendo perfuração, quando se ilumina a narina, observa-se a luz refletir do lado oposto (Figura 5.5.7D-E). Placas com aspecto granulomatosas, úlceras e mesmo pólipos são visíveis no epitélio do septo (MARS DEN, 1986). A aparência externa do nariz, muitas vezes, não diz da gravidade da lesão, mesmo quando praticamente toda a cartilagem do septo foi destruída (Figura 5.5.7H-I).

Na cavidade bucal a mucosa labial, o palato duro, o palato mole e a úvula podem todos apresentar lesões. A úvula inicialmente fica muito aumentada de volume (Figura 5.5.8A), pode então necrosar e ficar totalmente destruída (WALTON, 1987) (Figura 5.5.8B). A lesão do palato pode ter um aspecto vegetante, lembrando muito um processo neoplásico (Figura 5.5.8C), mas quando ocorre a cura, o palato pode voltar ao aspecto normal (Figura 5.5.8D). Entretanto, no processo de cicatrização, o palato mole pode ficar aderido à parede posterior da orofaringe, fechando a nasofaringe. Essas alterações são visíveis, facilmente, no exame da cavidade oral e a

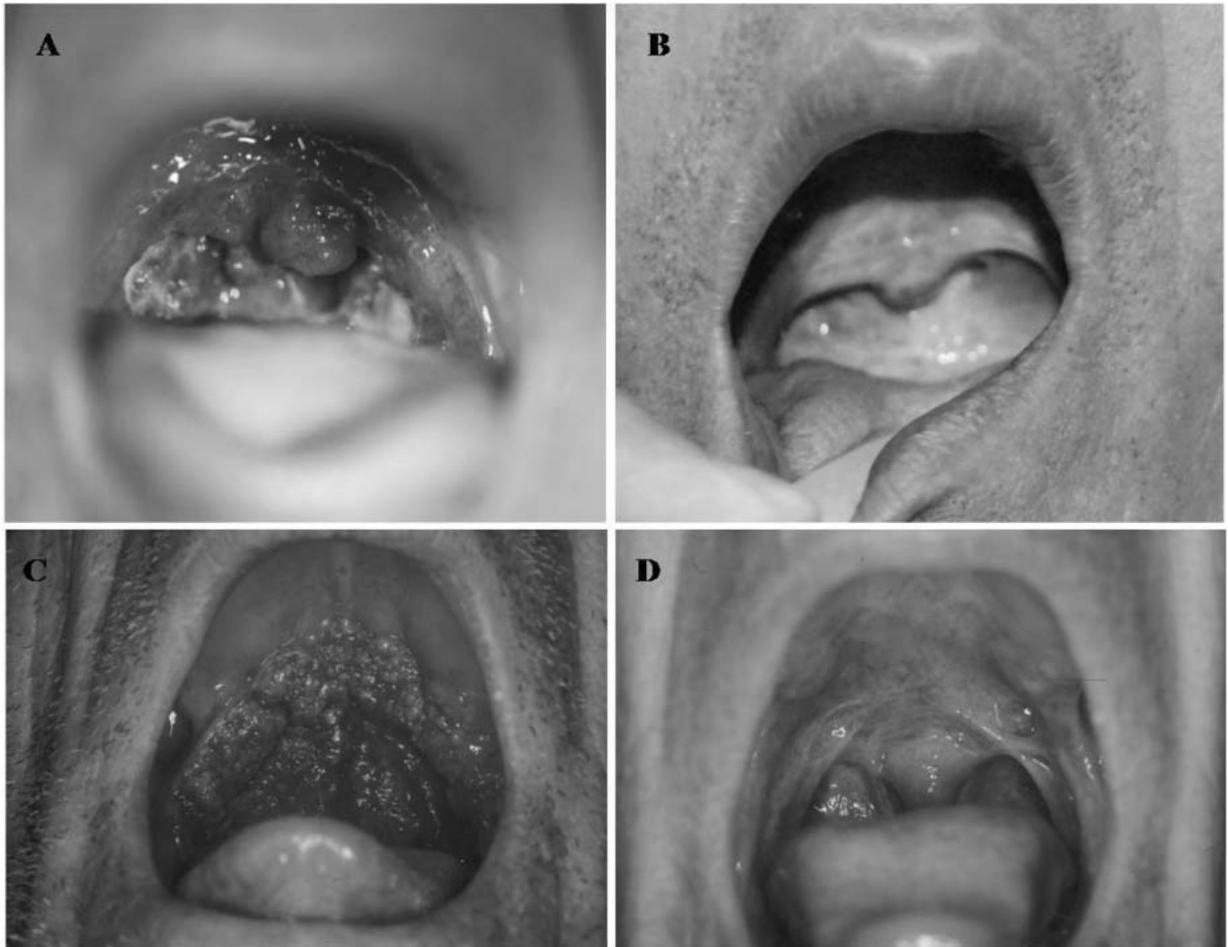
coleta de material para histopatologia é facilmente realizada com um *punch* (MARS DEN, 1986) que pode ser de 3 mm. Entretanto, uma biopsia com bisturi às vezes é mais difícil de ser feita e produz mais sangramento.



**Figura 5.5.7:** A-C Aspecto da lesão nasal antes do tratamento (A). Após o tratamento, houve completo colapso nasal porque havia destruição total do septo (B e C). D-F Destruição nasal evidenciada pelo reflexo da luz no lado direito quando se ilumina a narina esquerda. Tomografia computadorizada do paciente (D-F) demonstrando destruição do septo, indicada pelas setas. H-I paciente com aparência nasal normal, porém apresentando perfuração do septo (I).

O comprometimento da laringe é suspeitado pela voz rouca e, inicialmente, a laringoscopia indireta pode ser dificultada pela presença do edema. Nesses casos, o exame é realizado uma ou duas semanas após o início da terapêutica, quando ainda se observa grande processo inflamatório laríngeo generalizado, particularmente na região da fossa piriforme. O envolvimento da traquéia ocorre, e muitas vezes apenas é diagnosticado na necropsia. Para ser visualizada, anestesia geral deve ser aplicada. Quando o envolvimento da laringe faz parte de um

comprometimento de múltiplas mucosas, o diagnóstico deve ser feito com material de outras áreas, não necessitando de realizar biopsia da laringe. Quando a única mucosa afetada é a da laringe, anestesia geral é necessária para realizar o procedimento com laringoscopia direta (MARSDEN, 1986).



**Figura 5.5.8:** A. Orofaringe apresentando hiperemia e secreção espessa devido ao processo inflamatório, bem como úvula aumentada de volume. B. Aspecto cicatricial da orofaringe após cura, onde se evidencia destruição parcial da úvula. C-D. Lesão vegetante no palato e faringe antes (C) e após o tratamento (D).

O diagnóstico diferencial de leishmaniose de mucosa deve ser feito especialmente com paracoccidiodomicose e com neoplasia, o que é resolvido com uma biopsia. Vários trabalhos tem tratado da histopatologia da leishmaniose de mucosa, contudo um dos que melhor tratam a questão é o de Klotz e Lindenberg (1923).

A população de pacientes com leishmaniose de mucosa ou não recebeu tratamento algum ou recebeu tratamento inadequado. Quando se inicia o tratamento de leishmaniose com comprometimento da laringe, existe o risco de obstrução das vias aéreas por edema, numa reação tipo Jarisch-Herxheimer (MARSDEN, 1986; COSTA *et al.*, 1986; WALTON, 1987). Contudo, em havendo qualquer sinal de desconforto respiratório o uso de corticosteróide está indicado (WALTON, 1987).

Na patogênese da leishmaniose de mucosa, sempre houve o questionamentos de como a *Leishmania (V.) braziliensis* chegaria à mucosa nasal. Contudo, desde que a doença passou a ser estudada, houve a hipótese de que deveria haver disseminação linfática ou hematogênica (d'UTRA E SILVA, 1915; KLOTZ; LINDENBERG, 1923; PESSOA; BARRETO, 1944). Essa hipótese foi mantida ao longo dos anos (MARSDEN; NONATA, 1975; MARSDEN *et al.*, 1977; MARSDEN *et al.*, 1984; MARSDEN, 1986; WALTON, 1987). As informações acumuladas, ao longo dos anos, permitem-nos afirmar que a *Leishmania* chega à mucosa nasal por via hematogênica. A presença de sintomas sistêmicos (SOUSA *et al.*, 1987; SOUSA *et al.*, 1988; SOUSA *et al.*, 1989; SOUSA *et al.*, 1991; SOUSA *et al.*, 1993; SOUSA *et al.*, 1995) reforça a existência de parasitemia. Reforçando essa hipótese, há vários estudos que demonstram a existência de *Leishmania* no sangue periférico, tanto na fase aguda, como em diferentes fases da infecção e, em pacientes clinicamente curados, bem como em assintomáticos de áreas endêmicas (BOWDRE *et al.*, 1981; MARTINEZ *et al.*, 1992; NUWAYRI-SALTI *et al.*, 1992; SOUSA *et al.*, 1995; CAMERA *et al.*, 2006; VERGEL *et al.*, 2006). Além disso, a linfadenopatia descrita há muitos anos e mais recentemente, indica a disseminação linfática (DARRIER; CHRISTMAS, 1901; SPLENDORE, 1912; PESSOA; BARRETO, 1944; DANESHBOD, 1978; NEVA *et al.*, 1979; BOWDRE, 1981; BERGER *et al.*, 1985; BARRAL *et al.*, 1992; BARRAL *et al.*, 1995; MORAES *et al.*, 1993; SOUSA *et al.*, 1995; HARMS *et al.*, 2005).

Ainda existem muitas lacunas na compreensão da patogênese da leishmaniose de mucosa: por que alguns indivíduos desenvolvem doença da mucosa e outros não? Por que, em alguns pacientes, as mucosas são afetadas na fase ativa da leishmaniose cutânea e em outros há um período de latência de mais de uma década? Outra questão, diz respeito à localização preferencial pelo septo nasal. Estudos experimentais demonstram que partículas de colóide marcadas com material radioativo, quando injetadas por via intravenosa, ficam presas em vênulas especializadas

do septo nasal (KANAN; RYAN, 1975), em virtude da estrutura anatômica dessa área (DAWES; PRICHARD, 1953). Entretanto, leishmanias em macrófagos devem ficar presas em vênulas de outros órgãos e por outro lado nada ocorre. Deve-se levar em consideração, que o septo nasal, por ser uma área cartilaginosa, provavelmente não monta uma resposta imune adequada, apesar desses pacientes apresentarem resposta imune normal (CARVALHO *et al.*, 1985). Outro fator que deve contribuir é a temperatura dessa área. As leishmanias se desenvolvem melhor em temperaturas mais baixas, há evidências experimentais que confirmam esse fato (BERMAN; NEVA, 1981; SACKS *et al.*, 1983; CALLAHAN *et al.*, 1996). Fundamentado nesses conhecimentos a termoterapia tem sido utilizada com sucesso no tratamento de leishmaniose cutânea em humanos (NAVIN *et al.*, 1990; LOBO *et al.*, 2006).

A incidência da leishmaniose de mucosa tem sido muito variável, se considerarmos as diferentes publicações. Há relatos de que 80% dos pacientes com leishmaniose cutânea com mais de um ano de evolução desenvolvem leishmaniose de mucosa (PESSOA, 1941). Esses dados contradizem-se totalmente com os mais recentes. Aqueles eram pacientes em centros de referência, que com certeza sempre tratavam os casos mais graves e desse modo os dados estatísticos dizem respeito a um grupo específico de pacientes tratados em uma instituição assistencial e não o que realmente ocorre em uma região endêmica. D'Utra e Silva (1915) relata que 75% dos seus pacientes eram portadores de leishmaniose de mucosa, mas a maioria era também de pacientes hospitalizados. No estado da Bahia, trabalhos mais recentes demonstram que um percentual de aproximadamente 3% dos doentes com leishmaniose cutânea apresentam doença de mucosa (JONES *et al.*, 1987), percentual mais alto do que o do Ceará, que é menor que 2% (SOUSA *et al.*, 1995; J. W. Oliveira-lima dados não publicados). A razão dessa diferença não está bem clara. Considerando que, a quase totalidade dos casos a leishmaniose de mucosa, ocorre em indivíduos que não receberam tratamento ou que foram tratados de modo inadequado (MARSDEN, 1986), é de se perguntar se nossos pacientes tem melhor acesso ao tratamento, ou se é porque os nossos dados não refletem o que realmente ocorre no estado. Essa segunda hipótese parece pouco provável, mas estudos específicos sobre leishmaniose de mucosa precisam ser realizados no estado do Ceará. Uma hipótese que se levanta é se seria a diversidade genética das cepas de *Leishmania (V.) braziliensis* responsáveis por essas diferenças em incidências regionais, razões pelas quais alguns indivíduos desenvolvem a doença e outros não (CUPOLLILO *et al.*, 1998; CUERVO *et al.*, 2004) ou se seriam características de resposta imune

ou genéticas do próprio indivíduo (GAZE *et al.*, 2006; CASTELLUCCI *et al.*, 2005). Essas questões necessitam de mais estudos para serem esclarecidas.

Leishmaniose de mucosa é uma doença grave e cada paciente deve ser avaliado de modo minucioso na apresentação e durante o seguimento. Idealmente, uma revisão semestral após a cura clínica evitaria o retardo do tratamento da forma mucosa e a terapêutica precoce poderia trazer muito benefício para o paciente, evitando destruição tissular. Aqueles com sequelas, com indicação de cirurgia plástica (PITANGUY; RIBIERO, 1965), devem ser submetidos à cirurgia reparadora, pelo menos um ano após a cura e, se possível, com a demonstração de sorologia para *Leishmania* negativa (MARSDEN, 1986).

## 5.6. Coinfecção *Leishmania* e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

*Leishmania* e HIV são parasitas intracelulares que acometem quase que as mesmas células alvo no hospedeiro humano. *Leishmania* infecta e se multiplica nos macrófagos, e o HIV além de infectar células T CD4<sup>+</sup> pode também invadir e se replicar nos macrófagos (MOSIER; SEIBURG, 1994; OLIVIER *et al.*, 2003). A presença de ambos os microorganismos, no mesmo tipo de célula, pode ter importantes implicações na expressão e disseminação do HIV e da *Leishmania* (TREMBLAY *et al.*, 1996; GARG *et al.*, 2009). Ambas as infecções alteram a resposta imune celular, predominantemente Th1 ou Th0 para Th2, através de mecanismos complexos mediados por citosinas, levando a uma susceptibilidade a ambas as infecções (REINER; LOCKSLEY, 1995). Entre as alterações de citocinas, tem sido demonstrada uma inibição na produção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ), reduzindo a capacidade leishmanicida dos macrófagos, tornando-os incapazes de eliminar as amastigotas intracelulares, através da ação tóxica do óxido nítrico (BHATTACHARYYA *et al.*, 2002).

Os efeitos da infecção viral tendem a predominar sobre aqueles causados pelo parasito e a imunodepressão, induzida pelo HIV prevalece sobre a resposta celular provocada pela *Leishmania*. A depleção de células T CD4<sup>+</sup>, induzida pelo HIV, implica em uma perda de células capazes de reconhecer os antígenos de *Leishmania* e de estimular os linfócitos B. Isso explicaria a alta taxa de sorologia negativa para *Leishmania* em pacientes coinfectados com HIV, em contraste com o que se observa nos indivíduos com leishmaniose, mas não infectados com HIV que apresentam uma resposta humoral forte e específica (GRADONI *et al.*, 1993; MEDRANO *et al.*, 1998). O HIV também provoca uma inibição da resposta proliferativa contra a *Leishmania*, favorecendo a disseminação do parasita e, assim, a *Leishmania* pode ser encontrada em localizações atípicas, bem como esses indivíduos apresentam parasitemia elevada. Tem sido observado que a infecção pela *Leishmania* aumenta a replicação do HIV, tanto em culturas de células, quanto em indivíduos coinfectados (OLIVIER *et al.*, 2003), devido principalmente a ativação crônica do sistema imune (CACOPARDO *et al.*, 1996), sendo esse um dos principais determinantes da progressão da doença causada pelo HIV. A ativação imune aumenta a expressão de co-receptores virais (CCR5 e CXCR4), diminui a secreção de citosinas B (KALINKOVICH *et al.*, 1999; HAILU *et al.*, 2004), e favorece a entrada, integração, formação e

liberação de partículas virais (SREBEL; BOUR, 1999). Isso traz consigo um aumento da secreção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6 E IL-10) e afeta o ciclo celular (FAHEY, 1998; COHEN; FAUCI, 1998). Tudo isso, resulta na progressão da imunodeficiência e, em consequência, uma redução na sobrevivência do indivíduo (GROSSMAN *et al.*, 1998; BENTWICH *et al.*, 1998; ANDERSON *et al.*, 1998; GOUGEON; MONTAGNIER, 1999; HAZENBERG *et al.*, 2000).

Tem sido demonstrado que o lipofosfoglicano (LPG) da *Leishmania infantum* pode induzir a expressão de HIV em células mononucleares de sangue periférico de pacientes com infecção latente (BERNIER *et al.*, 1995), provavelmente devido à secreção de TNF- $\alpha$  (FOLKS *et al.*, 1987; FOLKS *et al.*, 1989). A iniciação da expressão do HIV esta associada com uma elevação dos níveis de IL-4, IL-6 e IL-10, isso é fruto de observações que marcam um aumento progressivo da carga do RNA viral em pacientes coinfetados (CACOPARDO *et al.*, 1996). Na verdade, o sucesso do tratamento da leishmaniose cutânea, de mucosa e visceral tem sido correlacionado com a diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$  (BIBEIRO-DE-JESUS *et al.*, 1998; BLACKWELL, 1999).

A resposta do paciente coinfetado ao tratamento da leishmaniose depende da carga viral inicial. Pacientes com boa resposta ao tratamento da leishmaniose mostraram redução acentuada da carga viral pós tratamento (BERHE *et al.*, 1999), ao contrario, os indivíduos com pouca resposta ao tratamento da leishmaniose apresentam a carga viral pos tratamento muito elevada.

A leishmaniose visceral promove o desenvolvimento de uma condição definidora de AIDS, bem como sua progressão clínica (GUERIN *et al.*, 2002) e assim reduz a expectativa de vida dos indivíduos infectados pelo HIV. Por outro lado, um individual HIV<sup>+</sup> vivendo em uma área endêmica de leishmaniose visceral, tem uma probabilidade muitas vezes maior de desenvolver a doença, quando comparado com os não portadores de HIV (DESJEUX, 2000; GUIRIN *et al.*, 2002). A infecção pelo HIV reduz a possibilidade de recuperação pós-tratamento da leishmaniose, bem como aumenta as chances de recidiva (ALVAR, 1994; ALVAR *et al.*, 1997; PINTADO *et al.*, 2001; ALVAR *et al.*, 2008). A coinfeção HIV-leishmania é uma associação muito grave porque os dois microorganismos agem em sinergismo (WOLDAY *et al.*, 1999).

### 5.6.1 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da leishmaniose variam de acordo com o grau de imunodeficiência do indivíduo infectado pelo HIV. Como o HIV e a *Leishmania* parasitam o macrófago, ele perde a capacidade de eliminar a *Leishmania* e, por outro lado, o HIV se estiver “latente” será ativado pela *Leishmania*, ou se replicara ainda mais, se a doença estiver em plena progressão. Sabemos que a *Leishmania (V.) braziliensis* no indivíduo sem imunodeficiência, após inoculada pelo flobotômico, se multiplica no local da inoculação (ALMEIDA ET AL 2003), atinge os linfáticos onde se multiplica, produzindo uma adenopatia satélite, que pode ser clinicamente muito evidente (SOUSA ET AL, 1995). Acompanhando as manifestações linfadenopáticas, há manifestações sistêmicas como febre, adinamia, perda de peso e ao exame físico pode ser observado hepatoesplenomegalia (SOUSA *et al.*, 1987; SOUSA *et al.*, 1988; SOUSA *et al.*, 1993; SOUSA *et al.*, 1995; BARRAL *et al.*, 1993; ROMERO *et al.*, 1999; HARMS *et al.*, 2005) e que durante essa fase e mesmo muito tempo depois pode ocorrer parasitemia (MARTINEZ *et al.*, 1992; GUEVARA *et al.*, 1994; SOUSA *et al.*, 1995). Há evidência de que a *Leishmania* persiste na pele, mesmo após a cura clínica da leishmaniose cutânea (NEVA *et al.*, 1979; MENDONCA *et al.*, 2004; SCHUBACH *et al.*, 1998). Esses fatos levam ao questionamento se realmente pode-se conseguir a cura parasitológica (SARAVIA *et al.*, 1990; ROSSEL *et al.*, 1992).

Estamos relatando o que ocorre no hospedeiro humano imunocompetente, o que nos leva a concluir que em um indivíduo com infecção pelo HIV e principalmente em uma pessoa com doença pelo HIV, seja do ponto de vista clínico ou apenas do ponto de vista imunológico, a evolução seja mais desfavorável. Quando me refiro doença pelo HIV apenas do ponto de vista imune, é porque sabemos que na infecção pelo HIV, diferente do que, por exemplo, ocorre com os vírus do grupo herpes, não há uma latência plena. Acredita-se que o HIV, mesmo que seja muito lentamente (PERSAUD *et al.*, 2003), está sempre se multiplicando, está continuamente produzindo dano ao sistema imune (HO *et al.*, 1995; WEI *et al.*, 1995; LAFEUILLADE *et al.*, 1998; CHUN; FAUCI, 1999; LAWN *et al.*, 2001; PERSAUD *et al.*, 2003). Estudos de tecido linfóide de indivíduos infectados com o HIV revelam a natureza disseminada da infecção viral e o fato de que o tecido linfóide é na verdade o grande alvo e reservatório da infecção pelo HIV.

Além do mais, tornou-se evidente que o HIV se multiplica continuamente, em grau variado no tecido linfóide apesar do indivíduo infectado parecer clinicamente bem. O curso clínico pode variar amplamente entre indivíduos, mas a natureza da doença na maioria das pessoas é inexoravelmente progressiva (PANTALEO *et al.*, 1993; FAUCI, 2003). Esta atividade viral parece apenas ser bloqueada nos indivíduos em terapêutica antiretroviral efetiva, levando a uma carga viral “indetectável” (BLANKSON *et al.*, 2002). Entretanto mesmo com carga viral mantida “indetectável” por até três anos, o reservatório viral persiste e a replicação do HIV volta a ocorrer algumas semanas após a descontinuação da medicação antiretroviral (CHUN; FAUCI, 1999; BLANKSON *et al.*, 2002).

As manifestações clínicas da leishmaniose ocorrerão em duas circunstâncias, resultante de uma infecção, após o indivíduo ter se contaminado com o HIV, ou por reativação de uma infecção leishmaniótica do passado. No primeiro cenário, se a imunidade celular do indivíduo tiver sofrido poucos danos, a apresentação da leishmaniose será semelhante a que descrevemos nos capítulos anteriores. Entretanto, se a infecção ocorrer em uma fase avançada da doença pelo HIV, as manifestações serão exacerbadas, o mesmo ocorrendo com a reativação. Em geral, no indivíduo com importante comprometimento da imunidade celular, há uma tendência a formação de lesões não ulceradas, pois a ulcera resulta da resposta imune. Se a resposta é pequena ou “inexistente” se observará a presença de poucos linfócitos e muitos macrófagos parasitados, às vezes com grande carga parasitária. Um quadro semelhante ao que é visto na leishmaniose cutânea difusa, por isso muito relatos mostram esse tipo de apresentação clínica (COURA *et al.*, 1987, SOUSA *et al.*, 1993). Sabemos que teoricamente qualquer órgão que tem células fagocíticas pode ser parasitado, desse modo as apresentações podem ser as mais diferentes possíveis. As descrições tem demonstrado que a disseminação cutânea sem ulceração é uma apresentação frequente, inclusive com quadro típico de leishmaniose cutâneas difusa (COURA *et al.*, 1987; CUNHA *et al.*, 1991; MACHADO *et al.*, 1992; SOUSA *et al.*, 1993; GILLS *et al.*, 1995; HERNANDEZ *et al.*, 1995; NOGUEIRA-CATANON *et al.*, 1996; MATTOS *et al.*, 1998; ROSATELLI *et al.*, 1998; PEREZ *et al.*, 2006). Por outro lado, a visceralização com quadro semelhante ao calazar causado pela *Leishmania (V.) braziliensis*, tem sido relatado por vários autores (HERNANDEZ *et al.*, 1993; HERNANDEZ *et al.*, 1995). Em relação às apresentações de mucosa, o que tem sido descrito são evoluções mais agudas (MACHADO *et al.*, 1992; GALIOTO; FORNARO, 2002), com sinusite esfenoidal e neurite óptica (HUNA BARON *et al.*,

2000). Em geral ha um grande numero de amastigotas. Quadro totalmente diferentes do que e observado em pacientes imunocompetentes, que apresentam uma evoluçao insidiosa e com pobreza em parasitas nas lesões (MARSDEN, 1986).

Há relatos da concomitância de herpes zoster e *Leishmania* na mesma lesão (BARRIO *et al.*, 1996; DEL GIUDICE, 1996), bem como o encontro de *Leishmania* em sarcoma de Kapósi de pele (ROMEU *et al.*, 1991; GALLEGRO *et al.*, 1996; ABAJO *et al.*, 1997; ELAMIN *et al.*, 2005). Por outro lado, lesões leishmanioticas cutâneas mimetizando sarcoma de Kapósi, tem sido descritas (SOUSA *et al.*, 1993; GONZALEZ-BEATO, 2000; NIAMBA *et al.*, 2006). Alguns pacientes apresentam lesões cutâneas tipo psoriáticas disseminadas, com histopatologia de leishmaniose cutânea difusa (RUBIO *et al.*, 1997). Quadros dermatológicos causados por *Leishmanias infantum* têm sido descritos com frequência (ALVAR *et al.*, 1997; COLEBUNDERS *et al.*, 1999; PUIG; PRADINAUD, 2003; DESJEUX; ALVAR, 2003; CRUZ *et al.*, 2006; LOPEZ-MEDRANO *et al.*, 2007), o mesmo tem sido relatado com a *Leishmania chagasi* (ORSINI *et al.*, 2002) e outras espécies de *Leishmania* não caracterizadas (PHAROAH *et al.*, 1993; DAUDEN *et al.*, 1996; POSTIGO *et al.*, 1997; ARA *et al.*, 1998; ELAMIN *et al.*, 2005). Lesão nodular não ulcerada, apenas nos locais de tatuagem tem sido descritas, fazendo parte de um quadro sistêmico (LOPEZ-MEDRANO *et al.*, 2007). Quadro simulando sinusite esfenoidal subaguda, acompanhado de sintomas de neurite óptica tem ocorrido (HUNA BARON *et al.*, 2000). Uma característica, nesses pacientes é a frequência de recidiva e a resposta terapêutica bem inferior ao que se observa nos pacientes imunocompetentes (ALVAR *et al.*, 1987; SOUZA *et al.*, 1998; COUPPIE *et al.*, 2004; CRUZ *et al.*, 2006).

A terapia antiretroviral indiscutivelmente reduziu em muito o número de casos de leishmaniose em pacientes com AIDS, especialmente na Europa, onde a coinfeção tem sido muito bem estudada (ALVAR *et al.*, 2008). Esse é um beneficio que os indivíduos infectados com o HIV no Brasil poderão ter, caso façam o diagnóstico precoce da infecção viral (OKIE, 2006). Infelizmente, muitos pacientes somente tomam conhecimento de serem portadores da infecção pelo HIV, quando da ocorrência de uma infecção oportunistica. Considerando que ainda não houve o encontro pleno das duas epidemias, mas que a AIDS a cada dia caminha em direção as áreas endêmicas de leishmaniose, desse modo, o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV,

somente benefícios trará ao portador, porque permitirá a instituição da terapêutica antiretroviral em uma fase em que a imunidade não esteja ainda muito comprometida.

Apesar do grande benefício da terapia antiretroviral, outro fato que tem sido responsável pela reativação ou exacerbação de infecção leishmaniotica em pacientes com AIDS é a síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI), altamente ativa, que ocorre em alguns pacientes, após o início da terapia antiretroviral. É uma reação inflamatória contra agentes microbiológicos ou a antígenos. Caracteriza-se pela piora clínica e laboratorial, apesar da redução da carga viral e do aumento de células CD4<sup>+</sup>. A síndrome pode ocorrer durante, ou logo após o início do tratamento de uma infecção oportunística ou como uma “nova” síndrome clínica resultante da ativação de uma infecção latente (DeSIMONE *et al.*, 2000; CRUM-CIANFLONE, 2006). O mecanismo não está totalmente esclarecido, entretanto tem sido relacionada com o aumento de linfócitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, com o aumento da relação CD4/CD8, com níveis de citocinas (ex. interleucina-6, interferon gama), bem como devido a um desequilíbrio do perfil TH1/TH2 (HIRSCH *et al.*, 2004). Acredita-se que outros fatores estão relacionados com a síndrome, mas não há dúvidas que ocorra com maior frequência em indivíduos com contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> abaixo de 200/mm<sup>3</sup> e em pessoas com a doença muito avançada (CRUM-CIANFLONE, 2006).

Casos de exacerbação e aparecimento de leishmaniose têm sido descritos como devido à síndrome inflamatória de restauração imune, tanto com leishmaniose cutânea (BLANCHE *et al.*, 2002; POSADA-VERGARA *et al.*, 2005, KEROB *et al.*, 2006), quanto com visceral (BERRY *et al.*, 2004).

### **5.6.2 Relato de Caso de co-infecção de *Leishmania (Viannia) braziliensis* e HIV**

Paciente de 27 anos admitido em agosto de 1990 com história de 6 meses de evolução, com adinamia, diarreia, perda de 15kg de peso e o aparecimento de lesões castanho violáceas no corpo. Com a hipótese de sarcoma de Kaposi, foi realizado teste anti-HIV com resultado positivo (Elisa e Westem blot). O paciente informava que havia realizado teste anti-HIV em 1987,

quando seu parceiro foi diagnosticado com AIDS e o resultado foi não reagente. Tinha tido leishmaniose cutânea, com úlcera na perna direita em outubro de 1989; a lesão cicatrizou em dezembro do mesmo ano, após 72 ampolas de glucantime® e o teste de Montenegro, na época, foi positivo. Ao exame físico, apresentava lesão na face anterior da perna direita, róseo-avermelhada de 15 cm de diâmetro com uma pequena cicatriz no centro (Figura 5.6.1A). A pele comprometida estava aderida aos planos profundos (Figura 5.6.1B). Apresentava ainda múltiplas outras lesões disseminadas pelo corpo, que lembravam sarcoma de Kaposi (Figura 5.6.3).

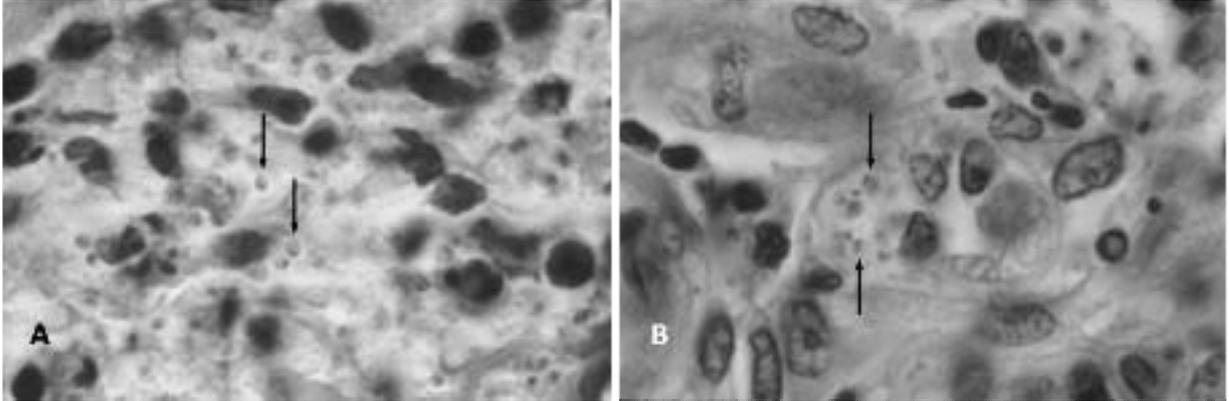
O teste de Montenegro foi não reator e culturas de pele, gânglio, e sangue foram positivas para *Leishmania*, caracterizada como *Leishmania (V.) braziliensis*. A biópsia de pele mostrou parasitismo intenso com raros linfócitos (Figura 5.6.2).

Paciente foi tratado inicialmente com Glucantime® com pouca melhora, foi então associado interferon  $\gamma$ , mas devidos aos efeitos colaterais, foi suspenso o interferon- $\gamma$ , e então acrescentado pentamidina e alopurinol. Por último foi tratado com anfotericina B. Apesar de todos esses esquemas e o uso de AZT e de DDI, houve agravamento do quadro clínico. O óbito ocorreu em fevereiro de 1992, 19 meses após o diagnóstico de AIDS, época em que o paciente havia perdido 40 kg de peso, somava mais de 200 lesões cutâneas não ulceradas e tinha desenvolvido toxoplasmose cerebral, criptosporidiose intestinal além de candidíase esofágica.

Este relato ilustra bem um caso de leishmaniose cutânea difusa causada pela *Leishmania (V.) braziliensis*, em virtude da associação com o HIV. Considerando que o paciente era soronegativo em 1987, podemos especular que a infecção pela *Leishmania* tenha contribuído para agravar a imunodeficiência (WOLDAY *et al.*, 1999; ALVAR *et al.*, 2008), com resposta terapêutica desfavorável e para o aparecimento de múltiplas infecções oportunistas, culminando com o óbito.



**Figura 5.6.1:** A- Observa-se lesão comprometendo a face anterior da perna esquerda, com uma área indicada pela seta, ponto central da cicatriz da leishmaniose cutânea curada em dezembro de 1989; B- há aderência da pele aos planos profundos e múltiplas áreas castanho escuras, em todas havia comprometimento leishmaniótico, sem nunca terem ulcerado.



**Figura 5.6.2:** A- Observa-se intenso parasitismo com a presença de formas amastigotas algumas indicadas pelas setas; Em B no centro da foto há um vaso com dois macrófagos em sua luz, estes com muitos amastigotas no citoplasma



**Figura 5.6.3:** A-C Evidencia-se lesões disseminadas pelo corpo de aspecto que lembram sarcoma de Kaposi, cujas biópsias demonstraram todas serem devidas a infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis*.

## **6. ASPECTOS HISTÓRICOS DO TRATAMENTO DAS LEISHMANIOSES**

---

## 6. ASPECTOS HISTÓRICOS DO TRATAMENTO DAS LEISHMANIOSES

### 6.1. Os Antimoniais

O tratamento das leishmanioses se iniciou com Gaspar Vianna em 1911 (d'UTRA e SILVA, 1915), quando utilizou pela primeira vez no mundo o tártaro emético, antimonial trivalente (SbIII) para tratar leishmaniose cutâneomucosa. Vianna havia tentado várias medicações sem sucesso, inclusive o arsenical “606”, recomendado por Paul Ehrlich para o tratamento do botão do oriente, com bons resultados (PESSOA; BARRETO, 1944).

Vianna resolveu então utilizar o “emético”, como ele assim o chamava, pois era uma medicação que vinha sendo utilizada no tratamento da tripanosomíase africana, desde 1908, com resultados favoráveis (BRYCESON, 1987). Os resultados iniciais de Gaspar Vianna foram apresentados e publicados em abril de 1912 (VIANNA, 1912). Logo depois Vianna relatou alguns casos graves tratados com sucesso por Artur d'Utra e Silva (VIANNA, 1914). Um dos doentes tinha uma história de 3 meses de evolução e exibia 100 ulcerações na pele, mucosa bucal e nasofaringe. Com vinte dias de tratamento o paciente ficou completamente curado. Após d'Utra e Silva ter feito um trabalho detalhado sobre o tratamento por sugestão de Gaspar Vianna, que resultou em uma tese (D'UTRA e SILVA, 1913), o uso do tártaro emético passou a ser utilizado por muitos, como Antônio Carini e Pirajá da Silva (d'UTRA e SILVA, 1915; PESSOA; BARRETO, 1944). Com o sucesso do tártaro emético no tratamento da leishmaniose cutânea, logo a sua eficácia foi também demonstrada por Di Cristina e Coronia (1915) no tratamento de crianças italianas com leishmaniose visceral. Esta publicação foi feita em fevereiro de 1915, no entanto Leonard Rogers o grande médico inglês, em uma comunicação ao British Medical Journal de 31 de julho de 1915 afirma que quem primeiro tratou calazar com tártaro emético foi ele em 1914 (ROGERS, 1915; GIBSON, 1983; SHEPPARD, 1983).

Logo depois foi largamente utilizada para o tratamento do calazar em Assam na Índia (NAPIER, 1927). Devido aos graves efeitos colaterais associados ao emprego do tártaro emético, havia necessidade de desenvolver drogas com menos efeitos colaterais e mais efetivas. Em 1920

Hans Schmidt publicou uma nova síntese para o ácido p-minofenilestibônico (GOODWIN, 1995). Isto tornou possível a preparação de uma gama de compostos de antimônio pentavalente, os mais bem sucedidos destes foram Stibosan® (1923) e o Neostibosan® (1928).

Brahmachari, em 1922 (BRAHMACHARI, 1928) na Índia, desenvolveu a uréiaestibamina, que foi um dos mais utilizado desta classe de compostos (GOODWIN, 1995).

A contribuição da Fundação Wellcome para esta série foi com o Neostam® (glicosídeo de estibamina). A exemplo da Uréiaestibamina®, este era uma mistura de compostos relacionados que precisava de controle cuidadoso do processo de produção; pois cada novo lote era testado para toxicidade, bem como para concordância com os padrões físicos e químicos. Em 1937 KIKUTH e SCHMIDT descreveram um novo e potente antimonial pentavalente, o Solustibosan®, que diferia dos derivados do ácido fenilestibônico, por ter seu átomo de antimônio ligado ao carbono através do oxigênio, tornando-o mais solúvel em água e menos tóxico (GOODWIN, 1995). Apesar destas descobertas, no Brasil ainda se utilizava muito o tártaro emético, na década de 40 (PESSOA; BARRETO, 1944).

## **6.2 Pentostan® e Glucantime®**

O Pentostan® e o Glucantime® são hoje os dois únicos antimoniais pentavalentes disponíveis comercialmente para o tratamento das leishmanioses. Ambos foram disponibilizados após a segunda guerra mundial. O Pentostan® (estibogluconato de sódio ou gluconato antimonial de sódio) foi descoberto pela Fundação Wellcome em 1943.

Os primeiros ensaios clínicos com o Pentostan® foram realizados em 1946, no Sudão e na Inglaterra no Hospital Militar Americano, em soldados que haviam adquirido leishmaniose visceral no Mediterrâneo. Esses indivíduos foram cuidadosamente tratados e estudados. Após esses estudos o Pentostan® foi registrado e liberado para uso comercial (GOODWIN, 1995).

O Glucantime® (antimoniato de N-metil glucamina) surgiu na França, na mesma época, e foi também utilizado com sucesso em ensaios clínicos no tratamento do calazar e da leishmaniose cutânea em 1946 e 1947 (MARSDEN, 1885). Esses dois antimoniais pentavalente apresentaram resultados terapêuticos semelhantes (MARSDEN, 1885; SALDANHA, 1998)

No Brasil, o Glucantime®, por quase 60 anos, tem sido praticamente o único antimonial pentavalente utilizado e continua como a droga de primeira escolha para o tratamento das leishmanioses. O Pentostan® tem sido pouco utilizado no Brasil, não está claro por que razão.

O Glucantime® é obtido sinteticamente a partir do ácido antimônico e da N-metil-glucamina, sendo a última obtida previamente a partir da aminaçãõ redutora da glicose em presença de metilamina. É um composto de fórmula estrutural não definida, solúvel em água e pouco solúvel em solventes orgânicos.

Não está bem claro como os antimoniais pentavalentes agem sobre a *Leishmania*, mas acredita-se que entre os possíveis mecanismos de ação esteja a inibiçãõ do trifosfato nucleosídeo de purina e da síntese macromolecular. Outros experimentos sugerem que a inibiçãõ da glicólise e do ciclo do ácido cítrico podem parcialmente explicar a incapacidade da *Leishmania* de fosforilar ADP (BERMAN *et al.*, 1985).

Os antimoniais pentavalentes são eliminados pelos rins e após administração endovenosa a eliminação é quase que total depois de 12 horas (REES *et al.*, 1980). Por outro lado, a cinética destes compostos de antimônio (estibogluconato e antimoniato de meglumina), após injeção intramuscular, pode ser descrita por um modelo de três fases farmacocinéticas, representando uma fase inicial de absorção com tempo de meia vida de 51 minutos, seguida de uma fase de eliminação rápida com tempo de meia vida de 2,02 horas e, por último, uma fase de eliminação lenta de 76 horas (RATH *et al.*, 2003). O nível sérico obtido 5 minutos após uma injeção de antimoniato de N-metilme glumina ou de estibogluconato de sódio chega a ser varias vezes mais alto que o nível sérico obtido uma hora após a mesma dose ter sido aplicada por via intramuscular (BRYCESON, 1987).

Considerando que a maior parte do antimonial pentavalente é eliminado na urina dentro de duas horas, se poderia questionar, como uma exposição tão rápida teria uma ação eficaz contra

o parasita? Uma sugestão é que a droga passa rapidamente para dentro das células, incluindo aquelas que albergam os parasitas, onde uma pequena quantidade de antimonial é reduzida da forma pentavalente para a mais tóxica, a trivalente e, assim, os parasitas presentes são mortos. O restante do antimonial rapidamente deixa a célula e o metal sai da corrente sanguínea através dos rins, deixando pouca oportunidade para efeitos tóxicos generalizados no hospedeiro. Talvez a quantidade reduzida nas células contendo os parasitas seja maior que nas células normais (GOODWIN, 1995). Em um trabalho realizado por Mayar & Hart (GOODWIN, 1995), ficou demonstrado que o antimonial trivalente é milhares de vezes mais tóxico para as *Leishmanias* do que os compostos pentavalentes, assim nem tanta redução seria necessária.

O antimoniato de N-metilglucamina apresenta-se comercialmente em frascos de 5 mL que contém 1,5g do antimoniato bruto, correspondendo a 405mg de  $Sb^V$ . Portanto, uma ampola com 5mL corresponde a 405mg de  $Sb^V$  e cada mL contém 81mg de  $Sb^V$ .

A OMS recomenda que as doses dos antimoniais pentavalentes não devem ultrapassar 20 mg/kg/dia, e deve-se respeitar o limite de 850 mg de antimônio por dose, para se reduzir os efeitos colaterais. Recomenda ainda administrar essa dose durante 20 dias para o tratamento da leishmaniose cutânea e por 28 dias para o tratamento da leishmaniose de mucosa e da leishmaniose visceral (WHO, 1990). Tradicionalmente tem se administrado essas drogas uma vez ao dia, aqui devemos fazer uma diferença entre a dose administrada por via endovenosa e por via intramuscular.

Pela farmacocinética, quando administramos por via endovenosa, após 12 horas praticamente não temos mais efeito terapêutico, pois praticamente toda a droga foi eliminada, assim, quando aplicamos toda a dose de uma vez aumentamos o risco de toxicidade e não ganhamos em efeito terapêutico. Seria mais racional, pelo menos nos pacientes hospitalizados administrar a dose total, em duas aplicações diárias (BR YCESON, 1987).

É importante enfatizar que essas são recomendações gerais e o médico deve individualizar o tratamento do paciente sempre que necessário. Não há dúvidas que o paciente com calazar, que se apresenta com anemia grave e infecção secundária, provavelmente vai necessitar prolongar o tratamento, bem como o paciente com leishmaniose de mucosa, via de regra, necessitará mais de 28 dias de tratamento. O mesmo pode ser dito do paciente com leishmaniose cutânea de membros

inferiores com infecção secundária, que além do antimonial, necessitará de antibiótico sistêmico e cuidados locais da ferida. Somente uma avaliação clínica criteriosa e individualizada permitirá ao médico obter mais eficácia no tratamento com mais eficiência.

Os antimoniais são drogas potencialmente nefrotóxicas, hepatotóxicas, cardiotoxicas e pancreatotóxica, sendo a cardiotoxicidade o efeito colateral mais temido, por isso não devem ser usados em pessoas com doença renal ou com cardiopatia. Recomenda-se a realização frequente de ECG, considerando que alterações eletrocardiográficas com o uso dos antimoniais são bem conhecidas, geralmente doses dependentes, variáveis e reversíveis, tais como: aumento de amplitude de onda P, inversão da onda T (ou redução na amplitude), elevação do seguimento S-T e aumento do intervalo Q-T (LACERDA *et al*, 1965; CHULAY *et al*, 1985; WINSHIP, 1987; HERWALDT ; BERMAN 1992; SUNDAR *et al*, 1998; MATTOS *et al*, 2000). Avaliações hematológica, hepática e renal, devem ser feitas rotineiramente durante o tratamento. Infelizmente essas avaliações são inviáveis ou difíceis de serem realizadas, quando se trata de pacientes acompanhados ambulatorialmente, em pequenas localidades do interior (BAERMAN, 1988; JERÔNIMO; SOUSA; PEARSON, 2006; MARSDEN, 1985). Entretanto, todo esforço deve ser feito para que cada paciente receba o melhor tratamento possível.

### **6.3. Anfotericina B**

Anfotericina B, é um antibiótico macrolídeo poliênico, antifúngico potente (BENNETT, 2006), e que, por apresentar uma excelente ação leishmanicida, é a droga de segunda escolha para o tratamento do calazar não complicado, sendo a de primeira escolha em pacientes com calazar grave (ANÔNIMO, 2005; ANÔNIMO, 2006).

A anfotericina foi obtida originalmente de cepas do *Streptomyces nodosus*, um actinomiceto obtido do solo do Rio Orinoco, na Venezuela em janeiro de 1953 (DUTCHER, 1968). O *Streptomyces nodosus* produz ao mesmo tempo a anfotericina B e a anfotericina A. O

grande trabalho é separar a anfotericina B da A, porque esta é altamente tóxica e apenas traços de sua contaminação pode ser fatal para o paciente (MISHRA *et al.*, 2007). A estrutura química da anfotericina B somente foi elucidada em 1970 (BENNETT, 1996). A anfotericina B é hidrofóbica, quase que totalmente insolúvel em água e mostra pouca solubilidade na maioria dos solventes orgânicos, por isso esse antibiótico é solubilizado pela adição de desoxicolato sódico, formando uma mistura que apresenta uma dispersão coloidal para infusão intravenosa, após reconstituição. Cada ampola contém 50mg de Anfotericina B e 41mg de desoxicolato sódico tamponado. Quando a Anfotericina B é administrada por via endovenosa, rapidamente libera o desoxicolato e a maior parte da Anfotericina livre liga-se às lipoproteínas plasmáticas. Como resultado, devido à dinâmica das lipoproteínas, a Anfotericina B é distribuída principalmente no fígado, rins e baço. Uma parte forma agregados no plasma, e os agregados são distribuídos nos pulmões e nos rins, o que causa a nefrotoxicidade.

A Anfotericina B é muito pouco absorvida pelo trato gastrointestinal, assim a via utilizada é a endovenosa. Apresenta uma distribuição multicompartmental e é encontrada em uma concentração de aproximadamente dois terços da concentração plasmática no líquido pleural, peritoneal, pericárdico e sinovial. A concentração no líquido cefalorraquidiano raramente excede 2,5% da concentração no plasma. Pouca anfotericina penetra no humor vítreo ou no líquido amniótico (BENNETT, 2006). A vida média no adulto é de aproximadamente 24 horas, podendo ser encontrada no sangue até 4 semanas após a última dose e na urina até 4 a 8 semanas depois. O seu metabolismo ainda não é completamente conhecido (MISHRA *et al.*, 2007).

A Anfotericina B tem uma grande afinidade pelo ergosterol, o esteroide mais importante na membrana dos fungos e das leishmanias. O mecanismo de ação fundamentalmente se deve à formação de um complexo binário da anfotericina com os esteróides da membrana celular do parasita. A associação produz alterações na permeabilidade da membrana levando à perda incontrolável de íons da célula, devida à formação de poros transmembrana. Isto leva a disfunção celular e eventualmente à lise celular (BRAJTBURG *et al.*, 1984). A permeabilidade da membrana também é influenciada pela peroxidação lipídica da membrana celular induzida pela anfotericina B, resultando em fragilidade. É relatado que a anfotericina B inibe ATPases na parede celular do parasita e essa inibição resulta na perda da habilidade proliferativa, por depleção das reservas de energia celular (MISHRA *et al.*, 2007).

Anfotericin B foi utilizada pela primeira vez no tratamento da leishmaniose em pacientes que apresentavam comprometimento nasobucofarigolaríngeo, em 1959, por Lacaz e cols (LACAZ *et al.*, 1959). Esses autores informam que, quem iniciou a utilização da anfotericina B no tratamento da leishmaniose foi o Dr. Tancredo Alves Furtado em Belo Horizonte. Lacaz *et al.* trataram com sucesso três pacientes e no ano seguinte uma série de 20 pacientes com leishmaniose cutânea e de mucosa foram tratados e curados com esta medicação (SAMPAIO *et al.*, 1960). As doses utilizadas variaram de aproximadamente 1000 a 2000 mg por tratamento. Nos dias atuais, a anfotericina B tem sido utilizada, no tratamento do calazar, com mais frequência do que no passado, em virtude de haver uma recomendação do Ministério da Saúde para que nos casos graves ela seja a droga de primeira escolha ( ANÔNIMO, 2005; ANÔNIMO, 2006). A sua utilização na infecção pela *Leishmania (V.) braziliensis* tem sido quase que exclusivamente na forma mucosa. Infelizmente os resultados nem sempre são favoráveis (MARSDEN, 1986).

#### **6.4. Anfotericina B lipossomal**

Anfotericina B lipossomal (ANB-L) é uma formulação lipídica da anfotericina B. Como ocorre com outras formulações lipídicas, a maior conquista em desenvolver ANB-L foi conseguir um composto com baixa toxicidade e com eficácia semelhante à substância parente, a anfotericina B desoxicolato (JOHNSON *et al.*, 2002).

A ANB-L é composta de anfotericina B feito um complexo com distearoilfosfatidilglicerol, fosfatidilcolina hidrogenada de soja e colesterol. Diferente de outras formulações lipídicas de anfotericina B, este é um verdadeiro lipossomo composto de vesículas lipídicas (ADLER-MOORE *et al.*, 1993; HIEMENZ *et al.*, 1996). A ANB-L foi desenvolvida pela Nexstar Pharmaceuticals, e desde 1999 é manufaturada pela Gilead. Seu nome comercial é Ambisome®, em agosto de 1997 foi a primeira droga aprovada nos EEUU para o tratamento da leishmaniose visceral (MEYERHOFF, 1999) e em 1991 foi utilizado pela primeira vez com

sucesso no tratamento do cala-azar (DAVIDSON *et al*, 1991). O impedimento para um maior uso da Anfotericina B lipossomal ainda é seu alto custo. Espera-se que outras companhias farmacêuticas se interessem em produzi-la a um custo mais baixo em um futuro próximo. Felizmente há um acordo da Gilead com a OMS, estabelecendo um preço bem reduzido (US\$20 por ampola de 50mg) para os países em desenvolvimento para o tratamento de leishmaniose (ALVAR *et al* 2008, p.348). O Brasil se beneficia deste acordo e o Ministério da Saúde distribui o Ambisome® para os Hospitais públicos, dentro de critérios rígidos, mas de modo muito eficiente.

Quando comparado com outras formulações lipídicas de anfotericina B, a ANB-L atinge concentrações plasmáticas mais altas e permanece na circulação por mais tempo. Semelhante às outras formulações lipídicas, a ANB-L concentra-se no sistema reticuloendotelial. Contudo, a sua captação pelas células do sistema reticuloendotelial é lento. Este aspecto é presumivelmente devido ao pequeno tamanho, alta temperatura de transição e uma camada dupla mais rígida de lipossomo. Isto fornece um *pool* persistente de ANB-L no plasma e por isso um fornecimento para o local da infecção (ADLER-MOORE *et al.*, 1998; LEE *et al.*, 1994; PROFFITT *et AL*, 1991; STORM; WOODLE, 1998). A ANB-L atinge altas concentrações nos tecidos cerebrais (CLEMONS *et al.*, 2002) e tem uma eliminação sérica bifásica. Este padrão sugere que a ANB-L concentra-se primeiro nas células do sistema reticuloendotelial e depois é distribuída.

O mecanismo de ação e a atividade antiparasitária intrínseca da ANB-L é a mesma da anfotericina B desoxicolato. Não se sabe qual a dose ótima da ANB-L. Em geral para leishmaniose visceral são feitas doses de 3mg/kg/dia durante 7 dias ou 4mg/kg/dia durante 5 dias (ANÔNIMO, 2006a), no entanto há relatos da Índia do uso de 5mg/kg ou 7,5mg/kg em dose única em pacientes com leishmaniose visceral, nos quais a taxa de cura ficou acima de 90% (SUNDAR *et al*, 2001; SUNDAR *et al*, 2003). Isso mostra que esta é uma droga muito eficaz. Para o tratamento da leishmaniose cutânea e de mucosa o Ministério da Saúde recomenda para adultos, uma dose total de Anfotericina B lipossomal de 1 a 1,5 g para a forma cutânea e de 2,5 a 3g para a forma mucosa. Estas doses totais podem ser divididas em aplicações de 1 a 4mg/kg de peso por dia (ANÔNIMO, 2007).

Sabe-se que a quantidade de ergosterol na membrana dos fungos varia entre as espécies e entre cepas da mesma espécie e isto provavelmente ocorra com as leishmanias. Considerando que

o mecanismo de ação da anfotericina B é complexo, é provável que existam diferenças de sensibilidade entre parasitas de diferentes espécies e de diferentes regiões geográficas.

Os efeitos colaterais são semelhantes aos de outras formulações lipídicas. A nefrotoxicidade devida a ANB-L é menos frequente, quando comparada à da anfotericina B desoxicolato (FDA, 2008; PDR, 2007). Efeitos colaterais relacionados à infusão são leves e reações anafiláticas têm sido raramente relatadas. Alterações hepáticas reversíveis e heparnemia têm sido observadas.

Apesar das recomendações do Ministério da Saúde, não há estudos bem controlados com o uso da anfotericina B lipossomal no tratamento da leishmaniose cutânea e de mucosa, por isto não há ainda fundamentação científica para a padronização de doses para o tratamento destas duas condições clínicas. Por outro lado há um grande número de relatos de casos, todos com resultados favoráveis o que já era esperado (AMATO *et al*, 2000; AMATO *et al*, 2004; BROWN *et al*, 2005; LAMBERTUCCI; SILVA, 2008; ROSAL *et al*, 2009; SAMPAIO *et al*, 1991; SAMPAIO; MARSDEN, 1997a; SAMPAIO; MARSDEN, 1997b). A forma de leishmaniose em que menos se tem utilizado a anfotericina B lipossomal (ANF-L) é a cutânea, mas pelo que tem sido relatado com a leishmaniose visceral e com a leishmaniose de mucosa é provável que haja uma excelente resposta. Por outro lado, considerando o alto custo da ANF-L, fica difícil imaginar seu uso rotineiro na leishmaniose cutânea, por tratar-se de uma doença benigna, que não oferece riscos maiores para os pacientes.

A ANF-L, tem sido utilizada com sucesso, no tratamento da leishmaniose de mucosa, mas nos relatos as doses tem variado e doses totais muito altas tem sido prescritas. Amato e cols (2000), trataram um paciente com HIV e leishmaniose de mucosa com anfotericina B lipossomal com uma dose total de 12.800mg, o que significa 256 ampolas de Ambisome®. Essa dose torna inviável o tratamento de pacientes semelhantes em quase todas as unidades de saúde do Brasil, uma vez que para o tratamento do calazar é utilizado em média 30 ampolas.

## 6.5. Pentamidina

A pentamidina, apesar ser uma droga antiga, e com boa ação anti-leishmania, em virtude dos sérios efeitos colaterais e também por não estar facilmente disponível não tem sido utilizada com a frequência que se poderia. Esta droga tem demonstrado bons resultados no tratamento da leishmaniose por *Leishmania guianensis* e outras espécies de leishmania (AMATO, 1997; AMATO ET AL, 2009; COUPPIE *et al*, 2004; HELLIER *et al*, 2000; SOTO-MANCIPE *et al*, 1993). Relato mais recente mostra índices de cura mais baixos que os obtidos anteriormente (VAN DER MEIDE *et al*, 2009). No estado do Ceará a pentamidina foi utilizada para o tratamento de 10 casos de leishmaniose cutânea por *L(V) braziliensis*, tendo ocorrido 3 recidivas (SOUSA, 1993 – dados não publicados) . A pentamidina além dos efeitos colaterais (no local da injeção, diabetes mellitus, etc.), não é facilmente encontrada para uso, isto a torna uma droga pouco utilizada no tratamento da leishmaniose cutânea na maioria das áreas endêmicas brasileiras.

## 6.6. Alopurinol

O alopurinol (análogo pirazolopirimidina) é uma droga utilizada no tratamento da hiperuricemia, tem um efeito anti-leishmania demonstrado *in vitro* (PFALLER; MARR, 1974; MARR; BERENS, 1977; BERMAN; WEBSTER, 1982; MARR *et al*, 1984; MARTINEZ *et al*, 1988) e posteriormente este efeito foi comprovado *in vivo* (KAGER *et al*, 1981; MARSDEN *et al*, 1984b; MARSDEN *et al*, 1984c; DELLAMONICA *et al*, 1989; MARTINEZ; MARR, 1992; BAUN; BERENS, 1994). O mecanismo de ação do alopurinol deve-se a sua incorporação ao ácido nucleico do parasita por ser substrato para várias enzimas da via purina, inibe a xantina oxidase e a produção de reativos do oxigênio úteis na eliminação dos parasitas (PFALLER; MARR, 1974). Apesar de o alopurinol ter demonstrado ser eficaz quando utilizado como monoterapia (MARTINEZ; MARR, 1992; DELLAMONICA *et al*, 1989; BAUN; BERENS, 1994), vários relatos indicam que ele pode ser uma boa opção quando utilizado em associação e não como droga única no tratamento da leishmaniose. A associação tem sido feita com o

antimonial pentavalente ou com outra droga antileishmania na dose de 15-20mg por Kg de peso por dia (CHUNGE *et al*, 1985; COLAKOGLU *et al*, 2006; LLANOS-CUENTAS *et al*, 1997; MARTINEZ *et al*, 1997).

## 6.7. Miltefosina

A miltefosina (hexadecilfosfocolina) é um análogo fosfocolínico. Foi inicialmente desenvolvida como um agente anti-neoplásico, mas que demonstrou ser clinicamente ineficaz para este fim dando lugar a derivados do mesmo grupo que se mostram mais promissores (VAN DER LUIT *et al*, 2007; VINK *et al* 2007; VAN BLITTERSWIJK ; VERHEIJ, 2008). Sua atividade anti-leishmania foi descoberta por Croft e Cols. (1987), quando demonstraram ser a miltefosina, ativa *in vitro* contra promastigota e amastigota de *Leishmania donovani*, bem como *in vivo* quando administrado por via oral a animais com leishmaniose visceral experimental (CROFT *et al.*, 1987; KUHLENCORD *et al*, 1992), tendo sido a primeira droga oral efetiva para o tratamento das leishmanioses (FISCHER *et al*, 2001; PEARSON, 2003). O mecanismo de ação contra leishmania não foi ainda totalmente elucidado, mas sabe-se que a molécula interage com os componentes da membrana celular da leishmania, afetando as vias de sinalização celular inibindo a proteinoquinase C e a fosfoquinase C. A miltefosina também interfere com a biosíntese das âncoras de glicosilfosfatidilinositol que estão presentes nas leishmanias e em outros cinetoplastídeos. Nos últimos anos a sua eficácia e a tolerabilidade foram bem avaliadas (CROFT *et al*, 2006; JHA *et al*,1999; SUNDAR *et al*, 1998a; SUNDAR *et al*, 2000; SUNDAR *et al*, 2002a; SOTO *et al*, 2001 ). Em um destes estudos (JHA *et al.*,1999), de um total de 30 pacientes indianos com leishmaniose visceral 29 curaram-se com uma dose de 100mg de miltefosina por dia ( uma média de 2,5mg de miltefosina por kg de peso por dia) durante 28 dias. Mais recentemente em um estudo que envolveu 299 pacientes nos quais a miltefosina foi administrada na dose de 2,5mg/kg/dia x 28 dias; em que pacientes com 25kg ou menos receberam 50mg ( uma cápsula) por dia e os pacientes com mais de 25kg receberam 100mg por dia ( 1 cápsula de 50mg pela manhã e outra a noite). Os efeitos colaterais mais frequentes tem sido vômitos e diarreia e aparecem até 2 horas após a ingestão oral da miltefosina, do ponto de

vista bioquímico há aumento de transaminases, mas que de um modo geral não levaram a interrupção do tratamento (BHATTACHARYA *et al* 2004; BHATTACHARYA *et al* 2007; MARQUES *et al*, 2008; SUNDAR *et al*, 2002a).

O uso da miltefosine na leishmaniose do novo mundo tem demonstrado eficácia variável de acordo com a espécie infectante sendo mais efetiva na *Leishmania panamensis* (91%) do que na *L. braziliensis* e na *L. mexicana* na Guatemala (50%) ( SOTO; BERMAN, 2006; SOTO *et al*, 2004); por outro lado quando utilizada no tratamento da leishmaniose cutânea por *L. braziliensis* na Bolívia os resultados foram melhores (88%) que os obtidos na Guatemala e semelhantes aos obtidos com o uso do antimonial pentavalente (94%) (SOTO *et al*, 2008). No tratamento da leishmaniose de mucosa grave na Bolívia, os resultados com a miltefosina foram similares aos obtidos com a anfotericina B ( $\approx$ 50%) (SOTO *et al*, 2007). Infelizmente até o momento não há estudos realizados no Brasil avaliando a utilização da miltefosina no tratamento da leishmaniose cutânea ou de mucosa. O que se sabe é que comparando vários estudos da eficácia terapêutica da miltefosine no tratamento das leishmanioses se conclui que os resultados dependem da espécie infectante bem como da região onde os estudos foram realizados; isto é: os resultados variam de acordo com a espécie de leishmania, bem como com diferentes cepas da mesma espécie. Estudos experimentais demonstram que a sensibilidade à miltefosina varia de acordo com a espécie de *leishmania*, sendo a *Leishmania donovani* a mais sensível de todas e a *Leishmania major* a menos sensível, quanto a *Leishmania braziliensis* foi demonstrado ter sensibilidade reduzida a ação terapêutica da miltefosina (CROFT *et al*, 2006; YARDLEY *et al*, 2005).

A paramomicina (aminosidina) droga utilizada sob a forma injetável, um aminoglicosídeo, tem demonstrado bons resultados no tratamento do calazar, em especial o indiano (JHA *et al*, 1998; SUNDAR *et al*, 2007) mas não na leishmaniose cutânea do novo mundo em especial na forma mucosa (LLANOS-CUENTAS *et al* 2007). No tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania braziliensis*, um trabalho realizado na Bahia mostrou excelentes resultados na dose de 20mg/kg/dia, durante 20 dias (CORREIA *et al*, 1996), mas em Belize os resultados foram bem inferiores, entretanto a dose lá utilizada foi de 14mg/kg/dia durante 20 dias (HEPBURN *et al*, 1994).

Revisões das drogas até aqui discutidas e outras não mencionadas, podem ser encontradas em artigos de vários autores (AMATO *et al*, 2007; BALANA-FOUCE *et al*, 1998; BLUM *et al*,

2004; OLLIARO *et al*, 2005; CROFT *et al*, 2006; CROFT *et al* 2006a; DESJEUX, 2005; LIMA *et al*, 2007; MISHRA *et al*, 2007; OUELLETTE *et al*, 2004; PUCADYIL; CHATTOPADHYAY, 2006; SUNDAR; CHATTERJEE, 2006).

Outras drogas de uso oral, que tem demonstrado ser promissoras no tratamento da leishmaniose cutânea são os azóis, por sua ação inibidora na formação de esteróis na membrana celular da *Leishmania*. Em virtude dessas drogas terem sido utilizadas com sucesso no tratamento da leishmaniose cutânea por espécies de *Leishmania*, diferentes da *Leishmania (V.) braziliensis*, resolvemos utilizá-las no tratamento da leishmaniose cutânea no estado do Ceará.

Baseado nos efeitos colaterais dos diferentes compostos do grupo e nos estudos realizados, optamos pelo fluconazol e este estudo é que iremos relatar.

## **6.8. Fluconazol**

### **6.8.1. Tratamento da Leishmaniose cutanea no estado do Ceará com fluconazol**

O fluconazol, um medicamento primariamente fungistático, tem sido demonstrado como uma droga bastante promissora para o tratamento de leishmaniose, embora pareça que não seja eficaz para todas as espécies de *Leishmania*. A atividade leishmanicida do fluconazol tem sido atribuída à inibição das enzimas do citocromo P-450, bloqueando a síntese de ergosterol do parasito, por inibição da 14 $\alpha$ -desmetilase, inibindo a desmetilação do lanosterol e/ou do 24,25-dihidrolanosterol (ALRAJHI *et al.*, 2002; HART *et al.*, 1989). Beach e colaboradores (1988) demonstraram que, *in vitro*, o efeito inibitório de fluconazol foi maior na *L. donovani*, na *Leishmania (V.) braziliensis* e na *L. amazonensis* do que na *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica* e *L. mexicana*. Entretanto, a atividade da droga foi avaliada na forma promastigota do parasito, que não é a forma encontrada nas infecções humanas.

O fluconazol já foi usado também como droga profilática pós-tratamento em um paciente transplantado que desenvolveu leishmaniose visceral e foi tratado satisfatoriamente com antimonial e anfotericina B (HORBER *et al.*, 1993). O medicamento foi utilizado via oral na concentração de 100-200 mg/dia para tratar pacientes com leishmaniose cutânea causada por *L. tropica* e *L. major*, agentes causadores da leishmaniose cutânea no Velho Mundo, mostrando que o fluconazol pode ser utilizado como tratamento de segunda escolha (SUNDAR; RAI, 2002; BERMAN, 2003; BERMAN, 2005; LAFFITTE *et al.*, 2005; MINODIER *et al.*, 2005). Também foi utilizado fluconazol por via oral, na dose de 200 mg/dia por 6 semanas, para tratar leishmaniose cutânea causada por *L. major*, comparado a um placebo, mostrando-se eficaz em 79% dos pacientes; o tempo de cura também foi menor no grupo que tomou fluconazol do que no grupo placebo (ALRAJHI *et al.*, 2002).

Os resultados, embora não fossem excelentes, permitiam que a droga fosse eleita como tratamento alternativo na leishmaniose tegumentar. Vale ressaltar que não há relatos avaliando fluconazol em pacientes com leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (V.) braziliensis*. Uma alternativa possível seria sua utilização em uma dose maior.

Em 2006 comecei a tentativa de tratar pacientes com Fluconazol, na concentração de 8mg/Kg, que corresponde a 400mg/dia para um adulto de 60 kg de peso. Os pacientes eleitos para receber o tratamento, foram os que não haviam obtido resposta com o tratamento com Glucantime<sup>®</sup> ou pacientes idosos, cardiopatas e diabéticos; pelos riscos dos efeitos tóxicos do Glucantime<sup>®</sup>, ou em pacientes com dificuldades em tomar medicação injetável, quer por questões logísticas (distância entre a residência e a unidade de saúde) ou por não aceitar o Glucantime<sup>®</sup>, em um estudo piloto no Hospital São José.

Foram incluídos neste estudo piloto 21 pacientes, com idade variando de 2 a 88 anos, e com diagnóstico de leishmaniose tegumentar confirmado parasitologicamente (Tabela 6.5.1). Foram tratados com dose que variou de 4,5mg a 6,5mg/kg/dia, tendo como limite a dose de 450mg por dia com avaliação mensal. Dos 21 casos estudados, 3 já tinha sido tratados com Glucantime<sup>®</sup>, sem obter resposta e o Fluconazol foi administrado como tratamento alternativo; os demais (18) tiveram o Fluconazol como tratamento inicial.

Dos 18 pacientes que foram tratados inicialmente com Fluconazol, 16 (89%) obtiveram cura, com um tempo médio de 7,6 semanas de tratamento (3 – 16 semanas) e estão até o momento sem recidiva. Dois (2) deles, como não curaram, tiveram que fazer o segundo esquema terapêutico com Anfotericina B lipossomal, um deles curou e o outro teve melhora, mas como a lesão não fechava, foi tratado novamente com Fluconazol, com cicatrização total da lesão.

Dos 3 pacientes que não responderam ao tratamento com o Glucantime<sup>®</sup>, 2 deles responderam bem ao Fluconazol fechando a lesão com 8 a 10 semanas de tratamento. A terceira paciente, diabética, após 6 semanas de tratamento sem resposta, sendo então mantido o fluconazol e acrescentado alopurinol 900mg/dia e glucantime intralesional 2mL/semana, durante 8 semanas, com resolução total da lesão.

**Tabela. 6.5.1:** Tratamento da leishmaniose cutânea com Fluconazol

Paciente	Sexo	Idade	IDRM <sup>1</sup>	Local da lesão	Tempo de doença	Tempo de Fluconazol (Semanas)	Resposta ao Fluconazol
1	M	10	Nr <sup>2</sup>	perna D	>12 meses	6	curado
2	M	14	15	joelho E	3 meses	6	curado
3	M	27	10	braço E	3 meses	6	curado
4	M	35	13	mão	5 sem.	11	curado
5	M	40	Nr	dorso	2 meses	9	curado
6	F	48	8	pé E	2 meses	6	curado
7	F	64	17	braço E	3 meses	7	curado
8	F	88	23	perna D	2 meses	7	curado
9	F	50	13	lábio inf.	_	3	curado
10	F	4	24	face	4 meses	11	curado
11	M	8	9	coxa D, perna E	2 meses	8	curado
12	M	31	15	perna D	2 meses	13	curado
13	F	51	27	braço E, punhos	3 meses	6	curado
14	F	5	5	braço D	6 meses	6	curado
15	M	8	5	pé D	2 sem.	4	curado
16	F	8	10	face, tórax E	16 meses	5	curado
17	F	78	10	perna D	6 sem.	8	s/resposta <sup>§</sup>
18	M	63	9	perna D	6 sem.	6	s/resposta <sup>§§</sup>
19	F	64	9	braço D, perna D	6 meses	8	curado*
20	M	2	Nr	perna D, face	7 meses	10	curado*
21	F	_	Nr	face E	1 ano	6	s/resposta**

IDRM- Intradermoreação de Montenegro; 2- Nr –não realizado

<sup>§</sup> Tratado com Fluconazol durante 5 semanas, sem resposta; em seguida com Anfotericina B lipossomal obtendo cura;

<sup>§§</sup> Tratado com Fluconazol durante 5 semanas, sem resposta; em seguida com Anfotericina B lipossomal durante 5 dias seguidos obtendo melhora parcial, sendo então reiniciado com Fluconazol, obtendo cura;

\*Tratada inicialmente com Glucantime, sem resposta, sendo iniciado Fluconazol, com cura;

\*\* Tratada inicialmente com Glucantime durante, sem resposta, em seguida com Fluconazol e após 6 semanas sem resposta, foi então acrescentado alopurinol 900mg/dia e glucantime intralesional 2mL/semana, durante 8 semanas obtendo cura.

Esses resultados demonstram que o fluconazol pode ser uma alternativa para o tratamento da leishmaniose cutânea pela *Leishmania (V.) braziliensis*, no entanto estudos comparando o seu uso com a droga padrão o Glucantime®, devem ser realizados. O fluconazol no Ceará foi utilizado com sucesso como única droga no tratamento de um paciente com leishmaniose de mucosa grave e de um paciente com calazar não grave que na terceira dose de antimonial apresentou alterações no ECG (SOUSA, dados não publicados). Por outro lado pacientes com calazar que não responderam ao Glucantime®, obtiveram cura quando foi feita associação de alopurinol ao Glucantime (SOUSA, dados não publicados), é provável que esquemas terapêuticos que incluam fluconazol e alopurinol sejam mais eficazes do que o fluconazol como única droga.

## **7. BIOGRAFIAS**

---

## 7. BIOGRAFIAS

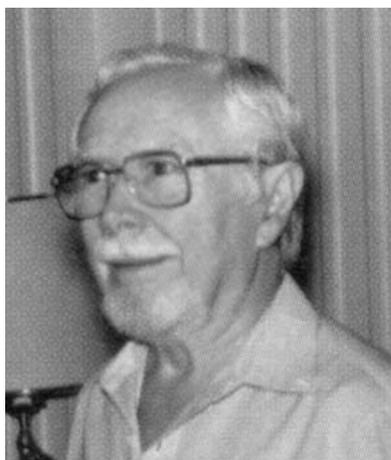
Apresentamos neste capítulo, algumas biografias de cientistas estrangeiros e brasileiros que muito contribuíram para o conhecimento das leishmanioses a nível internacional, nacional ou local.

Por várias razões e por diferentes circunstâncias, muitos deixam de figurar na lista aqui apresentada. Na realidade estão descritos neste nosso trabalho, alguns poucos dos muitos que contribuíram nesta área tão importante para Ceará, para o Brasil e para um grande número de países no Mundo. Por outro lado, são aqui apresentadas, apenas biografias de cientistas que não estão mais entre nós. O último a ser incluído nesta lista foi o pesquisador Ítalo Sherlock, que faleceu em março de 2009. Ítalo contribuiu para o conhecimento das leishmanioses quase até os últimos dias de sua vida. Participou dos primeiros momentos do estudo da leishmaniose visceral no Ceará, que foi a grande epidemia de calazar em Sobral, sua terra natal, em 1953, indiscutivelmente a primeira epidemia desta forma de leishmaniose documentada no Brasil. Enfim, por ser um pesquisador cearense que muito contribuiu para o conhecimento das leishmanioses.

O nosso objetivo principal com a apresentação desse capítulo é tornar fácil o acesso às informações sobre a vida de estudiosos que deram grande contribuição e cujos nomes são frequentemente citados e que o pouco ou muito que foi escrito sobre eles nem sempre está de fácil acesso para os interessados em conhecê-los melhor. Há o caso daqueles com grande importância para a história da leishmaniose a nível nacional e internacional, como Montenegro ou para a história a nível local, como Gavião – Gonzaga, sobre os quais nada ou quase nada está escrito, mas é fundamental que registremos aqui um pouco do que foram e do que fizeram.

A lista aqui apresentada consta das biografias de 22 pesquisadores, que são colocados em ordem alfabética como citados na literatura. Porque de outro modo seria muito difícil ordená-los e assim determinar quem seria o primeiro e quem seria o último da lista.

### 7.1. Joaquim Eduardo de Alencar (1912-1998)



Nasceu em Pacatuba, Ceará, em 18 de abril de 1912. Filho de Galileu Thaumaturgo de Alencar e de Noeme Eduardo de Alencar, fez as primeiras letras em Mondubim e o curso primário em Fortaleza, no Colégio Nogueira e VIII Grupo Escolar de Fortaleza. Fez o curso secundário no Liceu do Ceará, concluindo-o em 1928. Ingressou na Faculdade de Medicina da Bahia em fevereiro de 1929, diplomando-se em 08 de dezembro de 1934.

Iniciou sua carreira de médico em 1935, trabalhando em Rocca Salles, no município de Lageado, Rio Grande do Sul. Regressou ao Estado do Ceará em 1936, inicialmente para dirigir o serviço de taquigrafia da Assembléia Legislativa, função que exerceu até o dia 10 de novembro de 1937, quando o golpe de estado, dado por Getúlio Vargas, fechou todos os parlamentos brasileiros. Daí, então, dedicou-se exclusivamente à clínica médica nos municípios de Fortaleza, Redenção e Baturité, tendo em 1938 sido médico da Escola de Menores Abandonados e Delinquentes de Santo Antônio de Pitaguari, em Fortaleza.

No período entre 1937 e 1941, Alencar lecionou no Educandário Santa Maria e no Colégio Santa Cecília, ambos em Fortaleza, as disciplinas Física, Química, História Natural e Higiene. Em 1939, inicia atividades como Médico Sanitarista do Departamento de Saúde Pública do Estado do Ceará e, no mesmo ano, assumiu a chefia do Posto de Higiene de Baturité, a convite do prefeito. Em 1940, foi nomeado Diretor do Departamento Estadual de Saúde, tendo sido exonerado no Governo Menezes Pimentel, por ser considerado de esquerda (GIRÃO, 1992).

Em 1942, realizou curso de Especialização em Higiene e Saúde Pública, bem como Mestrado em Saúde Pública no Instituto Oswaldo Cruz. Em 1943, através de concurso, em que foi classificado em 1<sup>o</sup> lugar, passou a integrar o quadro permanente de Médico Sanitarista Federal, do Ministério da Educação e Saúde, função que exerceu até sua aposentadoria em 1968.

Em 1947, ingressou no grupo dos fundadores da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, em cujo corpo docente participou como Assistente de Parasitologia. Em 1960, fez concurso para Livre-Docente, passando para Professor-Adjunto, função em se aposentou em 1980, ao mesmo tempo em que, por concurso, foi contratado como Professor Titular de Parasitologia, função que exerceu até dezembro de 1990.

Alencar foi Acadêmico Fundador (1978) da Academia Cearense de Medicina e foi seu presidente nos biênios 1982/1983 e 1983/1984. Acadêmico fundador (1976) da Academia Brasileira de Administração Hospitalar. Sócio Fundador da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e seu Presidente no biênio 1979/1980. Sócio fundador e 1<sup>o</sup> Presidente da Sociedade Brasileira de Parasitologia no período 1963/1965. Presidente do Centro Médico Cearense (hoje Associação Médica Cearense), biênio 1959/1960. Membro Efetivo da Academia Cearense de Ciências (1986). Em 1978, fundou o Núcleo de Pesquisas e Especialização em Medicina Tropical da Universidade Federal do Ceará (hoje Núcleo de Medicina Tropical) e foi seu primeiro coordenador. Em 1958, durante os meses de setembro e outubro, estagiou, como bolsista da Organização Panamericana da Saúde (OPAS), em instituições de pesquisa de Portugal, da Inglaterra, da Itália, de Israel e do Quênia. Em 1962, época em que dirigia o Instituto de Medicina Preventiva (IMEP), novamente sob o patrocínio da OPAS, fez estágio de observação em ensino de Medicina Preventiva em universidades de Porto Rico, dos Estados Unidos da América, do México, do Panamá, de El Salvador e da Colômbia.

Em dezembro de 1963, o Dr. Valdemar de Alcântara, então Governador do Ceará, convida o Dr. Alencar para assumir a Secretaria de Saúde do Estado, mas Alencar declinou do convite, porque achava que deveria continuar à frente do IMEP, instituição que o próprio Governador Valdemar de Alcântara tinha todo interesse que funcionasse da melhor maneira possível.

Em 1964, com a eclosão do golpe militar de 31 de março, Alencar solicitou exoneração da direção do IMEP, para não criar dificuldades para o Prof. Martins Filho, Reitor da UFC, à época, que muito insistiu para que Alencar permanecesse no cargo. Assim, Alencar afastou-se de suas atividades e foi morar na Itália, como pesquisador bolsista do Instituto Superiore di Sanità.

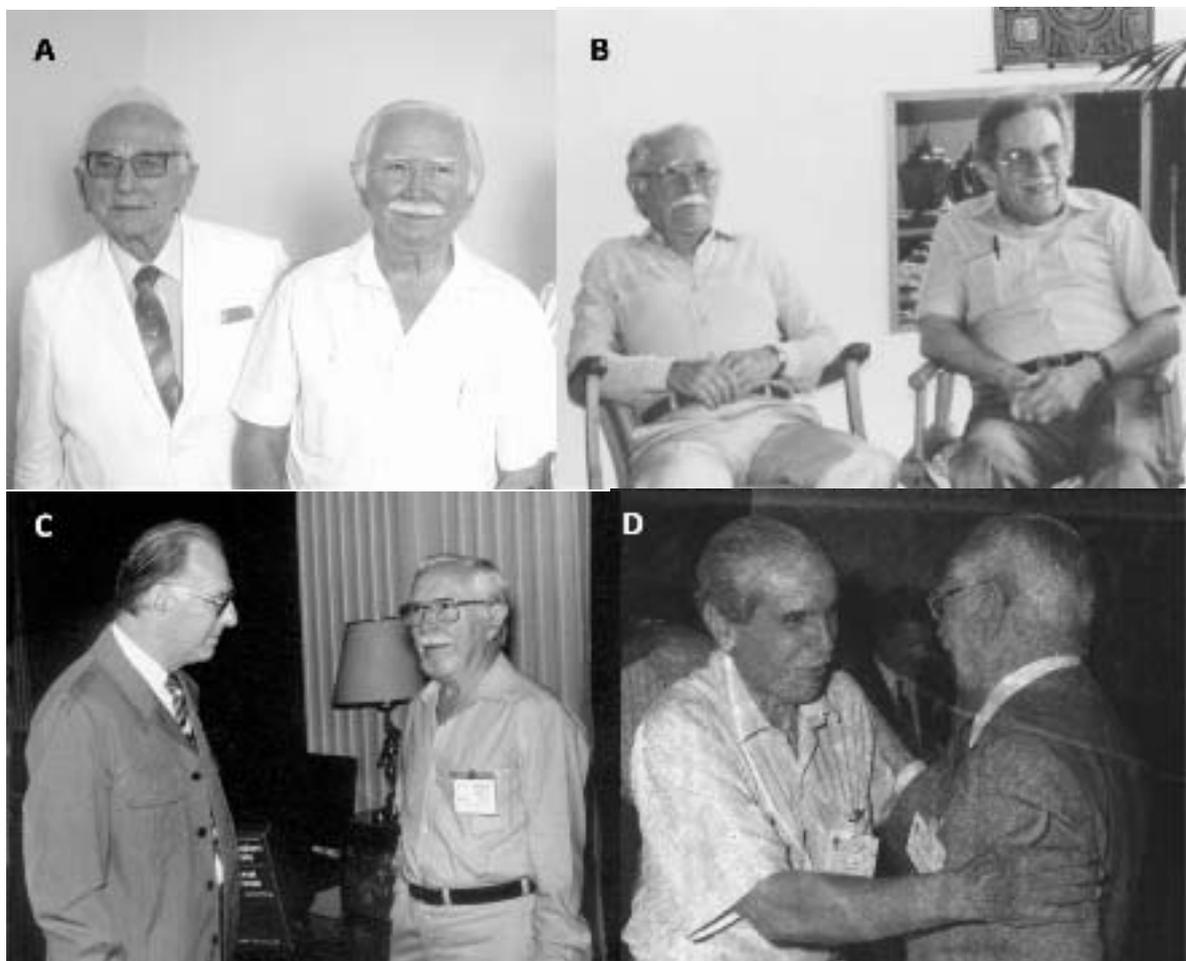
Regressando ao Brasil, foi convidado para exercer a função de Oficial Médico da OMS-OPAS, como representante do país, em Cuba, de 1969 a 1971. Dentre as muitas atividades desenvolvidas pelo Professor Alencar, foi a pesquisa dedicada a Doença de Chagas, a Esquistossomose e a Leishmaniose Visceral as áreas que receberam sua maior atenção, resultando em uma grande produção científica, que entre artigos, capítulos de livros e trabalhos em anais de congressos chega a quase duas centenas.

A sua primeira publicação foi feita na revista, Ceará Médico, em 1940, sob o título *A Situação do Problema da Lepra no Ceará*. Sua última publicação ocorreu em 1992, sobre Leishmaniose Visceral, em colaboração com Richard D. Pearson da Universidade de Virgínia nos EEUU (PEARSON *et al.*, 1992). Nos seus mais de 50 anos de produção científica, Alencar escreveu sobre tuberculose, boubá, amebíase, difteria, câncer, saúde pública, medicina preventiva e outras doenças e temas. Há trabalhos de Alencar que se tornaram clássicos da literatura de Medicina Tropical, como “*Calazar Canino: Contribuição para o Estudo da Epidemiologia do Calazar no Brasil (1959)*”. Essa obra aborda todos os aspectos do calazar, foi e continua sendo consultada por estudiosos do assunto e, indiscutivelmente, ainda hoje é de um grande valor científico para aqueles que querem conhecer melhor a doença, pela grande riqueza de informações importantes sobre Leishmaniose Visceral.

Aos 75 anos, Alencar escreveu seu trabalho mais importante sobre Doença de Chagas, que foi “*História Natural da Doença de Chagas no Estado do Ceará (1987)*”. O professor Alencar recebeu um grande número de homenagens e condecorações. Dentre várias dezenas há que destacar: Medalha Carlos Chagas, comemorativa do cinquentenário da descoberta da doença de Chagas, concedida pela Universidade Federal de Minas Gerais, em 1959; Medalha Cultural Gaspar Vianna, em 1962, instituída pelo Ministério da Saúde, em comemoração ao cinquentenário da descoberta do tratamento das leishmanioses com tártaro emético (antimonial trivalente) por Gaspar Vianna, em 1912; Medalha Cidade de Fortaleza (Boticário Ferreira), concedida pela Câmara Municipal de Fortaleza, em 1982; Medalha da Abolição, a mais alta comenda concedida pelo Governo do Estado do Ceará, 1984; Medalha Oswaldo Cruz, a mais importante homenagem do Governo Federal através do Ministério da Saúde na área da Saúde Pública, em 1993; Medalha Amílcar Barca Pellon, concedida pelo Governo do Ceará, através da

Secretaria da Saúde do Estado, a aqueles que prestaram relevantes serviços à Saúde Pública, em 1993.

O professor Alencar faleceu no dia 20 de abril de 1998, aos 86 anos de idade, deixando uma obra que muito nos orgulha a todos. Mas, principalmente, deixando o exemplo da dedicação ao trabalho, de amor ao Ceará e ao Brasil; amor à pesquisa, em especial à pesquisa que objetivava encontrar respostas para o controle de doenças que, tanto sofrimento traziam, e ainda hoje trazem, principalmente para os mais carentes.



**Figura 7.1.1:** A- Alencar e Thomaz Aragão; B- Alencar e Leônidas Dean; C- Alencar e Luis Rey; D- Alencar e Aluizio Prata.



**Figura 7.1.2:** A- Alencar com D. José Tupinambá da Frota; B- Da esquerda para a direita Walter Cantídio, Paulo Sarasate, Juscelino Kubitschek e Alencar na extremidade da mesa; C- Livino Pinheiro, Lacaz, Alencar e Murilo Martins; D- Alencar no Laboratório; E- Alencar e Thomaz Aragão ao centro em Sobral em 1991.

## 7.2. Henrique de Beurepaire Roham Aragão (1879-1956)



Henrique de Beurepaire Roham Aragão nasceu aos 21 de dezembro de 1879, na cidade de Niterói (Estado do Rio de Janeiro). Fez seus estudos no Rio de Janeiro, diplomando-se em 1905 pela Faculdade Nacional de Medicina. Pesquisador de alta qualificação, assinala Emmanuel Dias, tendo legado à ciência aquisições da mais alta valia, jamais descuro, na sua orientação, de problemas práticos, sobretudo daqueles que primavam por um sentido humanitário. Atento às realidades do país (essa vigorosa natureza tropical, em que tanto abundam os fatores da criação e da vida como os da destruição e da morte, no dizer de Carlos Chagas), buscando sempre nortear sua conduta pelas mais nobres "tradições oswaldianas", teria fatalmente Henrique Aragão que empolgar-se pelos graves problemas das endemias rurais.

Iniciando suas atividades no Instituto Oswaldo Cruz, onde preparou sua tese de doutoramento, ligou-se à este grande centro de medicina experimental, ocupando os cargos de assistente, chefe de serviço, professor e diretor. Neste cargo, fez com que se organizassem, em zonas estratégicas do país, postos fixos para o estudo, sob todos os aspectos, mas principalmente o profilático, da doença de Chagas, da boubá, da esquistossomose e do bócio endêmico, tomando desse modo, "a ação da casa de Oswaldo presente nos mais longínquos rincões do Brasil e fiel aos objetivos de seu fundador".

Ao Prof. Aragão coube a criação do Centro de Bambuí, para realizar em Minas Gerais, estudos sobre a moléstia de Chagas. As investigações referentes à doença de Chagas tomaram notável amplitude no Centro de Bambuí, tanto no que diz respeito à profilaxia dessa entidade mórbida, como no que tange ao seu estudo clínico, especialmente na parte electrocardio gráfica.

A produção científica de Aragão, refere Rey, é extensa e variada, cobrindo temas da biologia, da epidemiologia e da profilaxia das doenças parasitárias do homem e dos animais, destacando-se os trabalhos sobre o ciclo evolutivo do *Haemoproteus columbae*, sobre amebas de vida livre e do intestino humano, varíola, alastrim, varicela, leishmaniose tegumentar, granuloma venéreo, mixoma do coelho, carrapatos brasileiros e muitos outros assuntos.

Seu trabalho clássico versa sobre o estudo do *Haemoproteus columbae*, estudando o ciclo exoeritrocitário dos hemosporídeos. No domínio da leishmaniose tegumentar, Aragão foi o primeiro pesquisador a demonstrar a transmissibilidade da *Leishmania (V.) braziliensis* por *Phlebotomus*. Assim, inoculando cães com triturado de *Phlebotomus intermedius* naturalmente infetados, capturados de um foco da doença, no Rio de Janeiro, conseguiu reproduzir experimentalmente a lesão. O trabalho em apreço, publicado em 1922, seguia de perto o registro feito por Sergent, na Argélia, sobre a transmissão da *Leishmania tropica* pelos flebotomíneos.

Aragão estudou, também, cuidadosamente, os carrapatos do Brasil, descrevendo várias novas espécies, contribuindo dessa maneira para o melhor conhecimento da sistemática dos ixodídeos.

No campo da virologia, Aragão estudou profundamente o alastrim e a varicela, utilizando macacos *Rhesus* para a prova de soroproteção na febre amarela. A ele se deve, igualmente, trabalhos de grande valor sobre a mixomatose dos coelhos, virose capaz de provocar surtos epizooticos naqueles animais.

O vírus do mixoma ataca exclusivamente coelhos e Aragão, em 1927 já pensava na possibilidade de utilizá-lo como recurso para a destruição daqueles animais, onde sua existência, em grande número, pode causar sérios prejuízos a lavoura.

Em 1950, na Austrália, por recomendação de Aragão, a doença foi implantada nos coelhos silvestres daquele país, pois constituíam esses animais verdadeira praga agrícola, sendo de vital importância econômica a redução ou a extinção dos coelhos. Este trabalho de Aragão merece considerações a parte. Foi publicado nas "Memórias do Instituto Oswaldo Cruz" (Vol. 20, 1927). Trata-se de infecção comum aos coelhos, de evolução muito característica, e que foi pela primeira vez descrita por Sanarelli, em 1898. Os estudos iniciais do Autor italiano foram feitos no Uruguay, onde ele se encontrava nesta época. As primeiras manifestações da mixomatose nos coelhos são as de uma bléfar-conjuntivite, com secreção esbranquiçada, seguindo-se forte espessamento das pálpebras, com a formação de tumores que se disseminam pelo corpo do animal, muito especialmente no focinho e orelhas (cabeça leonina). A moléstia é sempre fatal, sucumbindo os animais em 8 a 15 dias, apresentando na fase final, forte dispnéia.

Grande foi o trabalho desenvolvido pelo eminente tropicalista nos mais variados setores da medicina tropical. Seguindo as normas mais puras das tradições legadas por Oswaldo Cruz, foi Aragão um de seus mais nobres e veneráveis representantes.

Aposentou-se do Instituto Oswaldo Cruz, por ter atingido a compulsória, em 1950, quando o Governo lhe outorgou o título de “servidor emérito”. Foi membro de honra da “Société de Pathologie Exotique”, da “Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene”, da “Academia Nacional de Medicina” e de muitas outras instituições nacionais e estrangeiras.

Faleceu aos 26 de fevereiro de 1956, tendo dirigido durante muitos anos o “Instituto Oswaldo Cruz”, instituição a que serviu com proficiência, dedicação e idealismo verdadeiramente exemplares.

### 7.3. Thomaz Corrêa Aragão (1910 - 1998)



Nasceu na Cidade de Ipu - Ceará em 16 de agosto de 1910, filho de Auton Aragão e de Adalgisa Corrêa Aragão. Iniciou seus estudos dos seis para os sete anos de idade, em sua cidade natal, concluindo o curso primário na cidade de Crateus, Ceará. Fez o curso secundário no Colégio Cearense, em Fortaleza, de 1924 a 1929. Seguiu então para o Rio de Janeiro, ainda em 1929, para fazer vestibular. Em 1930, ingressou na Faculdade de Medicina da Universidade do Rio de Janeiro, concluindo o curso médico em 4 de dezembro de 1935. Permaneceu no Rio de Janeiro até março de 1936, realizando cursos de aperfeiçoamento. Regressando ao Ceará, permaneceu poucos meses em Ipu, sua cidade natal, tendo a partir de 1<sup>o</sup> de junho, a convite do Dr. José Saboya de Albuquerque fixado residência em Sobral, onde trabalhou como médico clínico por mais de 50 anos e residiu durante toda sua vida.

Na época, em Sobral existiam apenas duas farmácias a mais antiga a Farmácia Monte, fundada em 1866, que era dirigida pelo Dr. Jones Monte. Havia também três Bancos, o Banco do Brasil, o Banco Popular de Sobral e o Banco de Crédito Comercial.

Ao iniciar suas atividades profissionais em Sobral, haviam dois outros colegas médicos, o Dr. Manoel Marinho de Andrade, obstetra, filho de Sobral e o Dr. Ossian Aguiar, cirurgião e filho de Massapê, ambos trabalhavam na Santa Casa de Misericórdia, que havia sido fundada pelo D. José Tupinambá da Frota em 1925. Logo após instalar-se na cidade, chegaram a Sobral dois de seus colegas de turma o Dr. José Arimatéia Monte e Silva e o Dr. Guarany Mont'Alverne. O Dr. Guarany e o Dr. Thomaz Aragão trabalharam juntos na Santa Casa durante 25 anos.

Apesar de muito conhecido em Sobral, o Dr. Thomaz Aragão tornou-se conhecido no Ceará e por muitos pesquisadores brasileiros a partir de uma grande epidemia de calazar ocorrida em Sobral, cujos primeiros casos foram identificados pelo próprio Dr. Thomaz Aragão (1953). Ao serem confirmados os primeiros casos de calazar em Sobral e em virtude da extensão e

gravidade do problema, houve um grande empenho das autoridades e dos profissionais para combater a doença. Foi criada em Sobral, ligado a Santa Casa, o pavilhão do calazar, um prédio anexo a Santa Casa de Misericórdia, cedido pelo Saudoso Bispo Diocesano de Sobral, D. José Tupinambá da Frota. Dr. Thomaz foi nomeado para chefiá-lo pelo Dr. Amílcar Barca Pelón, Diretor da Divisão de Organização Sanitária, do Departamento Nacional de Saúde, em 1953. O Dr. Alencar foi nomeado para a Superintendência da Campanha do Calazar no Ceará. Teve que deixar a Santa Casa para que pudesse se dedicar a nova função, na qual permaneceu por oito anos, sendo então transferido para o Departamento de Endemias Rurais. O Dr. Thomaz Aragão também foi médico do antigo Instituto de Aposentadoria e Pensões dos Bancários (IAPB), durante 22 anos (1940 a 1962). Além destas atividades médicas no setor público, o Dr. Thomaz manteve, durante toda a sua carreira, o consultório particular, que instalou logo no início de sua carreira médica em Sobral.

Aragão observou os primeiros casos de calazar, bem antes do surto epidêmico, e chamou a atenção das autoridades em geral, e assim descreve: "*Desde o recuado ano de 1949 até 1953, em meu consultório, comecei a ter, vez por outra, entre a minha clínica infantil, um ou outro caso cujos sintomas resumo em poucas palavras: febre contínua, com remissão matinal, às vezes diarreia, outras constipação, inapetência ou apetite normal. Em todos os casos havia, sistematicamente, uma notável esplenomegalia*" (ARAGÃO, relato datilografado em 13/07/1991). Foi então levantada por Aragão a suspeita de leishmaniose visceral, embora fosse apenas conhecida em nossa região através da literatura médica, sendo contudo uma raridade pois apenas 5 casos haviam sido diagnosticados em vida na zona do Cariri, trabalho publicado pelo Dr. Antônio Rodrigues de Albuquerque e Cols. (ALBUQUERQUE *et al.*, 1942). Vale enfatizar que, até então, todos os outros casos de calazar haviam sido diagnosticados somente *post-mortem*, no exame de viscerotomia realizado em pacientes, que haviam falecido com suspeita de febre amarela, da Bahia ao Pará. Até abril de 1941, haviam sido diagnosticados 74 casos de Leishmaniose Visceral no estado do Ceará, em um total de 230.705 (COUTINHO, 1947). No entanto, somente em 1953, quando os casos realmente se avolumaram, foi que levou o problema ao Dr. Pedro Braga, então Delegado Federal da Criança da Segunda Região, quando de uma de suas visitas de rotina ao Posto de Puericultura de Sobral, que demonstrou muito interesse para com o problema.

Ao retornar a Fortaleza, o Dr. Pedro Braga foi então procurado pelo Dr. Alísio Mamede, pediatra do Departamento Estadual da Criança, que na ocasião tinha em sua clínica particular 3 crianças vindas de Sobral, duas delas encaminhadas pelo Dr. Thomaz Aragão. Ambos os médicos acreditavam tratar-se de calazar. As autoridades se mobilizaram e uma visita foi feita a Sobral pelo Dr. Humberto Cabral, Delegado Federal de Saúde, Dr. José Gouveia da Delegacia Federal da Criança, o Dr. Alísio Mamede do Departamento Estadual da Criança e o Dr. José Borges Sales, médico, biologista da Delegacia Federal de Saúde. O Dr. Thomaz havia reunido no Posto de Puericultura onze crianças com diagnóstico de calazar todos oriundos de localidades circunvizinhas. Após a comissão médica colher farto material, então, em sete das onze crianças, foi feito aspirado de medula óssea (mielograma) pelo Dr. José Borges e em seis delas foram encontradas *Leishmania* no aspirado medular. Todas as crianças foram tratadas com glucantime, com excelentes resultados.

A partir dessa visita, ocorreu mais outra e, com a decisão de criar o pavilhão do calazar sob a chefia do Dr. Thomaz Aragão, havia também o interesse de estudar melhor a doença. Foram promovidas reuniões e conferências. Em Fortaleza realizou-se a Terceira Reunião de Saúde do Estado. Compareceram também a esta reunião o Dr. Amílcar Barca Pellon, o eminente Prof. Samuel Barnsley Pessoa e o Dr. Joaquim Eduardo de Alencar. Ao tomar conhecimento dos dados apresentados pelo Dr. Aragão sobre a epidemia de calazar em Sobral, o Dr. Samuel Pessoa, demonstrou interesse e foi a Sobral ver a situação de perto. Samuel Pessoa permaneceu mais de uma semana em Sobral, sob a hospitalidade do Dr. Thomaz Aragão. A partir de 1<sup>o</sup> de outubro de 1953, tiveram início as atividades hospitalares com internamento de todos os doentes com calazar, tratados no Pavilhão do Calazar. Por indicação do Prof. Samuel Pessoa, ficou o Dr. Leônidas Deane responsável pelo laboratório. Leonidas Deane, trabalhando em Sobral e em outras áreas de calazar, realizou pesquisas que resultaram numa das melhores obras já escritas sobre calazar no Brasil (DEANE, 1956). O Dr. Thomaz publicou alguns trabalhos com o Prof. Alencar que ainda hoje são referência, quando se estuda Leishmaniose Visceral (ALENCAR: ARAGÃO, 1956; ALENCAR: ARAGÃO, 1957). O trabalho desenvolvido por Aragão em Sobral foi muito importante para Sobral e para o Ceará, sendo citado na obra de vários pesquisadores (DEANE, 1965; SILVA, 1957; ALENCAR, 1959; PESSOA, 1967).

Thomaz Aragão recebeu várias homenagens, sendo a de maior relevância a Medalha Cultural Gaspar Vianna, conferida pelo Ministério da Saúde em 1962 por ocasião do cinquentenário de descobrimento da cura das leishmonioses por Gaspar Vianna em 1912. Já aposentado, o Dr. Thomaz Aragão ainda participava de atividades científicas sempre que convidado. Era casado com Maria Odilia Aragão, com quem teve 4 filhos: Adalgisa, Sílvia, Fernando e Thomaz. Era um homem generoso e querido de todos. Faleceu em Sobral em 13 de outubro de 1998, foi sepultado em Ipu, sua cidade natal (ARAGÃO, T.C., 1953; COUTINHO E., 1947).



**Figura7.3.1.** Na parte superior da figura Dr. Thomaz Aragão no seu consultório e abaixo, D. José Tupinambá Bispo de Sobral, em visita ao posto de puericultura, ladeado pelos Drs. José Ramos e Thomaz Aragão.

#### 7.4. Peter Fokitch Borovsky (1863-1932)



Peter Fokitch Borovsky nasceu em 1863 em Pogar, Governo da Chernigóvia, Rússia. Estudou medicina na Universidade de Kiev e na Academia Militar de Medicina em São Petersburgo, de onde se graduou como médico do exército em 1887.

Tendo se especializado em cirurgia, Borovsky obteve o grau de Doutor em Medicina em 1891, com uma tese intitulada: *Contribuições para o Estudo da Tuberculose dos Ossos e das Articulações* (São Petersburgo). Em 1892, ele foi indicado para chefiar o Departamento de Cirurgia e o Laboratório de Bacteriologia do Hospital Militar de Tashkent no Turquestão.

As pesquisas iniciais de Borovsky foram dirigidas objetivando a elucidação da etiologia da “úlcer de Sart,” que era um dos nomes locais para úlcera oriental. Seu trabalho foi realizado em um pequeno laboratório com equipamentos inadequados, sendo o de maior valor um microscópio Zeiss com uma lente de imersão em óleo que pertencia ao próprio Borovsky, que o trouxe de São Petersburgo. Os resultados dessas investigações foram publicados por Borovsky em 1898, em um artigo intitulado "Sobre a Úlcera de Sart," no *Voenno-Medicinskij Zhurnal* (= Revista Médica Militar), no qual ele estabeleceu que o agente causal da úlcera oriental era um protozoário. Infelizmente, este trabalho ficou sendo a sua única incursão no mundo da protozoologia, como naquela época a demanda por cirurgiões no Turquestão era tão urgente ele foi forçado a dedicar-se totalmente a cirurgia.

No curso subsequente de sua carreira, Borovsky, como professor de Clínica Cirúrgica na Universidade Estadual da Ásia Média, lecionava, atuava como clínico e realizava pesquisa. Borovsky faleceu em Tushkent, onde passou 40 anos de sua vida profissional, em 16 de dezembro de 1932, aos 69 anos de idade (HOARE, 1938).

## 7.5. Antonio Carini (1872-1950)



Nasceu em Sondrio, na Italia, em 17 de setembro de 1872. Formou-se pela Faculdade de Medicina de Pavia, Italia. Em 1905, Carini veio para o Brasil a convite do governo de São Paulo, para dirigir o Instituto Pasteur de São Paulo, que após a sua inauguração passou a ser dirigido por Ivo Bandi, seu primeiro diretor, que desentendeu-se com Emilio Ribas, que na época era secretário de saúde do estado de São Paulo. Após o desentendimento, Ivo Bandi deixou a direção do Instituto Pasteur, permanecendo provisoriamente nessa função Ulysses Paranhos e Azurem Furtado. Após várias tentativas de se encontrar um cientista estrangeiro e de renome para dirigir o Instituto Pasteur de São Paulo, no final de 1905, surgiu o nome do médico italiano Antonio Carini, que na época dirigia o Instituto Vacinogenico na Suíça, tendo trabalhado em Berna, na Suíça, no Instituto Soroterapico.

Na Universidade de Bema, fez sua Docencia-Livre em microbiologia, defendendo a tese sobre "Virus Filtráveis". Carini aceita vir a ser o segundo diretor do Instituto Pasteur. São Paulo naquela época, era uma cidade provinciana, a medicina, disse Ulysses Paranhos, começava o seu renascimento com os moços que chegavam da Europa e do Rio de Janeiro. Quatro centros de pesquisas: a Santa Casa, o Instituto Butatã, o Instituto Bacteriológico e o Instituto Pasteur, este último sob a direção de Carini, atraíam a atenção da classe médica do país. O período de 1905 a 1911 foi bastante profícuo, quando Carini, esse médico e cientista italiano esteve a frente da instituição como diretor.

Carini era um pesquisador de larga visão, com grande capacidade de trabalho. Realizou numerosos trabalhos de investigação sobre Isosporas, Pneumocystis, Eimerias, Leishmaniose, Toxoplasma, esporotricose, a Cariospora, amebiose, doença de Chagas, alastrim etc. Carini tem seu nome ligado para sempre a leishmaniose, pois descreveu pela primeira vez no Brasil a presença de amastigotas em biopsias de úlceras cutâneas as tão conhecidas na época como "úlceras de Bauru", demonstrando deste modo que aquela doença endêmica era uma leishmaniose. Carini, por sua capacidade investigativa, também, tem seu nome ligado ao parasita hoje

considerado um fungo o *Pneumocystis carinii*, reponsavel por uma das infecções oportunisticas mais frequentes e mais grave em pacientes imunocomprometidos, em especial nos pacientes com AIDS, que é a pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

O *Pneumocystis carinii* foi descrito pela primeira vez por Carlos Chagas (1909), que acreditou que aqueles microorganismos encontrados por ele no pulmão de cobaias experimentalmente infectadas com *Trypanosoma cruzi* tratavam-se de uma forma cística do *T. cruzi*. Em 1910, Antonio Carini encontrou cistos semelhantes em ratos com tripanosomíase experimental, mas suspeitou que os cistos eram de um microorganismo desconhecido, então encaminhou amostras para um cientista conhecido seu e na época um dos mais renomados da Europa, Laveran para que os estudasse. Em 1912, os estudantes de Laveran, Delanoe e Delanoe, encontraram cistos semelhantes restritos aos pulmões de ratos de esgoto, mas livres de infecção por *Trypanosoma cruzi*, então denominaram o novo micrororganismo de *Pneumocystis carinii* em homenagem a Antonio Carinii. Somente em 1942 o *P. carinii* encontrado foi pela primeira vez causando doença em humanos.

Carini também estudou a raiva humana e a raiva animal e quando diretor do Instituto Pasteur, investigou em Santa Catarina um surto de raiva equina, demonstrando, pela primeira, vez o papel dos morcegos hematófagos na disseminação da virose. Em 1916 iniciou suas atividades como professor da Faculdade de Medicina de São Paulo. "As aulas de Carini, dizia o prof. Samuel Pessoa, que foi seu discípulo em 1918, caracterizavam-se por aparente simplicidade; as demonstrações práticas eram sempre muito objetivas, aplicadas ao conhecimento etiológico e ao diagnostico das entidades mórbidas mais frequentes. Carini era um bom professor.

Rocha Lima, em saudosa homenagem ao prof. Carini, assinala que ele foi, indiscutivelmente, um dos grandes pioneiros da medicina científica no Brasil. Aqui, o seu nome tem lugar de honra, ao lado de Adolfo Lutz e Oswaldo Cruz. Em 1937, quando com mais de 30 anos de incansável atividade científica entre nós, o governo brasileiro lhe conferiu, muito justamente, a Ordem do Cruzeiro do Sul. Viveu os seus últimos dias em Milão, na Itália, onde faleceu em 9 de abril de 1950. Foi sepultado em sua cidade natal, Sondrio. (LACAZ, 1989 e 1966).

## 7.6. Evandro Serafim Lobo Chagas (1905-1940)



Evandro Serafim Lobo Chagas, filho do genial pesquisador brasileiro, Carlos Chagas, nasceu na cidade do Rio de Janeiro aos 10 de agosto de 1905. Ainda na infância gostava de acompanhar seu pai em visitas ao Instituto de Manguinhos, cujo biotério, cheio de "bichos", constituía para ele a maior atração. Apurava, assim, o gosto pela observação direta e instrução objetiva. Acadêmico de medicina, foi interno do Instituto Oswaldo Cruz, iniciando desde os primeiros anos escolares o seu tirocínio clínico. Ao mesmo tempo ia completando o estudo das disciplinas que compõem o curso de aperfeiçoamento do Instituto Oswaldo Cruz. Foi o Instituto Manguinhos, no dizer de Eurico Villela, a "alma mater" que desde cedo nutriu seu espírito. Diplomado em medicina, em 1926 pela Faculdade Nacional de Medicina, continuou seus trabalhos no Hospital, como técnico contratado, passando mais tarde a chefe de laboratório. Inteligência lúcida, claro na exposição, tomou-se professor e conferencista altamente apreciado. Conhecia profundamente o inglês e o alemão, sendo mesmo o locutor e o intérprete de seu pai, nas conferências realizadas nos Estados Unidos e Alemanha, em 1921 e 1925, respectivamente. Refere Villela que Evandro Chagas era dotado de grande espírito de curiosidade, observador atilado e experimentador ativo e ousado que se não satisfazia com o âmbito cerrado das enfermarias e laboratórios, mas ia buscar elementos de estudo na vastidão de nossos sertões. Em 1935, concorreu à cátedra de Medicina Tropical na Faculdade Nacional de Medicina, em memorável concurso que, se não lhe deu a cadeira, ofereceu-lhe a oportunidade de patentear a sua cultura, inteligência e capacidade didática. Em 1925, efetuou uma viagem à Alemanha e à França, como secretário de Carlos Chagas, com o fim especial de estudar questões de patologia cardíaca e infecciosa. Desde 1926 realizou frequentes viagens ao interior do Estado de Minas Gerais (Vale do Rio das Velhas) em pesquisas sobre a tripanosomíase americana nos seus diferentes aspectos clínicos e epidemiológicos.

De um relato de Carlos Chagas Filho, único irmão de Evandro, algumas passagens:

*Evandro como poucos aproveitou a excelência do ensino recebido, completada ainda a sua formação intelectual pelo alemão, aprendido em casa com uma governanta, "Fraulein" Elsa Dinges, chegada de Frankfurt sobre-o-Meno à nossa casa, quando tinha eu nove meses apenas e Evandro cinco anos e dez meses. Não me recordo quando aprendeu Evandro o inglês ou o francês, mas sei que os dominava com a naturalidade de quem fala a sua própria língua. Quando acompanhou meus pais à Europa em 1927, ao ler as conferências que Chagas pronunciou em Berlim em alemão, Evandro o fez com tal perfeição que os amigos de Chagas ficaram certos, dado o seu tipo físico, louro e de olhos azuis, de tratar-se o leitor de um jovem estudante tedesco. .... Creio que a formação médica de Evandro não se fez com os grandes mestres da Praia Vermelha, mas sim ao lado de meu pai e de Eurico Villela, companheiro de trabalho deste, por longos anos. Foi ela feita de início na 1ª enfermaria do Hospital São Francisco e no Hospital de Manguinhos, que recebeu o seu nome depois de sua morte, e a partir de sua construção, terminada em 1927, no Pavilhão Carlos Chagas. Neste pequeno anexo ao Hospital São Francisco de Assis meu pai lecionou de 1927 até a sua morte a disciplina de Doenças Tropicais e Infecciosas. No Hospital de Manguinhos Evandro aprendeu os fundamentos de cardiologia em que logo se tornaria um ás, e a manejar com a maior perfeição o eletrocardiógrafo de então maior uso, de fabricação francesa, um "Boulitte", do qual existiam no Rio, na época, apenas dois exemplares. O aparelho utilizava como medidor de corrente um tenuíssimo fio de quartzo, colocado num campo magnético, fragilíssimo e de difícil substituição, tarefa que Evandro executava com a mesma perfeição com a qual sabia interpretar o registro obtido. Deste modo não me causou espanto ver afixado no quadro geral de anúncios do Hospital São Francisco, onde eu também comecei a trabalhar, o aviso de que meu irmão, ainda estudante, daria início a um curso sobre*

*"Electrocardiografia" destinado somente a médicos e estudantes do sexto ano de Medicina ..."*

Terminado o curso médico, Evandro tentou repetir o que acontecera com meu pai no início de sua carreira: combinar uma carreira de pesquisador com atividades clínicas. Instalou seu consultório e adquiriu com certa dificuldade, auxiliado por meu pai, um electrocardiográfico e um aparelho de Raios X. Para garantir a sua subsistência, já com uma pequena filha, Tatiana, aceitou o posto de radiologista de um sanatório em Palmira, hoje Santos Dumont, e para lá seguia às tardes de cada sexta-feira para retomar ao Rio na segunda pela manhã. Exerceu este mister exauriente durante mais de dois anos. Tendo o casamento se desfeito, voltou Evandro a se dedicar com afinco à atividade de pesquisa já em tempo integral no Hospital de Manguinhos.

*A segunda etapa da vida de Evandro começa no momento em que passa a se dedicar exclusivamente ao trabalho científico. Ocupa-se da "Forma cardíaca da Doença de Chagas" - assunto de sua tese de Docência-livre e do estudo de infecção experimental, e rapidamente publica trabalhos de grande importância. A morte de nosso pai vai atingi-lo em plena explosão de trabalho. Abre nela um pequeno interstício científico destinado à preparação do concurso de títulos e provas a que deve se submeter. É o mais moço de uma dezena de candidatos e de longe, por esforço próprio e por experiência, o mais preparado. Suas provas são, no dizer de todos os que as assistiram, as mais brilhantes, mas numa injustiça sem precedentes, numa casa em que muitas vezes a encontrei, chega em segundo lugar. Argumentos os mais variados foram lançados contra a excelência de suas provas, inclusive a de que sua prova oral teria que ser boa pois lhe caíra por sorteio "Doença de Chagas". Serenamente Evandro aceitou o veredicto, tendo sido o primeiro a telefonar ao vencedor para cumprimentá-lo. Dedicase ainda com mais afinco ao trabalho experimental e em breve segue para participar, com Emanuel Dias, do 5o. Congresso de Doenças Tropicais em Jujuy na Argentina, onde adquire a admiração de todos e se liga em profunda amizade com Cecilio Romana. Penso ter sido na ocasião deste Congresso*

*que Evandro se capacita da necessidade de ver enfrentadas com mais vigor as doenças tropicais em nosso país. Resolve criar o Serviço de Estudos das Grandes Endemias dentro do Instituto Oswaldo Cruz e, para fazê-lo, obtém de Guilherme Guinle os recursos financeiros necessários.*  
(CHAGAS FILHO, 1986)

Em 1931, ingressou como livre-docente, por concurso, na cadeira de Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas da Faculdade Nacional de Medicina. A tese de Evandro Chagas versou sobre a forma cardíaca da tripanosomíase americana. O aprendizado clínico de Evandro Chagas foi inteiramente feito debaixo da orientação de Eurico Villela. Em 1926 e 1929 realizou estudos especiais sobre a febre amarela, aproveitando o material então existente no Hospital do Instituto de Manguinhos. Preocupou-se, também, em estudar a malária, a ancilostomose, o beriberi, a leishmaniose visceral e principalmente a miocardite provocada pelo *Trypanosoma cruzi*.

A missão de estudos ao norte do país, em 1936, com o fim especial de realizar investigações clínicas e epidemiológicas sobre a leishmaniose visceral marca nitidamente a segunda fase de suas atividades. Os trabalhos de saúde pública deixam, aí, de ser esporádicos e eventuais. Criou, então, um magnífico serviço, centralizado no Instituto Oswaldo Cruz, que estendeu sua vasta rede de investigações científicas ao Ceará, Pernambuco, Pará, Amazonas, Acre e Minas Gerais. A missão de estudos sobre a leishmaniose visceral evoluiu para um grande plano de investigação científico-sanitária no Brasil, que Evandro Chagas tinha em organização e do qual os núcleos de trabalhos no norte do país e em Minas Gerais não eram senão pequena parte, em execução.

Em 1935, escreveu um "Manual de Doenças Tropicais e Infecciosas" em volume editado pela Empresa Almanak Laemert. Villela assinala que, em Evandro Chagas o ímpeto de passar da concepção à execução, dava-lhe um grande poder de convicção que conquistava os próprios oponentes aos seus planos, para a realização dos quais não media obstáculos. O exercício multifário de uma grande e intensa atividade, tomava um aspecto à primeira vista desordenado, de modo que, para muitos, era uma surpresa a sua capacidade de organização, revelada na metodização perfeita de todos os serviços a seu cargo. Com este conjunto de qualidades, tinha de ser produtivo o seu trabalho. Infelizmente, Evandro Chagas, faleceu muito jovem, aos 8 de novembro de 1940, em trágico desastre de aviação, com apenas 35 anos de idade. Este rápido

esboço da intensa e curta vida de Evandro Chagas, dá para dar idéia da perda imensa que sofreu o "Instituto de Manguinhos" *"com a morte do jovem pesquisador, cuja larga messe de trabalho realizado dava as melhores e mais seguras esperanças de realização ainda mais amplas e mais profundas, de um programa já seguramente traçado"*. Estas foram as palavras de seu mestre Eurico de Azevedo Villela, pronunciadas em novembro de 1940, no "Instituto Oswaldo Cruz" (CHAGAS FILHO C., 1986).



**Figura 7.6.1.** Na parte superior da figura - Evandro à esquerda, Carlos Chagas e Carlos Chagas Filho. Em baixo Evandro e Dean de capacetes, Evandro à direita.

### 7.7. Charles Donovan (1863-1951)



Charles Donovan nasceu em 1863. Formou-se em medicina pela Universidade Real da Irlanda em Dublin, em 1889. Dois anos mais tarde, entrou para o Serviço Médico Indiano como cirurgião. Durante seus primeiros anos na Índia, Donovan serviu na Fronteira Noroeste com a Força Expedicionária Tirah, tomando parte nas ações em Dargai, e nas operações no Vale Bara, recebendo por isso, a Medalha Indiana da Fronteira com duas faixas. Em 1903, após dois anos de serviço militar, já Capitão, assumiu o posto de segundo médico no Hospital Geral do Governo, em Madras. Nessa época, confirmou a descoberta de Leishman (DONOVAN, 1903). Enquanto Leishman acreditava que o que havia encontrado no baço do soldado inglês eram provavelmente formas degeneradas de tripanosomas, Donovan acreditou tratar-se de um parasita novo, e objetivando esclarecer a questão encaminhou lâminas de seu material para que fossem examinadas por eminentes autoridades da época: Ronald Ross, Laveran e Mesnil, que batizaram o novo parasita de *Leishmania donovani* (ROSS, 1903).

Em 1905, Donovan (Major Donovan), foi nomeado Superintendente Civil do Hospital Royapettah – um posto que carregava consigo a responsabilidade da assistência médica dos funcionários do governo, que viviam na cidade de Madras. Esse posto se adequava bem ao caráter independente de Donovan e o permitia continuar com suas pesquisas médicas.

Nesse mesmo ano Donovan fez uma outra grande descoberta, a identificação da causa do granuloma inguinal ou granuloma venéreo, que depois veio a chamar-se de Donovanose (DONOVAN, 1905). Donovan identificou o que hoje recebe o nome de *Calimmatobacterium granulomatis* (inicialmente *Donovania granulomatis*), que é uma bactéria gam-negativa encapsulada, cuja posição taxonômica ainda é incerta. Cresce com dificuldades em meio artificial, é um parasita intracelular facultativo e é encontrado primariamente em histiócitos ou outras células mononucleares em material de biópsia ou raspado da lesão. Cora-se bem pelo Wright-Giemsa. Em 1912, Henrique Aragão e Gaspar Vianna foram os cientistas que primeiro cultivaram essa bactéria em vários meios de cultura, bem como infectaram animais de laboratório

(coelhos, cobaias e ratos brancos) com o material da cultura e isolaram o mesmo germe de vários órgãos destes animais. Foram eles que inicialmente denominaram esse agente microbiano de *Kalymma-bacterium granulomae*, com o argumento de que a lesão granulomatosa tem aspecto de manto [de *kalymma* = manto] (ARAGÃO; VIANNA, 1912). Em fevereiro de 1913 Aragão e Vianna publicam novamente no *Brazil-Médico*, o sucesso obtido com o uso do tártaro emético no tratamento do granuloma venereum. Nesse artigo já denominam o germe de *Kalymmatobacterium granulomae*. No mesmo ano, em setembro, publicam nas Memórias do Instituto Oswaldo Cruz um artigo completo sobre o assunto, com texto em português e em alemão em que propõem uma emenda e denominam a bactéria de *Calymmatobacterium granulomatis* (ARAGÃO; VIANNA, 1913). Coronel Donovan era alto, uma figura magnífica, de porte atlético, um sorriso alegre, uma expressão agradável, coração grande e generoso. Costumava chegar ao Hospital em uma charrete e iniciava a visita médica às 7h20min pontualmente e terminava às 11h30min da manhã. Conversava com pacientes e estudantes do começo ao fim. Suas maneiras a beira do leito eram perfeitas e os pacientes se sentiam consideravelmente melhores e encorajados quando ele sistematicamente ia de leito em leito. Era rápido em identificar alguma melhora na condição do paciente, e assim fazia uma afirmação psicológica que o paciente estava definitivamente melhor o que fazia o paciente pensar do mesmo modo.

Tinha muito consideração para com os pacientes – Quando um diagnóstico de tuberculose (T.B.) ou lepra era feito, ele achava que seria mal, passar uma sentença de morte para o paciente – anunciar “*você está sofrendo de tuberculose ou lepra*”. Ele dizia “*Ele tem uma infecção pelo bacilo de Koch ou bacilo de Hansen*”. Quando um caso era interessante ou controverso, outros médicos escreveriam no prontuário “P.M” indicando que um “P.M” era desejável. Nestas circunstâncias, Donovan preferia nada escrever e usaria um termo como “autopsia. Ele primava pelo uso de terminologia científica, tais como, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatite supurativa ou não supurativa etc.

Quando necessitava de leito para casos agudos, tinha que dar alta a pacientes com T.B. por ex., ele o fazia com muito tato e abordava o paciente de maneira muito gentil. Após conversar com os estudantes, ele voltava-se para o paciente conversando de modo descontraído e dizia: que tal uma mudança de ar? Este clima não é adequado para a sua doença e você estará melhor indo

para a sua cidade, para casa, o clima é mais saudável, mais salubre. Nós lhe daremos uma receita. Assim dizendo, ele daria alta ao paciente de modo gentil sem causar a mais discreta amargura.

Ele fazia visitas à noite em muitos dias. Os domingos eram tidos como feriados para os médicos. Donovan, por outro lado, costumava dar outros demonstrativos no laboratório clínico, ilustrados por diagramas. Assim que recebia seu B.M.J. (British Medical Journal) semanal, ele os jogava na mesa da enfermaria para os estudantes olharem. Se havia algum artigo interessante, ele chamava a atenção dos estudantes para aquele assunto. Não havia dia em que não passasse pelo menos uma hora no laboratório ou fizesse visita sem ensinar aos estudantes.

Nós ouvimos tanto sobre dignidade do trabalho nos dias atuais. Há cinquenta anos, Donovan impressionava os estudantes e mostrava pelo exemplo: tirava e colocava pacientes na cama, levava cama de um lado para o outro, etc. Ele sempre ajudava o pessoal de enfermagem. Ele fazia estas coisas e pedia aos estudantes que o ajudassem quando necessário. Ele costumava dizer para os estudantes: "*quando vocês saírem daqui talvez tenham que ir a lugares onde não existam enfermeiros e vocês terão que fazer do trabalho médico até o trabalho do auxiliar menos graduado, sozinhos*". Ele costumava ensinar os estudantes a fazerem tudo. Era direto, franco, sincero, mas, sobretudo amigo. Além do interesse pela medicina Donovan era um estudioso dos lepidópteros (insetos do grupo das borboletas e traças), tendo publicado vários trabalhos no ramo da lepidopterologia. Um fato a ser mencionado é que William B. Leishman seu co-descobridor no exército foi promovido com grande rapidez, enquanto Charles Donovan no Serviço Médico Indiano, permaneceu Coronel. Talvez tenha sido essa a razão de em 1920, aos 57 anos, Donovan ter se aposentado e tenha ido viver em Bourton-on-the-Water em Gloucestershire, na Inglaterra, onde morreu no dia 29 de outubro de 1951 com a idade de 88 anos.(BAILEY; BISHOP, 1959; DONOVAN, 1951a; DONOVAN, 1951b).

## 7.8. Antonio Gavião-Gonzaga (1894-1977)



Nasceu no Estado de São Paulo em 15 de março de 1894, filho de Tertuliano Cezar Gonzaga e de Anna Rita Gavião Peixoto. Era neto dos conselheiros do império João Marcelino de Sousa Gonzaga e Bernardo Gavião Peixoto, ex-governador da província de Niterói. Era um homem de 1,65m de altura e tinha cor branca.

Formou-se em medicina em 1917, pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Em 18 de dezembro de 1915, ainda estudante de medicina foi designado para o lugar de interno da cadeira de Clínica Pediátrica Médica da faculdade, tendo ali permanecido até 12 de julho de 1917.

Após a graduação, em 27 de abril de 1918 foi nomeado, pelo diretor da faculdade de medicina, preparador interino da cadeira de microbiologia, onde permaneceu até 15 de agosto de 1919, dia em que foi nomeado, inspetor sanitário do então Departamento Nacional de Saúde Pública, através de concurso. Neste mesmo ano, foi designado para chefiar a Comissão Federal de Combate as Endemias no Estado do Rio Grande do Norte e, em 1920, foi então deslocado para trabalhar como chefe da Comissão Sanitária Federal no Estado do Ceará. Em 5 de abril de 1921 foi nomeado por Carlos Chagas, então Diretor Geral do Departamento Nacional de Saúde Pública, para exercer o cargo em comissão de chefe do Serviço da Diretoria de Saneamento e Profilaxia Rural, tomou posse e em 4 de maio de 1921 foi designado para servir no estado do Ceará.

Trabalhou no Estado do Ceará até 1925 e em 25 de agosto deste mesmo ano lhe foi prestada uma homenagem pelo Governo do Estado e pela classe médica. A esta homenagem compareceram muitas autoridades. A saudação, em nome do governo do estado do Ceará, foi feita pelo presidente da Assembleia Legislativa Dr. F. de Paula Rodrigues, o seu discurso juntamente com o do Homenageado foram publicados no Rio de Janeiro (1925). Paula Rodrigues exalta de tal modo o trabalho do Dr. Gavião-Gonzaga no estado do Ceará que se chega a conclusão de que o seu trabalho foi realmente muito importante para o povo cearense.

Ainda em 1925 viaja para os Estados Unidos da América para realizar curso de pós-graduação na Universidade de Harvard, em Higiene e Doenças Tropicais, curso que concluiu em 1927. Em 1927 viajou para Paris com o objetivo de realizar Curso Superior de Sociologia e de Geografia Humana na Sorbone, curso este concluído em 1929. Retorna ao Brasil em 1929 para chefiar o serviço de profilaxia da Peste no Distrito Federal. Permaneceu nesta função até o dia 2 de Junho de 1931, quando foi nomeado Prefeito Sanitário de Campos do Jordão em São Paulo, pelo então Interventor Federal do Estado de São Paulo, Coronel João Alberto Lins de Barros. Tomou posse no dia 7 de Junho de 1931 cargo que exerceu sem interrupção, até 14 de Julho de 1938, data em que foi exonerado a pedido. Em 1939 viaja para os Estados Unidos da América onde permanece até 1940 estudando administração pública e exame de Sanidade e Capacidade Física (Saúde do trabalhador).

Ao retornar dos Estados Unidos da América é nomeado em 3 de Novembro de 1943, pelo Presidente Getúlio Vargas e o então Ministro da Educação e Saúde Gustavo Capanema, diretor do Serviço de Biometria Médica do Instituto Nacional de Estudos Pedagógicos do Ministério da Educação e Saúde, do qual foi o Fundador. Em 1946 viaja para a Europa como chefe do Serviço de Seleção Médica da Comissão Brasileira de Seleção de Imigrantes. Permanece na Europa até 1950. Durante sua estada na Europa escreveu muitos artigos para jornais brasileiros sobre assuntos diversos. O último cargo que exerceu foi o de Chefe da Secção de Medicina do Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia. Tinha interesse por questões muito variadas como: saúde, educação, questões sociais em geral.

O Dr. Gavião-Gonzaga casou-se em 12 de fevereiro de 1931, na cidade do Rio de Janeiro, com Bertha Maria de Pinho Gomes que passou a chamar-se Bertha Maria Gomes Gavião-Gonzaga.

Faleceu em 17 de dezembro de 1977, aos 83 anos de idade, no Rio de Janeiro. Ao falecer estava aposentado do cargo de Médico Sanitarista, Diretor do Serviço de Biometria Médica do Hospital dos Servidores do Rio de Janeiro.

Antonio Gavião-Gonzaga escreveu muitos artigos para revistas médicas, em especial para a Revista Brasileira de Medicina, tendo sido um de seus últimos artigos **A História da Boubá no Mundo** (1963), Muitos artigos para jornais. Temos conhecimento de três livros: Climatologia e

Nosologia do Ceará em 1925; Problemas Nacionais de Imigração e Colonização em 1940 e a Realidade Brasileira - Aspectos Políticos e Sociais em 1962.



**Figura 7.8.1.** Gavião-Gonzaga com esposa e filha.

## 7.9. Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922)



Nasceu no dia 18 de junho de 1845, em Paris. Seu avô bem como seu pai, eram médicos. Seu pai, o Dr. Louis Théodore Laveran era médico do exército e Professor na École de Val-de-Grâce. Sua mãe era filha e neta de comandantes de alta patente do exército. Quando ainda muito jovem Alphonse foi com a sua família para Argélia. Seu pai retornou à França como Professor da École de Val-de-Grâce, da qual tornou-se Diretor. Alphonse, após completar seus estudos em Paris no Collège Saint Baube e mais tarde no Lycée Louis-le-Grand, desejou seguir a carreira de seu pai e em 1863 se inscreveu na Escola de Saúde Pública de Estrasburgo. Foi admitido e lá estudou durante quatro anos. Em 1866 foi escolhido estudante médico residente no Hospital Civil de Estrasburgo. Em 1867 apresentou uma tese sobre a regeneração dos nervos.

Em 1870, quando se iniciou a guerra Franco-Germânica, Laveran era major assistente médico e foi enviado para o exército em Metz, para trabalhar como oficial de ambulância. Participou das batalhas de Gravelotte e Saint-Privat e do sítio a Metz. Após a tomada de Metz, Laveran retornou para a França e ficou ligado ao Hospital Lille e depois ao Hospital St. Martin em Paris.

Em 1874, após uma seleção competitiva, Laveran foi escolhido Chefe das Doenças Militares e Epidemias da École de Val-de-Grâce, cargo anteriormente ocupado por seu pai.

Em 1878, quando terminou seu período em Paris, foi mandado para Bône na Argélia, onde permaneceu até 1883. Foi durante este período que Laveran realizou suas principais pesquisas sobre os parasitas humanos da malária, primeiro em Bône e depois em Constantine.

Em 1882, Laveran foi a Roma com o objetivo principal de procurar, no sangue de pacientes que haviam se infectado com malária na "**Campagna**" Romana, os parasitas que ele havia encontrado no sangue de pacientes na Argélia. Suas pesquisas, feitas no Hospital San Spirito, confirmaram que os parasitas encontrados no sangue eram de fato a causa da malária.

Suas primeiras comunicações sobre os parasitas da malária foram recebidas com muito ceticismo, mas gradualmente pesquisas que confirmavam o que ele havia descrito eram publicadas em muitos países e, em 1889, a Academia de Ciências de Paris o agraciou com o Prêmio Bréant por sua descoberta.

Em 1884, Laveran foi nomeado Professor de Higiene Militar na École de Val-de-Grâce.

Em 1894, tendo terminado seu período como professor, Laveran foi indicado Oficial Médico Chefe do Hospital Militar em Lille e então Diretor dos Serviços Médicos da 11ª Corporação do Exército em Nantes. Laveran não tinha laboratório nem pacientes, mas desejava continuar suas investigações científicas. A agora ocupava a posição de Principal Oficial Médico da Primeira Classe e em 1896, entrou para o Instituto Pasteur como Chefe do Serviço Honorário. De 1897 a 1907, realizou muitas pesquisas originais sobre hematozoários endoglobulares, esporozoários e tripanosomas.

Em 1907, Laveran recebeu o Prêmio Nobel por seu trabalho sobre protozoários causadores de doenças e deu então metade do Prêmio para fundar o Laboratório de Doenças Tropicais no Instituto Pasteur. Em 1908, fundou a Société de Pathologie Exotique, a qual presidiu por 12 anos. Naquele mesmo ano criou a famosa revista científica "Bulletin de la Société de Pathologie Exotique", que ainda hoje é uma revista muito importante na área das ciências biomédica.

Laveran não perdeu seu interesse por malária. Visitou as áreas de malária na França (Vandée, Camargue e Corsica). Ele foi o primeiro a expressar a opinião de que os parasitas da malária deveriam ser encontrados fora do corpo humano, como um parasita dos culicídeos e depois desta questão ter sido comprovada pela paciente pesquisa de Ronald Ross. Laveran teve papel importante na elucidação da relação entre *Anopheles* e malária na campanha realizada contra doenças endêmicas nos pântanos, notadamente na Córseica e na Argélia.

A partir de 1900, Laveran estudou de modo especial os tripanosomas, e publicou como único autor ou em colaboração com outros pesquisadores um grande número de artigos sobre estes parasitas sanguíneos. Estudou, quase que em sequência, os tripanosomas do rato, um tripanosoma que causa **Nagana e Surra**, o tripanosoma do cavalo em Gâmbia, um tripanosoma

do gado em Transvaal, as tripanosomíases do alto Níger, os tripanosomas dos pássaros, dos, Bratráquios e Peixes e especialmente o tripanosoma que causa a doença endêmica terrível na África Equatorial, conhecida como doença do sono. Seu trabalho sobre o tratamento das tripanosomíases especialmente nas infecções com *T. gambiense* (apesar de não concluído) teve ainda importantes resultados.

Laveran, durante 27 anos, trabalhou de modo ininterrupto estudando os protozoários patogênicos e o campo que ele abriu com sua descoberta dos parasitas da malária tem crescido a cada dia de modo muito importante. As doenças causadas por protozoários constituem hoje um dos capítulos mais interessantes tanto da patologia médica quanto da patologia veterinária.

Laveran foi eleito em 1893, Membro da Academia de Ciências. Ele também se tornou, em 1912, Comandante da Legião de Honra. Durante os anos 1914-1918, foi integrante de todos os Comitês que tratavam da manutenção da boa saúde das tropas, visitando muitas corporações do exército, compilando relatórios e instruções que se faziam necessário. Laveran era membro, membro associado ou honorário de um grande número de conhecidas sociedades na França, na Grã Bretanha, na Bélgica, na Itália, em Portugal, na Hungria, na Romênia, na Rússia, nos EUA, na Holanda, no México, em Cuba e no Brasil.

Laveran teve uma influência muito grande no desenvolvimento das pesquisas em medicina tropical realizando trabalho muito produtivo sobre tripanosomose, leishmaniose, malária e outras doenças causadas por protozoários, bem como a sua grande contribuição no conhecimento da malária. Como resultado de suas pesquisas em tripanosomose, leishmaniose, malária e outras doenças tropicais fez mais de 600 publicações entre artigos e livros que incluem: *Trypanosomes et Trypanosomiasis* em 1904, com Felix Mesnil; *Traite des fievres Palustres avec la Description des Microbes du Paludisme* em 1884, *Traite des Maladies et Epidemies des Armees* em 1875; *Traite d'hygiene Militaire* em 1876; *Traite du Paludisme* em 1897; *Leishmanioses: Kala-azar, Bouton D'orient , Leishmaniose Americaine* em 1917 (indiscutivelmente um um clássico, trata-se de livro completo sobre Leishmanioses ).

Em 1885 Laveran casou-se com a Senhorita Pidancet. Faleceu em Paris, no dia 18 de maio de 1922, aos quase 77 anos de idade, após vários meses de doença.

### 7.10. William Boog Leishman (1865-1926)



William Boog Leishman nasceu no dia 6 de novembro de 1865. Estudou Medicina na Universidade de Glasgow, onde formou-se com apenas 21 anos de idade, em 1886. Imediatamente entrou para o Serviço Médico do Exército e foi nomeado cirurgião em 1887. Filho do Dr. William Leishman, professor catedrático de Jurisprudência Médica na Faculdade Anderson e Professor de Obstetrícia na Universidade de Glasgow. Logo no início da sua carreira foi mandado para a Índia e para surpresa de muitos de seus colegas e superiores, levou consigo um microscópio. Enquanto estava na Índia deu atenção especial à febre entérica e ao calazar. E, no final de seu período (1894-1895) participou ativamente da Expedição Waziristan.

Em 1897, retornou à Inglaterra e passou a trabalhar no Hospital Victoria, Netley, como Oficial Médico. Netley era, naquela época, o Quartel General da Escola de Medicina do Exército, que depois foi transferida para Millfork, como Colégio Médico do Exército Real.

Dr. Almroth Wright (mais tarde Sir) era então professor de patologia e Leishman ganhou experiência trabalhando com ele, inclusive realizaram juntos, pesquisas sobre febre tifóide. Leishman também auxiliou Wright em investigações outras sobre *Staphylococcus* e *Brucella melitensis*.

Em 1900, Leishman foi nomeado professor assistente de patologia na Escola de Medicina do Exército e logo fez sua primeira contribuição original à literatura médica e à ciência, com seu método de corar esfregaço de sangue periférico para identificar malária e outros parasitas (LEISHMAN, 1900). Com sua contribuição, o método de coloração de Romanowsky modificado por Manson foi substituído pelo simples processo com dupla coloração composta de Azul de Metileno e Eosina, conhecido desde então como coloração de Leishman e passou a ser usado em todo o mundo.

Em 1901, quando examinava esfregaço de baço de um soldado que havia morrido em Netley de febre dum-dum – Kala-azar – Leishman observou corpúsculos de aspectos oval medindo 2-3 micras de diâmetros cada, com 2 massas cromáticas, uma esférica e outra com formato de cone. Ele as desenhou e esperou por mais casos para confirmar seus achados.

Em 1903, publicou seus achados (LEISHMAN, 1903) e alguns meses depois Donovan, independentemente, publicaria achados semelhante de estruturas encontradas no exame de esfregaços de baço de pacientes com calazar. Estes corpúsculos foram então chamados de Leishman-Donovan. Rogers, em 1904, foi capaz de cultivá-los e descrever que estes parasitas passavam pelo estágio flagelar no seu desenvolvimento (ROGERS, 1904). Este achado fez Leishman sugerir a possibilidade de haver um inseto hospedeiro e transmissor.

Sir Almroth Wright tendo aceito a posição de patologista no Hospital Saint Mary, em Londres, Leishman o sucedeu como professor de patologia em Netley e continuou suas pesquisas na preparação de uma vacina contra febre-tifóide.

Em 1905, Leishman foi promovido a tenente coronel e pelos próximos 5 a 6 anos ele utilizava o tempo que dispunha, quando não estava lecionando, para suas pesquisas sobre espiroquetas da febre recorrente. Os resultados destes estudos foram publicados nas suas conferências 'Horace Dobell' feito para o Royal College of Physicians (Associação Médica Real), em 1920.

Retornando a questão da vacina para febre tifóide, Leishman continuou as pesquisas e após estudos controlados e supervisionados por um Comitê, o resultado foi a produção de uma vacina tifóide-paratifoide A, que provou ser extremamente efetiva quando usada no pessoal do exército, reduzindo de modo drástico a prevalência e a incidência de febre tifóide no pessoal militar, no final de 1915. Leishman exerceu múltiplas funções importantes e recebeu um grande número de homenagens e condecorações.

Em uma de suas últimas conferências, a Conferência Linacre apresentada em 1925, ele demonstrava-se inquieto com a situação das pessoas mais carentes, para as quais o progresso, as conquistas até então obtidas, tinham mudado muito pouco a vida. Leishman assim se expressou:

*O conhecimento apurado da causa das doenças, a difusão deste conhecimento e sua utilização por um serviço de saúde eficiente tem (no caso do homem branco) feito a vida nos trópicos, de qualquer modo, na maioria dos lugares, quase tão segura quanto em casa. Vamos, contudo olhar para o outro lado, o caso dos 300 milhões de nativos pelos quais somos responsáveis. Suas condições em muitos países é tal, que deveria nos causar (for heart-searching) apreensão e grave inquietude. O nativo, do ponto de vista de saúde, está em muitos países, pouco melhor, se é que está, se compararmos suas situações, antes de termos acumulado tantos conhecimentos, dos quais o homem branco tem se beneficiado e está se beneficiando tanto.*

Sir William Boog Leishman tinha apenas 61 anos quando faleceu no dia 2 de junho de 1926 no Hospital Militar Rainha Alexandra em Milbank.



### 7.11. Philip Davis Marsden (1933-1997)



Philip Davis Marsden nasceu em 7 de janeiro de 1933, em Londres, onde em 1956, diplomou-se em Medicina. Logo em seguida começou a frequentar o Navio-Hospital, ancorado em Greenwich onde eram atendidos os marinheiros, portadores de doenças contraídas em regiões tropicais. Posteriormente, trabalhou no Hospital de Doenças Tropicais de Londres e obteve o Diploma de Medicina Tropical e Higiene na famosa London School of Tropical Medicine and Hygiene. Também fez pós-graduação em Parasitologia e Entomologia aplicadas.

Então seguiu a trilha de ilustres ingleses da mesma Escola, a começar por Manson, seu fundador, e por Rogers, Ross, Leishman, Donovan, e outros, que foram fazer suas investigações científicas na Ásia. E assim, quatro anos após sua saída da Faculdade de Medicina, com a idade de 27 anos, partiu para Gâmbia. Estava preparado para começar o estudo *in loco* das doenças que são mais comuns nas regiões tropicais. De Gâmbia foi para Uganda, onde, no Hospital Mulago, em Kampala.

Entre 1964 e 1966 trabalhou em Londres, na Universidade Cornell e no New York Hospital, onde conheceu o professor Aluizio Prata que foi a ponte para o início do seu relacionamento com o Brasil e a uma das forças para que ele aqui permanecesse. Inicialmente, veio para a Bahia, trabalhar em São Felipe, em um programa de colaboração entre a Fundação Gonçalo Moniz e a Escola de Medicina Tropical de Londres. Voltou à Inglaterra por curto período. Em 1973, quando fazia parte de uma missão científica inglesa que visitava o Brasil, estava profundamente deprimido; problemas íntimos devastavam sua alma delicada e sensível e pesavam sobre seu espírito. De comum acordo com o Doutor Gordon Smith, chefe da missão, foi-lhe feito o convite para ficar em Brasília, tendo ele aceito prontamente, a despeito de sua bagagem já ter sido despachada para Londres. Tempos depois, mesmo já afastados os espectros do espírito, recusou todos os convites que lhe foram feitos, permanecendo sempre vinculado à Universidade de Brasília. Ao chegar ao Brasil, logo percebeu que aqui havia uma sólida tradição

de pesquisa. Em carta à London School sugeriu que uma comissão viesse se inteirar melhor dos trabalhos da Escola de Manguinhos.

Marsden era dotado de qualidades excepcionais, científicas e humanas, que lhe permitiram realizações em variedade e extensão. Possuía uma cultura vasta e profunda. Sua paixão pelo conhecimento não tinha limites. Estava sempre se atualizando. Nunca descuidava da leitura dos periódicos científicos. Era um estudante contínuo ensinando a estudar. Mantinha uma lealdade constante aos mais altos interesses de nossa nobre profissão. Tinha gosto pelas ciências naturais. Teve autoridade para se impor na Inglaterra, nos Estados Unidos e no Brasil, países onde trabalhou. Visionário da cultura levou de um país ao outro, de uma Universidade à outra, seu exemplo e seu evangelho. Sua produção científica foi intensa.

Na África, dedicou-se principalmente à anemia falciforme, à esplenomegalia tropical e às verminoses intestinais. Na Inglaterra, conduziu trabalhos experimentais sobre plasmódios e tripanossomas. Mas, suas melhores contribuições científicas foram feitas no Brasil, em estudos realizados em áreas endêmicas sobre doença de Chagas e leishmaniose tegumentar, justamente as doenças, em cujas reuniões científicas sua presença era obrigatória. Fixava na tela os aspectos característicos das diversas regiões, e presenteava os amigos com seus quadros.

Foi premiado com a Medalha Chalmers, o Prêmio Stewart, a Medalha Emilio Ribas, tendo sido eleito Honorary Fellow da Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. A Rainha da Inglaterra lhe concedeu o honroso título de Cavaleiro de Sua Majestade. Seus trabalhos foram publicados em revistas de todo o mundo. Pertencia ao corpo editorial de importantes periódicos científicos. Nos oito últimos anos, mantinha uma coluna no prestigioso British Medical Journal sob o título *Letter from Brasília*. Na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical participava ativamente na seleção de trabalhos, com sugestões para a melhoria dos artigos. Mantinha um fervor educacional sem par.

Seu trabalho auxiliou muitos jovens a concretizar seus ideais de vida. Dava oportunidade aos que com ele trabalhavam. Tinha a grandeza dos que perseguem um determinado objetivo, repartindo com outros a autoria de empreendimentos por ele concebidos ou tornados realizáveis. Tem feito muita falta, pois servia de fermento de toda uma massa de jovens cientistas

interessados no estudo em especial da doença de Chagas e leishmanioses. Dava o justo valor ao trabalho de outros, como somente é capaz de fazê-lo os autores consagrados.

Philip Marsden tinha um caráter singular, cheio de excentricidade e irreverência, mas ao mesmo tempo de irradiante simpatia. Seu humor delicioso, suas observações perspicazes e oportunas, temperadas de fina ironia marcavam, imediatamente, sua presença nas mais diferentes circunstâncias. Fosse em simples visitas na enfermaria do Hospital Escola de Sobradinho da UNB ou na grande Sessão Anatomoclínica no New York Hospital. Todos os que com ele conviveram guardam inesquecíveis lembranças de sua fala com sotaque, de seu menosprezo pelos bens materiais ou de suas observações pitorescas. Por tudo isso, podemos assegurar que poucos nomes da comunidade científica biomédica evocam tantas recordações de camaradagem e simpatia.



Nos últimos anos de sua vida, ele teve a infelicidade de sofrer um desastre de automóvel, que limitou sua intensa atividade e abreviou sua vida. Certamente, pensava em sua situação quando comentou, em correspondência de 07/01/97 no Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, sobre a doença do pé de Gaugin. Nela, dizia que a condição da perna prejudicou os últimos anos de vida do pintor e que o suposto alcoolismo provavelmente interferiu no processo de cicatrização. Aluizio Prata a ele assim se refere: *Com sua doença, não mais pudemos viajar juntos para as áreas endêmicas, como sempre o fazíamos. E assim, minhas viagens ficaram mais monótonas, as caatingas mais tristes, os igarapés menos coloridos, os caminhos pareceram mais longos e as veredas mais escuras.* Philip Davis Marsden faleceu em Brasília no dia 4 de outubro de 1997. Sua falta será sempre sentida. Sua obra e seu exemplo servirão de estímulo aos que se dedicam ao estudo das nossas doenças e seu nome é patrimônio científico de suas duas Pátrias: aquela onde nasceu e a que o adotou (PRATA, 1997; JONES, 1997).

## 7.12. João Baptista de Freitas Montenegro (1892-1980)



João Baptista de Freitas Montenegro nasceu em São João da Bocaina, Estado de São Paulo, em 5 de abril de 1892. Estudou na Escola Americana em São Paulo, depois no Colégio Mackenzie. Foi para os Estados Unidos da América estudar medicina, mas inicialmente entrou para o College of Liberal Arts da Universidade da Pensilvânia na Filadélfia, concluindo em junho de 1913. Em julho do mesmo ano, entrou para a Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia. Diplomou-se em Medicina aos 25 de junho de 1917.

Na Escola de Medicina, Montenegro era chamado carinhosamente de “Monty”. Foi jogador titular do time de *soccer* da Universidade da Pensilvânia nos anos, 1915 e 1916 e delegado da Associação Médica da Universidade. Na faculdade demonstrou grande interesse por cirurgia, em especial neurocirurgia, tendo sido Presidente da Bassini Surgical Society da Escola de Medicina da Pensilvânia. Após a conclusão do curso médico permaneceu em treinamento até o início de 1920. Realizou treinamento de pós graduação na Pensilvânia, onde foi Médico Residente do Sanatório White Haven, por um período de nove meses. Após a pós graduação, fez treinamento em neurocirurgia nas cidades de Nova York, Paris e Berlim.

Montenegro revalidou o título de médico em 25 de abril de 1920, na Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. Por razões que não estão claras, esperava-se que Montenegro iniciasse o seu trabalho médico no Brasil, como cirurgião, especialmente como neurocirurgião, mas isso de modo mais definitivo somente ocorreu anos depois, entretanto seus conhecimentos e interesse por neurocirurgia eram evidentes e bem fundamentados. Uma prova desse fato está escrito no livro de formatura de sua turma de medicina: “*The Medical Scope – Record of the Class of Nineteen Hundred and Seventeen*”, University of Pennsylvania, Philadelphia : ...*Olhando para o futuro e julgando pela nossa vasta experiência, podemos ver Montenegro um grande cirurgião em sua terra natal. Ele é um especialista em cérebro e tem feito muito trabalho original nessa área. ... Monty tem sido sempre um estudante tão bom que não temos dúvida manterá as tradições da velha Pensilvânia.*

O interesse e os conhecimentos de Montenegro em neurocirurgia ficam patentes nessa carta:

*“São Paulo, 28 de janeiro 1963, Sr. Dr. Paulo Fraletti, Centro de Estudos Franco da Rocha. Recebi, com muito prazer, o ofício comunicando-me a inclusão do meu nome como sócio correspondente dessa entidade. Tendo freqüentado a clínica de neurocirurgia do Dr. Sharp, em Nova York; a do Prof. Krause, em Berlim; a do Prof. De Martel, em Paris; tomei interesse pela neurocirurgia e tive o prazer de poder trabalhar, como voluntário, aí nessa instituição, com intuito de fazer neurocirurgia quando, em 1931-1932, Pacheco e Silva era ainda seu Diretor. Com José Fajardo praticamos uma série de pneumoencefalografias em epiléticos e publicamos um trabalho<sup>(1)</sup>. Tive também oportunidade de operar aí um tumor da região dorsal, mas não o extirpei por verificar que era da medula e infiltrativo. Na Santa Casa de São Paulo, além de outras intervenções, pratiquei com sucesso uma cordotomia<sup>(2)</sup>, a primeira feita no Brasil (operação de Spiller - Frazier, meus professores na universidade de Pensilvânia), e extirpei, também com sucesso, um meningioma intra-raqueano da região lombar<sup>(3)</sup>. Sendo escassos os casos que os conhecimentos da época indicavam para a cirurgia, e crescendo minhas atividades na cirurgia geral, principalmente na clínica gastrintestinal, não me foi possível prosseguir na neurocirurgia. Mas, ficou-me, desse contato com a instituição de Juqueri e os colegas, uma grata recordação da camaradagem, do interesse pelo serviço e pela ciência. Esse toque de reunir, que agora tão longinquamente me atinge, sugere-me renovado interesse da Diretoria, no louvável intuito de manter alto o padrão dessa benemérita organização hospitalar. Meus parabéns e votos de sucesso.  
Meus cordiais agradecimentos  
Dr. João B. F. Montenegro*

(1) MONTENEGRO J. & FAJARDO J. A patogenia da epilepsia a luz dos estudos pneumoencefalográficos. Bol. Soc. Med. Cir. São Paulo. 1933;17:70-73

(2) MONTENEGRO J. & MATOS JO. Cordotomia por sarcoma da região glútea esquerda. Rev. Ass. Med. Paul. Med. 1932; 1(3):231-215

(3) MONTENEGRO J. Tumor Raqueano. Rev. Neurol. Psiquiat de S. Paulo. 1937; 3(4);190-195

Montenegro iniciou seu trabalho médico no Brasil como patologista da Faculdade de Medicina de São Paulo, trabalhando também no Laboratório de Análises Clínicas da Santa Casa de São Paulo, dirigido naquela época por Alexandrino Pedroso (1881-1922), professor de Imunologia e Microbiologia e grande estudioso da leishmaniose cutânea.

Alexandrino Pedroso realizou várias contribuições originais para o conhecimento dessa endemia, tendo pela primeira vez no Brasil cultivado *Leishmania* de lesões cutâneas em 1911. Entre os dois estabeleceu-se uma relação de trabalho e amizade. Sendo Alexandrino um cientista brilhante, não há dúvidas que exerceu uma grande influência e estímulo para Montenegro realizar seus estudos sobre leishmaniose.

Alexandrino Pedroso, faleceu em 1922 de meningite meningocócica, tendo deixado trabalhos experimentais em cães inacabados. Esse pode ter sido um fator a mais a contribuir para Montenegro, realizar seus trabalhos sobre leishmaniose cutânea publicados entre 1923 e 1926.

Havia também outro grande estudioso da leishmaniose, o Dr. Adolpho Lindenberg (1872-1944), professor de dermatologia, muito qualificado, com formação na França e na Alemanha. Em 1909, juntamente com Carini e Paranhos identificaram, pela primeira vez no Brasil, amastigotas na leishmaniose cutânea (úlceras de Bauru). Os pacientes estudados para a pesquisa da reação de Montenegro eram da enfermaria do Dr. Lindenberg.

Montenegro foi indiscutivelmente um grande patologista e tornou-se Livre-Docente em anatomia patológica pela Faculdade de Medicina de São Paulo em março de 1926. Washington Luís Pereira de Souza, presidente do Estado de São Paulo, nomeou-o preparador de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo.

Os resultados da pesquisa clássica de Montenegro, da intradermorreação da leishmanina, que de modo muito justo recebeu seu nome, “reação de Montenegro” ou “teste de Montenegro” foram publicados em 1926, nos *Annais da Faculdade de Medicina de São Paulo* e nos *Archives of Dermatology and Syphilology* (MONTENEGRO, 1926).

O trabalho foi estimulado pela publicação de Edna Hannibal Wagener (1923), que após imunizar cobaias com cepas de leishmanias, obteve reação cutâneas nesses animais com extratos dos mesmos parasitas. Montenegro modificou a técnica, fez vários testes preliminares e finalmente inoculou o extrato de *Leishmania* em 37 indivíduos com leishmaniose cutânea, e em 36 sem leishmaniose que foram os controles, que eram portadores de outras doenças. Nos indivíduos portadores de leishmaniose, obteve reação positiva em 32 (86,5%); nos controles, 33

apresentaram reação negativa, em três a reação foi duvidosa. Desses um tinha sífilis, um tinha uma úlcera no pé e o terceiro tinha escabiose.

Antes desse trabalho clássico, Montenegro havia publicado um artigo sobre leishmaniose em cães (1923) e outro sobre a anatomopatologia da leishmaniose cutânea (1924). Além da leishmaniose estudou também a paracoccidiodomicose, inoculando cultivo do *Paracoccidoides brasiliensis* em testículo de cobaias, reproduzindo orquite e transformando formas filamentosas do fungo em formas parasitárias, arredondadas, com exo-esporulação múltipla.

Em 1932, Montenegro participou ativamente no Movimento Constitucionalista, época em que trabalhou na Santa Casa de Guaratinguetá (transformado em Hospital de Sangue) durante um mês, recebendo do Dr. Adamastor Cortez uma carta de agradecimento pelos valiosos serviços prestados à coletividade.

Apesar de Montenegro ter se qualificado em microbiologia e em patologia e ter desenvolvido trabalhos importantes nessas áreas, esses fatos não foram capazes de mantê-lo afastado de sua grande paixão que era a cirurgia. Dedicou-se integralmente como cirurgião à Santa Casa de São Paulo, onde ocupou a chefia do serviço de cirurgia, cargo que considerava o mais alto que almejava alcançar. Permaneceu nessa posição por muitos anos.

Montenegro foi eleito Fellow of the International College of Surgeons, em primeiro de setembro de 1953. Ao afastar-se de suas atividades profissionais dedicou-se à agricultura, principalmente à cultura do café.

Montenegro foi um estudante brilhante, um médico excepcional, dedicado, ético e humanista, com interesse em muitas áreas da medicina. Atuou com grande destaque como microbiologista, como patologista e como cirurgião, mas foi com o trabalho original sobre a intradermoreação para o diagnóstico da leishmaniose que seu nome ficou na história com “a reação de Montenegro” ou “teste de Montenegro”. O Dr. João Batista de Freitas Montenegro faleceu em São Paulo em 19 de dezembro de 1980, aos 88 anos de idade.



**Figura 7.12.1:** A- Da esquerda para a direita H. Martins, Fleming e Montenegro em 1950 no Rio durante o Congresso Internacional de Microbiologia; B- À frente e no centro, Sinésio Pestana e Montenegro; C- Montenegro e colegas estudantes de medicina, membros da Sociedade Bassini de Cirurgia.

### 7.13. Juliano Moreira (1873 - 1933)



Juliano Moreira nasceu em Salvador na Bahia, no dia 6 de janeiro de 1873. Filho de família humilde, sua mãe era doméstica e seu pai funcionário público, que somente o reconheceu como filho após ficar viúvo. Apesar de pobre e mulato, e de todas as dificuldades inerentes a estas duas condições, conseguiu se destacar. Era extremamente precoce, ingressando na Faculdade de Medicina da Bahia aos 13 anos em 1886, graduando-se aos 18 anos em 1891, com a tese "*Sifilis maligna precoce*", trabalho que recebeu honrosas referências do sifilógrafo Buret e do neurologista Raymond.

Cinco anos depois, em 1896, realizou concurso para professor substituto da Seção de Doenças Nervosas e Mentais da mesma escola. Havia muita expectativa por parte dos estudantes, quanto ao resultado do concurso por Juliano ser negro. No entanto, ao ser afixado o resultado, houve uma alegria geral, com muita comemoração por parte dos estudantes, pois Juliano fora aprovado com 15 notas 10.

Deste ano até 1902, Juliano frequentou muitos cursos sobre doenças mentais e visitou muitos asilos na Europa (Alemanha, Inglaterra, França, Itália e Escócia).

De 1903 a 1930, no Rio de Janeiro, dirigiu o Hospício Nacional de Alienados. Embora não fosse professor da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, recebia internos para o ensino da psiquiatria. Aglutinou ao seu redor médicos que viriam a ser organizadores ou fundadores na medicina brasileira, de diversas especialidades: neurologia, psiquiatria, clínica médica, patologia clínica, anatomia patológica, pediatria e medicina legal, tais como Afrania Peixoto, Antonio Austragesilo, Franco da Rocha, Ulisses Viana, Henrique Rocho, Fernandes Figueira, Miguel Pereira, Gustavo Riedel e Heitor Carrilho, entre outros. Quando se analisa a obra e a atuação de Juliano Moreira, deve-se considerar o contexto político e cultural de sua época. Ele alinhou-se às correntes que então representavam a modernização teórica da psiquiatria e da prática asilar.

Demonstrou isto ao filiar-se a Escola Psicopatológica Alemã - foi divulgador da obra de Kraepelin - e nas mudanças, quando assumiu a Direção do Hospício Nacional dos Alienados.

Realizou importantes mudanças no Hospício Nacional de Alienados como: a instalação de laboratório de bioquímica e de anatomia patológica; remodelação do corpo clínico, com a entrada de psiquiatras/neurologistas e outros especialistas (clínicos, pediatras, ginecologistas, oftalmologistas e dentistas); abolição do uso coletes e de camisas-de-força; a retirada de grades de ferro das janelas; a preocupação com a formação dos enfermeiros; o grande cuidado com os registros administrativos, estatísticos e clínicos, ente outros.

Sua atuação institucional incluiu a organização da 'Assistência aos Alienados', mais tarde Serviço Nacional de Assistência aos Psicopatas. Redigiu, em 1903, uma proposta de reforma do Hospício Nacional e insistiu, junto ao governo, para a aprovação da legislação federal de assistência aos alienados, tendo esta sido promulgada em 22 de dezembro de 1903.

Sua obra escrita teve uma abrangência ampla. Inicialmente publicou trabalhos na área de dermatologia, infectologia e anatomia patológica. Depois concentrou-se cada vez mais no estudo das doenças neurológicas e mentais, em descrições clínicas e terapêuticas. Escreveu sobre modelos assistenciais e sobre legislação referente aos alienados. Estudou a história da medicina e da assistência psiquiátrica no Brasil. Tinha especial interesse pela chamada 'psiquiatria comparada', ou seja, as manifestações das doenças mentais em diferentes culturas, como demonstra sua correspondência com Emil Kraepelin. Tinha interesse pela psicanálise e, por ser fluente em alemão, conhecia bem as obras de Freud e tinha uma avaliação crítica sobre elas, numa época em que a psicanálise recebia pouca atenção dos profissionais da psiquiatria, provavelmente pela grande força da escola francesa e por consequência muitos não tinham domínio da língua alemã.

Ao longo de sua vida, participou de muitos congressos médicos e representou o Brasil em vários países da Europa e no Japão. Foi membro de várias sociedades médicas e antropológicas internacionais.

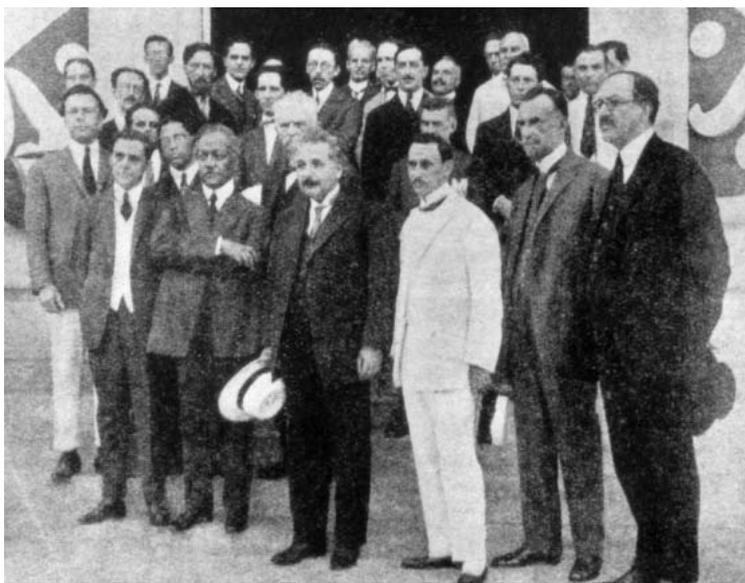
Fundou, em colaboração com outros médicos, os periódicos: Arquivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal (1905), Arquivo Brasileiros de Medicina (1911) e

Arquivos do Monicomio Judiciário do Rio de Janeiro, bem como a Sociedade Brasileira de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal (1907); desta sociedade recebeu o título de Presidente Perpétuo.

Em 1917, entrou para a Academia Brasileira de Ciências, na vaga de Oswaldo Cruz. Neste mesmo ano foi eleito Vice-Presidente da Academia Brasileira de Ciências, tendo sido reeleito Vice-Presidente 3 vezes (1917/1920; 1920/1923 e 1923/1926). Em 1926 foi eleito presidente para o triênio 1926/1929; em 30 de abril de 1929 foi eleito Presidente Honorário.

Relata-se que pouco tempo após Juliano Moreira assumir a presidência da Academia, Abert Einstein veio ao Brasil, em maio de 1926 e falou na sede da Academia Brasileira de Ciências (ABC). Sua conferência foi apresentada em francês e o tema era muito atual para a época: *Resultados Obtidos na Alemanha nos Estudos Sobre a Natureza da Luz, comparando a Teoria Ondulatoria e a dos Quantas*. Einstein surpreendeu-se ao encontrar na Presidência dos trabalhos um senhor de olhos grandes penetrantes, de pele escura, e franzino. Era Juliano Moreira, presidente da ABC e reconhecido pela Inteligência Brasileira não somente como um grande médico, mas como um sábio, no mais amplo e rigoroso significado dessa expressão.

Afranio Peixoto, seu discípulo, assim escreveu em uma conferência de homenagem a Juliano Moreira: *"Com Pacheco Mendes, Nina Rodrigues, Alfredo Britto e outros, fundou a Sociedade de Medicina e Cirurgia e a de Medicina Legal da Bahia. ... Naquela Associação*



*instalou-se no Brasil, a rotina das punções lombares para elucidação diagnóstica. Juliano Moreira reformou radicalmente o tratamento das doenças mentais no Brasil. Eminente tropicalista deixou trabalhos sobre o ainhum, a boubá, a lepra e a leishmaniose."* Juliano Moreira, morreu na cidade do Rio de Janeiro (Correias), em 2 de maio de 1933.

**Figura 7.13:** Albert Einstein é recepcionado por Juliano Moreira e equipe no Hospital Nacional de Alienados. Rio de Janeiro, 1925. Foto cortesia da Academia Brasileira de Ciências.

#### 7.14 Alexandrino de Moraes Pedroso (1881 – 1922)



Nasceu em 1881 e formou-se em medicina, na Universidade da Pensilvânia, Filadélfia nos Estados Unidos da América em 1904. Professor de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi grande mestre da especialidade, tendo realizado numerosos trabalhos, principalmente sobre protozoologia e micologia. Homem de talento e de caráter, foi mestre acatado e respeitado. Rubião Meira, em "*Médicos de Outora*" (1937) refere que sua figura lembrava a de um paulista antigo - nos gestos, nas palavras, nas atitudes e na honradez.

Na Santa Casa de Misericórdia, levado por Arnaldo Vieira de Carvalho, trabalhou ativamente no velho Laboratório Central. Durval Rosa Borges, no seu belo trabalho - "*Laboratório de análises clínicas em São Paulo. Pequena contribuição à sua história*" (1959) - assinala que Alexandrino Pedroso era fisicamente um tipo que se destacava pela altura e natural elegância, mas intimamente era modesto, quase acanhado e nitidamente prejudicado pela dificuldade de expressão. Assim, juntara ao sotaque de caipira paulista algumas inflexões da língua inglesa, razão pela qual o seu falar era original e difícil.

Segundo Durval Rosa Borges, a influência de Pedroso na profissão e nas pessoas foi imensurável. Na Santa Casa, onde ingressou em 1907, como médico adjunto do Hospital Central, transformou o Laboratório em grande centro de pesquisa e de investigação clínica. Pedroso representava, então, um posto avançado de uma medicina que evoluía. Assinava seus trabalhos como Alex Pedroso e nos relatórios anuais da Santa Casa, seu nome sempre aparecia errado, vulgarizando-se sua assinatura como de Alexandre.

Outra influência de Pedroso foi na Faculdade de Medicina. Em 1908 foi nomeado Diretor do "Laboratório Anátomo-Patológico" da Santa Casa de São Paulo. No exterior, na Universidade de Pensilvânia, foi buscar os conhecimentos básicos para o exercício de sua profissão. Estabeleceu contato com os membros da Fundação Rockefeller, cujo auxílio propiciou a

construção das atuais instalações da grande casa de ensino que é a nossa querida Faculdade de Medicina.

Outro destaque da vida de Alexandrino Pedroso seria na Patologia Clínica. Desde 1910 manteve o seu próprio Laboratório de Análises e nele imprimiu a mesma orientação científica e experimental que ensinava na Faculdade de Medicina e praticava na Santa Casa. Sua carreira se completaria como assistente em 1915 e Diretor do Instituto Bacteriológico em 1922.

Pesquisou principalmente sobre leishmaniose e dermatite verrucosa, tendo descrito esta doença, em colaboração com José Maria Gomes. Alguns micologistas denominam esta última afecção, de origem micótica, de "doença de Pedroso e Gomes". Em Anais Paulista de Medicina e Cirurgia, Pedroso e Gomes comunicaram quatro casos de dermatite verrucosa produzida pela *Phialophora verrucosa*, estudando minuciosamente o fungo, inclusive em gota-pendente.

Pedroso colaborou com Brumpt (1913) no estudo da leishmaniose tegumentar americana, fazendo interessantes pesquisas epidemiológicas sobre a "*leishmaniose americana das florestas*" (úlceras do Baurú; úlceras do Noroeste; espúndia). Esta afecção, referiam os autores, é contraída nas florestas virgens ou recentemente desbastadas e as úlceras se assestam de preferência nas partes descobertas do corpo, sendo mais frequentes em certas épocas do ano. Pedroso e Pedro Dias da Silva (1911) foram os primeiros pesquisadores a conseguir o cultivo da *Leishmania (V.) braziliensis*. Lançaram a hipótese de que esta doença poderia ser transmitida por um inseto sugador, o que ficou posteriormente perfeitamente demonstrado. A multiplicidade das úlceras, referia Pedroso, nos permite eliminar a possibilidade de uma infecção pelas dejeções do inseto e pensar na grande possibilidade dessa contaminação se dar por meio da tromba.

Pedroso, cultivando as leishmanias em meio de Nicolle por ele modificado, pensou que se tratasse de *L. tropica*, o agente do "botão do Oriente".

Na cidade de Itapura (Estrada de Ferro Noroeste do Brasil), é que Pedroso teve a oportunidade de observar esses primeiros casos de leishmaniose em cães. Demonstrou que os cães podem, também, ser acometidos pela *Leishmania (V.) braziliensis* (1913 e 1923). A junção da pele com a mucosa, nos dois casos por ele descritos, parece ter sido o ponto inicial da infecção.

Com a construção da estrada de ferro na região noroeste do Brasil, quando os trabalhadores atingiram as florestas virgens da margem esquerda do Rio Tietê, ocorreu, no Hospital da Santa Casa, o aparecimento de centenas de indivíduos provenientes dessas paragens, acometidos de uma lesão cutânea particular, cuja natureza, dizia Pedroso, embaraçou os médicos durante algum tempo.

Em 1909, Lindenberg, Carini e Paranhos evidenciaram a presença de parasita idêntico ao que Wright descrevera, em 1903 nos Estados Unidos, em um caso de botão do Oriente, importado da Armênia.

Em 1911, Pedroso cultivava o parasita, a partir de nódulos cutâneos. Cabe a Alexandrino Pedroso o mérito de ter estudado, portanto, minuciosamente, esta protozoose ainda endêmica no Estado de São Paulo.

Vitimado, em 1922, por uma infecção meningocócica contraída no laboratório, ainda muito moço, aos 41 anos, Alexandrino Pedroso deixou-nos o exemplo de uma bela vida e três herdeiros: Odair, grande especialista em administração hospitalar; Décio, diretor de serviços públicos e Dario, laboratorista de renome (LACAZ, 1963).

### 7.15 Samuel Barnsley Pessoa (1898-1976)



Nasceu na cidade de São Paulo, em quatro de Junho de 1898. Filho de médico paraibano e de mãe inglesa, iniciou o curso médico na Faculdade de Medicina de São Paulo em 1916 e diplomou-se em 1921.

Desde cedo demonstrou seu interesse pela medicina social. Ainda como estudante do 3º ano de medicina, prestou serviços durante a grande epidemia de gripe de 1918, que atingiu São Paulo de modo muito grave. Trabalhou na época no Posto Médico da Associação Cristã de Moços, sob a direção do Prof. Henrique Lindenberg. E, no 5º ano, Samuel Taylor Darling, grande higienista e professor de Higiene da Faculdade de Medicina de São Paulo, nomeou-o Auxiliar Acadêmico do então Instituto de Higiene, que posteriormente passou a chamar-se Faculdade de Higiene e Saúde Pública.

Em 1922, defendeu com distinção, tese sobre "Estudos dos componentes do óleo essencial de quenopódio; sua aplicação na profilaxia da ancilostomose". Em 1923, foi nomeado Inspetor Sanitário, do Serviço Sanitário do Estado de São Paulo. Em junho de 1924, foi nomeado Assistente Interino da Cadeira de Higiene da Faculdade de Medicina de São Paulo. Em 26 de dezembro de 1924, o Instituto de Higiene foi oficializado por lei e Samuel Pessoa, foi então nomeado assistente do novo serviço, com o encargo de dirigir a seção de Parasitologia Aplicada a Higiene. Em 1925, a convite da Fundação Rockefeller e do Departamento Nacional de Saúde Pública, realizou curso de Especialização em Malária. Em março de 1926, recebeu o título de Livre-Docente da Cadeira de Higiene da Faculdade de Medicina de São Paulo.

Em julho de 1927, seguiu para a Europa a convite da seção de higiene da Sociedade das Nações. Lá visitou institutos científicos na Iugoslávia, na Itália e na Espanha. Em Hamburgo, na Alemanha, realizou curso de Patologia Exótica e de Parasitologia Médica no Institut Für Schiffs

und Tropenkrankheiten, sob a direção de Nocht. Em 1928 trabalhou no Laboratório de Parasitologia da Faculdade de Medicina de Paris, sob a direção de Brumpt.

Regressou ao Brasil em maio de 1929 e a convite da Companhia Paulista de Estradas de Ferro, organizou os Serviços de Higiene e Laboratórios da Caixa de Pensões e Aposentadorias dessa Companhia, por isso afastou-se de suas funções no Instituto de Higiene até fevereiro de 1930. Nesta fase revelara-se excelente professor, pois a partir de 1921 vinha ministrando cursos para técnicos de laboratório, microscopistas e médicos, nas áreas de parasitologia e técnicas de laboratório, parasitologia aplicada a higiene, curso de especialização em higiene (para médicos); desse modo atrai para o seu laboratório jovens doutorandos, estimulando-os a pesquisar. Assim, sob sua orientação várias teses foram elaboradas, já a partir de 1925. Em 1931, candidata-se ao concurso para Professor Catedrático da Cadeira de Parasitologia da Faculdade de Medicina de São Paulo. Foi o vencedor e nomeado, então, proferindo sua primeira aula na nova função, em 17 de abril de 1931.

O professor Samuel Pessoa, além do ensino, dedicou-se de modo muito especial à pesquisa. Publicou cerca de 350 trabalhos científicos nas diferentes áreas das doenças Infecciosas e Parasitárias, Saúde Pública e Medicina Social. Publicou, ainda, 17 livros e monografias, além de artigos para jornais e revistas. Dentre seus livros, há o clássico “Parasitologia Médica”, que posteriormente chamou-se “Pessoa Parasitologia Médica”, foi uma referência nacional e até internacional, ainda muito útil nos dias atuais, cuja primeira edição data de 1946 e a décima primeira e última, data de 1982. Escreveu um tratado sobre Leishmaniose Tegumentar Americana em 1944, juntamente com Mauro Pereira Barreto, até hoje não superado por nenhuma publicação nesta área. Realmente um clássico sobre Leishmaniose Tegumentar. Colaborou com muitas Faculdades de Medicina, não apenas ministrando cursos de especialização (no Ceará, em Pernambuco, na Bahia, na Paraíba...), como orientando e participando de pesquisas.

Foi fundador e organizador da cadeira de parasitologia da Faculdade de Medicina da Paraíba. Tais atividades lhe valeram os títulos de Professor Honoris-Causa das Faculdades de Medicina do Recife e da Paraíba. Por sua grande contribuição à parasitologia e à medicina tropical a Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene da Inglaterra lhe concedeu o título de “Honorary Fellow”, comenda concedida até aquele momento, a apenas 51 cientistas estrangeiros desde 1907. O Professor Samuel Pessoa faleceu no dia 3 de setembro de 1976, aos 78 anos.

### 7.16. Eduardo Rabello (1876-1940)



Professor de Clínica Dermatológica da Faculdade Nacional de Medicina, nasceu a 22 de Setembro de 1876 em Barra Mansa, Estado do Rio de Janeiro. Rabello foi estudante dos mais brilhantes de sua época, trabalhando à noite, como revisor da "Gazeta de Notícias". Doutorou-se em medicina em 1903 pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, com uma tese preparada no Instituto de Manguinhos, versando sobre "Hematologia da anquilostomíase". Em 1910 concorreu com Fernando Terra, à cátedra de Clínica Dermatológica e Sifiligráfica. Alcançou a primeira classificação, empatando, no posto, com o seu eminente concorrente. Coube a este último a cátedra, pelo critério de idade. Em nobre e belo gesto, o novo catedrático convidou Rabello para o cargo de chefe de laboratório. Rabello aceita o honroso convite. Em 1913, a Faculdade Nacional de Medicina confere-lhe o título de Professor Honorário.

De 1904 a 1915 foi auxiliar-técnico e assistente do Laboratório Bacteriológico da Saúde Pública e Livre-docente de Clínica Dermatológica, em 1911. Regeu a referida cadeira, na ausência do catedrático, em 1911. Professor honorário da Faculdade de Medicina, em 1913. Em 1914 promoveu no Hospital Saint Louis, de Paris, Serviço do Prof. Brocq, várias conferências sobre Temas de Dermatologia Tropical. A 12 de Junho de 1915 foi nomeado lente da Faculdade de Medicina, com dispensa de novo concurso e por voto unânime da Congregação e do Conselho Nacional de Ensino. Recebendo honroso convite do Prof. Aloysio de Castro, então Diretor da Faculdade Nacional de Medicina, foi a Europa estudar a "curieterapia". Regressando ao Brasil, fundou o "Instituto do Radium", sagrando-se desta forma o pioneiro entre nós, da radiumterapia. Amigo de Oswaldo Cruz interessou-se pela micologia, então nascente entre nós. Em 1920 foi nomeado Inspetor de Profilaxia da Lepra e Doenças Venéreas: no Departamento Nacional de Saúde Pública, quando lhe coube redigir a primeira legislação antivenérea no Brasil.

Foi Delegado do Brasil, em 1923, a convite do Instituto Pasteur de Paris, nas festas do centenário de Pasteur. Presidente de honra da Conferência Internacional de Lepra, em 1923, e membro da Comissão de redação, das conclusões finais. Membro do Comité da Direção do Centro Internacional de Estudos sobre a Lepra (Sociedade das Nações).

Com o auxílio de vários amigos e graças ao seu imenso prestígio social, Rabelo construiu entre 1930 e 1931, o Pavilhão São Miguel, transformado em notável Clínica Dermatológica e sede de sua cátedra, na Faculdade de Medicina.

A contribuição científica de Eduardo Rabelo foi muito significativa, através de trabalhos originais, com ênfase em "tinhas", boubas, leishmaniose tegumentar, câncer, doenças venéreas, tuberculose cutânea e problemas médico-sociais da lepra, onde lhe avulta a tese em colaboração com seu filho e sucessor ilustre na cátedra, Francisco Eduardo Rabelo, sobre a classificação clínico-epidemiológica das formas de lepra, apresentada no Congresso realizado no Cairo, em 1938. Exponente da medicina brasileira, Rabelo recebeu numerosas distinções, entre as quais avultam a Legião de Honra da França e a Presidência do Centro Internacional de Leprologia, órgão da Sociedade das Nações.

Foi membro de várias sociedades científicas do Brasil e no exterior e deixou numerosos trabalhos publicados, tais como *Contribuição ao estudo das tinhas* (1907), *Etiologia da boubas: demonstração do Spirocheta pertenu nas lesões de boubas no Brasil* (1909), *Dermatomicoses* (1909), *Diagnóstico microscópico da sífilis* (1910), *Granuloma anular* (1911), *Esporotricose* (1912), *Introdução ao estudo da leishmaniose tegumentar* (1917), *Formas clínicas da leishmaniose* (1917), *O problema venéreo no Exército* (1919), *Profilaxia do câncer* (1920), *Profilaxia das doenças venéreas* (1921), *La Lepre au Brésil* (1923), *Profilaxia individual na sífilis* (1926), *A tuberculose cutânea; sua incidência em algumas regiões da América do Sul* (1932) etc..

Proferiu numerosas palestras e conferências sobre problemas dermatológicos brasileiros, tais como boubas, micoses em geral, leishmaniose tegumentar americana e lepra.

Faleceu o Prof. Eduardo Rabelo a 8 de agosto de 1940. Sucedeu-lhe na cátedra seu ilustre filho, o Prof. Francisco Rabelo, continuador da obra médica do renomado dermatologista brasileiro.

Eduardo Rabelo teve vida fecunda e generosa; elevou a dermatologia brasileira e durante muito tempo foi o símbolo mais alto da especialidade em nossa história médica.

### 7.17. José Borges Sales (1911 - 2006)



José Borges Sales, professor emérito da Universidade Federal do Ceará, nasceu no Engenho São Luiz no município de Areia, na Paraíba em 10 de fevereiro de 1911. Filho de José Francisco Borges de Sales e Maria Freire de Sales. Após a alfabetização e conclusão do curso primário, inicia o curso ginásial no Colégio Diocesano Pio X e o conclui no Liceu Paraibano em João Pessoa/PB. Iniciou o curso Médico em 1932 na Faculdade de Medicina do Recife, transferindo-se no terceiro ano para a Faculdade de Medicina da Bahia, onde colou grau em 1937. Durante sua aprendizagem acadêmica, frequentava as enfermarias de Clínica Médica, preparando-se para ser o clássico "Médico de Família". Casou-se com Dirce Bonavides Borges e o casal teve os filhos: Humberto José, Dulce, Norma e Elizabeth.

Iniciou sua carreira profissional na atual cidade de Alagoa Nova/PB. Buscando melhores possibilidades, foi para a cidade de São João dos Patos/MA. Depois Floriano/PI onde contraiu malária. Convalescente, deprimido e desiludido veio para Missão Velha no Ceará, onde apresentou recidiva da malária. Recuperado, decidiu tentar Tauá, mas ficou em Senador Pompeu, onde clinicou durante quatro anos (1939-1942). Transferiu-se então para Baturité e ao mesmo tempo frequentava, em Fortaleza, o Estágio para o Corpo de Saúde do Exército. Sabendo da Instalação do Hospital do SESP, que prestava assistência aos trabalhadores que buscavam a Amazônia, visitou o serviço e convidado em Janeiro de 1943, mudou-se para Fortaleza. Prestou serviço ao SESP nos anos de 1943 e 1944. Realizou Curso de Técnicas de Laboratório Aplicadas em Saúde Pública, aprovado, foi nomeado Biologista do Departamento Nacional de Saúde - DNS e lotado na Delegacia Federal de Saúde de Fortaleza. Permaneceu alguns meses no Rio de Janeiro, onde frequentou o Serviço de Gastroenterologia do Moncorvo Filho e o de Alergia do São Francisco Xavier. Voltou a Fortaleza assumindo a função junto a Delegacia de Saúde e passou a chefiar os trabalhos do Laboratório Central do Departamento Estadual de Saúde (1945-1964). Nomeado em 1949 Professor Substituto de Microbiologia da Faculdade de Farmácia e

Odontologia, já estadualizada. A faculdade foi federalizada em 1951 e incorporada a Universidade Federal do Ceará - UFC.

Criada a Faculdade de Medicina da UFC em 1948, foi convidado e assumiu a função de Assistente da Cadeira de Microbiologia. Era Professor interino e em 1960 prestou concurso. Aprovado, foi nomeado e tomou posse em 1960 como Professor Catedrático Efetivo de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da UFC, tendo aposentado-se em 1981 por limite de idade. Aposentou-se também como médico do Ministério da Saúde em 1975, por tempo de serviço.

Como médico participou diretamente da investigação da epidemia de calazar de 1953 em Sobral, tendo realizado os primeiros aspirados de medula óssea (mielogramas) e assim identificado com certeza os primeiros pacientes com calazar naquela epidemia (BORGES, 1953). Em 1978 publicou a sua maior obra "Bibliografia Médica do Ceará" (BORGES, 1978), trabalho em que catalogou todas as publicações de médicos do Estado do Ceará existentes até aquele momento. José Borges Sales publicou uma Tese, Três livros e 30 trabalhos. Sócio da Sociedade Cearense de Medicina e da Associação Médica Brasileira. Membro Emérito da Academia Paraibana de Medicina e Membro Correspondente da Academia de Medicina de São Paulo, Sócio Efetivo do Instituto do Ceará (Geográfico, Histórico e Antropológico) e Membro da Academia Cearense de Medicina-ACM, como Titular Fundador Emérito. Foi Presidente da ACM, no período de 1986-1988 e desde então é Diretor de Publicações. Faleceu em Fortaleza no dia 12 de maio de 2006, aos 95 anos (SOUSA; MENEZES, 2007).



**Figura 7.17.** José Borges Sales com a esposa e os quatro filhos.

### 7.18. Ítalo Rodrigues de Araújo Sherlock (1936-2009)



Ítalo Sherlock, nasceu em 5 de abril de 1936, na cidade de Sobral no estado do Ceará, filho de Raymond Freitas de Araújo Sherlock e Alda Teixeira D'albuquerque Souza Rodrigues. O sobrenome Sherlock, nasceu do fascínio que o pai tinha pelos contos de Conan Doyle, pois se deliciava com as histórias de Sherlock Holmes, mas também porque o avô era um homem muito curioso, que gostava de investigar tudo que achava interessante. Ítalo diz que tudo começou com sua fascinação pelas coisas da natureza, principalmente do Reino Animal. Os insetos, talvez por serem mais atraentes e fáceis de lidar, o facilitaram na organização de um pequeno museu de história natural. Estava aí aberta a porta para seu paraíso. Foram os pesquisadores Leônidas e Maria Deane e o professor Samuel Pessoa que ao conhecerem o seu interesse, o introduziram na carreira da pesquisa, conseguindo um curso de especialização em Entomologia Médica, na Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sob a orientação de John Lane e Oswaldo Forratini. No final do curso apresentou como monografia, o trabalho intitulado "Sobre o *Phlebotomus lenti* Mangabeira, 1942 (Diptera, Psychodidae)". Simultaneamente à especialização, completou em horário noturno, o curso Colegial.

O início de suas atividades profissionais foi na realidade em 1953, quando o casal Deane o convidou para trabalhar na Campanha do Ministério da Saúde contra o Calazar na cidade de Sobral, em colaboração com o Professor Alencar. Este acontecimento foi-lhe decisivo para o seguimento da carreira de entomologia, espelhando-se no modelo do casal de parasitologistas. Na época, passou a receber aulas sobre entomologia geral com Archibaldo B. Galvão, que havia sido convidado pela Campanha de Estudos do Calazar.

Em 1954, passou a pertencer ao Instituto Nacional de Endemias Rurais (INERU), do Ministério da Saúde, encarregando-se da identificação rotineira dos flebotomíneos coletados pela Campanha do Calazar. Sob a orientação de Amilcar Vianna Martins trabalhou em 1957 para a iniciação de colônias de flebotomíneos, no Instituto de Endemias Rurais (atual Centro de

Pesquisas René Rachou, unidade da Fundação Oswaldo Cruz), em Belo Horizonte, Minas Gerais. Nesta época, ocorreu um fato marcante em sua trajetória científica que foi ter conhecido Octávio Mangabeira Filho, no Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro. Mangabeira Filho o conduziu para trabalhar na Bahia, prestigiando-o com a sua orientação técnico-científica.

Na Bahia cursou Medicina e graduou-se pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia em 1963, ano do falecimento de Mangabeira Filho. Com a morte do Dr. Mangabeira Filho, Ítalo assumiu a Direção do Núcleo de Pesquisas do INERU na Bahia, hoje Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/Fiocruz.

No ano seguinte, ano da Revolução de 1964, o Professor Samuel Pessoa e sua esposa, D. Jovina, foram trabalhar no Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, e acabaram escondidos na casa Ítalo, devido às perseguições pelo Departamento de Ordem Política e Social (DOPS) de São Paulo. Na ocasião, Samuel Pessoa, em vista das dificuldades financeiras de Ítalo, recém-formado em Medicina (que não tinha sequer condição para comprar alimentação para os seus hóspedes), sugeriu a Ítalo que fizesse uma especialidade médica na qual fosse melhor remunerado. Foi então que passou a estagiar com o Professor Carlos Rodrigues de Moraes, na Clínica Otorrinolaringológica da Universidade Federal da Bahia, trabalhando subsequentemente em clínica privada sobre a especialidade médico-cirúrgica. Obteve êxito na especialização médico-cirúrgica, cujas pesquisas permitiram-lhe fazer um estudo minucioso: a descoberta e a publicação em 1977, com Zilton Andrade e outros, do primeiro caso no Brasil e o segundo no mundo de entomophtoromicose humana - uma doença causada pelo fungo *Entomophora coronata* que pode transformar totalmente a fisionomia da pessoa com tumorações faciais. Este fungo é um parasita habitual do cupim (termitas) que pode infectar os *cavalos* através da grama contaminada, provocando doença semelhante.

Ítalo, porem, jamais abandonou os estudos sobre insetos transmissores de doenças parasitárias e exerceu as duas atividades paralelamente (otorrinolaringologia e entomologia). Durante os anos, entre 1954 e 1980, responsabilizou-se pela árdua tarefa de dirigir o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fiocruz. Na ocasião, conseguiu instalar o Centro na atual sede, entregando, posteriormente, a direção a Zilton Andrade. E a partir daí não parou mais, de fazer descobertas científicas.

Ítalo lembra, por exemplo, quando descobriu a fêmea de *Lutzomya lentí* que era confundida com outro flebotomíneo. Relembra quando recebeu, pela primeira vez, um pedido de cópia pelo *British Museum*, do seu primeiro trabalho publicado. Os seus trabalhos lhe renderam muitas homenagens. Ressalta o momento em que foi agraciado com a *Medalha Gerhard Domagke*, pelo trabalho sobre os Vetores da Doença de Chagas na Bahia, considerado pela Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, o melhor publicado nos anos de 1972 e 1973.

Durante os anos à frente do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Ítalo Sherlock trabalhou em colaboração com diversos pesquisadores, tanto no Brasil como no exterior. Entre os colaboradores, Keneth Mott, Phillippe Marsden, Donald Minter, Michael Miles, Tobby Barrett, Rhodney Hoff, Thomas Weller, James Maguire, Adrian Sleigh, Joseph Piesman, Armênio Guimarães, Saulo Pedrosa de Almeida, Neide Guiton, Elizete Serafim e Eduardo Motta. Sherlock participou de inúmeros projetos de pesquisas, o que contribuiu para a publicação de mais de 300 trabalhos científicos em revistas, periódicos, anais de congressos, seminários e simpósios nacionais e internacionais.

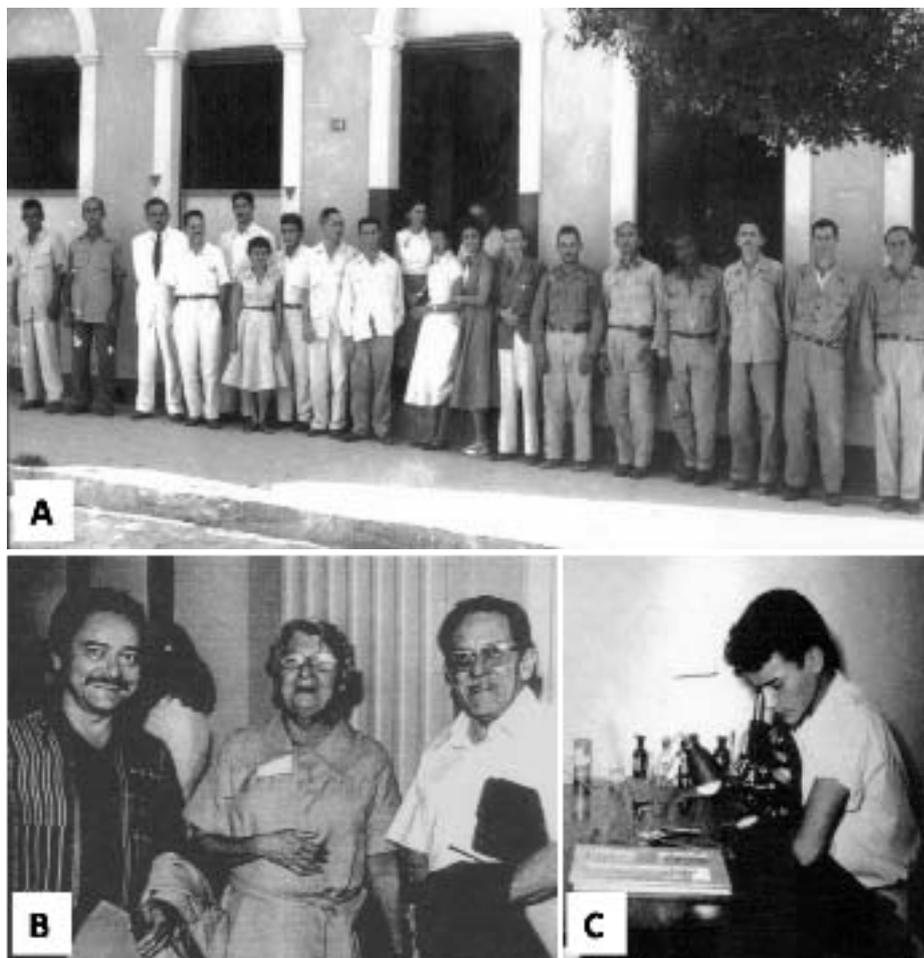
A partir de 1970, empreendeu diversas viagens a convite de entidades científicas estrangeiras, na Europa, Ásia e América Latina. Participou de diversos grupos de trabalho, seminários e simpósios nacionais e internacionais sobre doença de Chagas e leishmaniose, tendo sido convidado pela Oficina Sanitária Pan-Americana da Organização Mundial da Saúde (OMS) para participar de Seminário Internacional sobre Leishmanioses em Moscou e Leningrado, antiga União Soviética. Em 1991, fez parte do *Expert Committee* da OMS para confecção de um manual sobre controle da doença de Chagas.

O doutorado só foi concluído na maturidade, aos 61 anos. Entre 1995 e 1997, cursou a Pós-Graduação em Biologia Parasitária, no Instituto Oswaldo Cruz, tendo defendido a tese de doutorado intitulada *Interações Ecológicas da Leishmaniose Visceral no Estado da Bahia, Brasil*.

Foi membro dos conselhos científicos internacionais de Vetores e Leishmanioses do *International Symposium on Phlebotomine Sandflies* (ISOPS II) em Mérida, Venezuela e do ISOPS III em Montpellier, França, e eleito Presidente do ISOPS IV. Ítalo Sherlock ainda foi eleito, pelo Conselho Deliberativo, Presidente do Conselho de Ética do Centro de Pesquisa

Gonçalo Moniz, da Fiocruz, para o período de 1993 a 1996. Organizou o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, de acordo com a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde. Em 1997, foi nomeado Coordenador Geral da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde, e reeleito, por unanimidade, para o período de 2000 a 2003. Em 2000 recebeu a Medalha de Prata comemorativa do I Centenário da Fundação Oswaldo Cruz por ser o funcionário mais antigo em atividade na instituição, recorde que mantinha no ano de sua aposentadoria, 2006.

Ítalo Sherlock dedicou-se à FIOCRUZ por quase 50 anos, e apesar de aposentado ainda exerce a atividade que mais gosta de fazer: a pesquisa. Ítalo faleceu em abril de 2009.



**Figura 7.18:** A- Fotografia de 1953 em Sobral durante a epidemia de calazar. Thomaz Aragão e Ítalo Sherlock (cabeça de seta). B- Ítalo, Maria e Leônidas Dean; C- Ítalo aos 20 anos de idade no laboratório.

### 7.19. Guilherme Studart [Barão de Studart] (1856 - 1938)



Guilherme Studart nasceu na cidade de Fortaleza - Ceará, a 5 de janeiro de 1856 e faleceu na mesma cidade, a 25 de setembro de 1938. Formado pela Faculdade de Medicina da Bahia, em 15 de dezembro de 1877, foi vice-cônsul britânico, no Ceará, desde 28 de fevereiro de 1878 até a época de seu falecimento. Doutorando-se em medicina na Bahia, logo teve que atender ao chamado que lhe fez a presidência da Província para dirigir o serviço de assistência médico-hospitalar dos retirantes da seca de 77-79, em Maranguape e Fortaleza, época em que cuidou de mais de 6.000 indivíduos com varíola. Nem uma vez foi visto negar a sua presença onde estivesse um enfermo dele necessitado, nos hospitais ou na clínica particular, que mantinha em grande parte, gratuita. Recebeu o honroso título de Barão, homenagem da Santa Igreja Católica, no dia 22 de janeiro de 1900, em documento assinado pelo Sumo Pontífice Leão XIII (GOMES, 1955).

Desde jovem mostrou a pureza de seus sentimentos. Girão refere que no Ceará, por mais de 42 anos consecutivos, de 1889 a 1931, esteve à frente do "Conselho Central Metropolitano das Organizações Vicentinas", em um trabalho modesto mas de significação eloquente, repartindo com os pobres as moedas recolhidas nas conferências domingueiras. *"Ninguém o venceu na pontualidade e no apostólico zelo de executar as normas legadas por Frederic Ozanam para a maior glorificação do admirável padre francês"* (GIRÃO, 1992).

Para a literatura médica, sua contribuição pode ser avaliada através de diversos trabalhos, a saber: Da Eletroterapia, tese de doutorado (1877), Ciência Médica, artigos de propaganda (1889), Patologia Histórica Brasileira, sobre a febre amarela (duas séries, 1894 e 1895), O Congresso de Tuberculose (1905), Climatologia, Epidemias e Endemias do Ceará (memória apresentada ao 4<sup>o</sup> Congresso Médico Latino-Americano no Rio de Janeiro, 1909), sobre o obituário infantil de Fortaleza (1913), Cifras sobre a Nupcialidade e Natalidade em Fortaleza (1913), Tuberculose e Alcoolismo, conferência (1914), Alcoolismo, conferência (1916), A Morféa em Fortaleza (1918), Alguns problemas em torno da Tuberculose e o Operariado (1921).

Refere o Dr. Pedro A. Sampaio que Oscar Freire, em uma de suas aulas inaugurais afirmava que o motivo decisivo que o levava a seguir a medicina fora a grande admiração que sempre tivera pelo velho médico de sua família. Acrescenta o Dr. Pedro A. Sampaio que também ele, quando escolheu a Medicina, foi de certa maneira influenciado pela lembrança do Dr. Guilherme Studart, médico de sua família e de quem seu pai falava sempre com grande amizade. Entre livros e artigos em revistas Barão de Studart fez 134 publicações.

Em 1956, foi comemorado o centenário de nascimento de Guilherme Studart, tendo a "Revista do Instituto do Ceará" publicado volume especial sobre a vida e obra do grande cearense, médico e historiador ilustre. Capistrano de Abreu, o maior historiador brasileiro, assim falou sobre Studart: "*Dos sócios do Instituto do Ceará nenhum se avantaça ao Dr. Studart em dedicação à história do torrão natal!*". A obra de Studart sobre o Ceará é vasta e em todos os seus documentos e manuscritos percebe-se o grande amor do médico cearense para com a sua terra.

Florival Seraine assinala que não obstante haver dedicado a maior parcela de suas atividades intelectuais à historiografia cearense, em que conseguiu notoriedade e projeção nos círculos especializados, o Barão de Studart deixou trabalhos em outros ramos, como o Folclore e a Dialectologia. Studart destacou-se também pelo amor que tinha aos pobres e pela atenção que dedicava à obra Vicentina, penhor da verdadeira Caridade. Como Ozanam, disse Sucupira, "*o Barão de Studart prometeu a Deus consagrar os seus dias ao serviço da verdade e da pobreza desvalida. E o fez de modo incontestável. Para oferecer a verdade ao mundo, penetrou nos velhos alfarrábios da História. Para ajudar a pobreza sem recursos, entregou-se devotadamente ao apostolado ininterrupto da Caridade, desde os bancos da Escola de Medicina até os últimos alentos da sua proveitosa existência de oitenta e dois anos*". Poucos homens amaram a sua terra quanto o Barão de Studart. "*Raro o trabalho desse historiador que não seja a consideração de um tema da vida cearense*". Guilherme Studart faleceu na madrugada de 25 de setembro de 1938. Dele disse Austregésilo de Ataíde: "*Foi uma glória do Brasil, que talvez receba depois de morto as homenagens de apreço que a ignorância e o esquecimento lhe tributaram em vida*" (GOMES, Pe M., 1955).

## 7.20. Rodolpho Theophilo (1853-1932)



Rodolpho Marcos Theophilo, por eventual circunstância, nasceu em Salvador, Bahia, em 6 de Maio de 1853, filho do Dr. Marcos José Theophilo, médico e de Antônia Josefina Sarmiento Theophilo. Na sua biografia, que aparece como prólogo ao seu livro *A Seca de 1915*, cuja autoria não está explícita, mas que foi incorporada pelo autor, encontram-se essas palavras iniciais : ...”nasceu no Ceará no dia 6 de Maio de 1853. Batizou-se no dia 1º de outubro do mesmo ano na Igreja do Rosário, em Fortaleza, Ceará”. Na verdade, ainda criança muito pequena veio com a família para o Ceará, que, de fato considerava sua terra natal. Seu pai formou-se pela Faculdade de Medicina da Bahia, trabalhou na

epidemia de febre amarela em Baturité e em Aracati e no surto de cólera em Maranguape, onde sua dedicação o expôs, assim como a sua família, a inúmeros riscos. Faleceu de beribéri em Pacatuba, a 15 de dezembro de 1864, com apenas 43 anos, deixando Rodolpho, órfão e paupérrimo aos 11 anos.

O coronel José Francisco da Silva Albano, futuro Barão de Aratanha, auxiliou-o a fazer os estudos primários no Ateneu Cearense, onde foi contemporâneo de Capistrano de Abreu. Em 1868, concluído o curso, empregou-se na firma Albano & Irmão. Conseguindo bolsa de estudos, cursou os preparatórios no Recife, Pernambuco, onde trabalhou como amanuense do Hospital Militar.

Em março de 1873, chegou à Bahia, venceu o concurso para pensionista de farmácia do Hospital Militar de Salvador e ingressou no Curso de Farmácia da Faculdade de Medicina da Bahia, mas seu sonho era de seguir a profissão do pai. Foi impedido pela falta de recursos para se manter nessa formação mais longa. Conclui seu curso ao final de três anos, isto é, diploma-se Farmacêutico em dezembro de 1875.

Retorna ao Ceará em fevereiro de 1876 e instala pequena farmácia em Pacatuba, Ceará, terra natal de seu pai. Mas já no ano seguinte, começa a terrível seca que se abate sobre o Ceará

por quase quatro anos. Muda-se para Fortaleza, na antiga Rua da Palma, hoje Major Facundo, período de horrores dantescos que descreverá mais tarde em alguns de seus livros, como em *Variola e Vacinação de 1904*. Portanto, inicia sua atividade profissional em Fortaleza, presenciando o longo período de aflições da grande seca que começa no ano de 1877 e se prolonga até os primeiros meses de 1880. Neste período, presta à sua terra os maiores serviços e adquire um conhecimento vivido nas sequelas desse flagelo.

Toda sua longa existência será de lutas, conduzindo as suas energias de forma criativa, quer como abolicionista entusiasta, (libertou, com lutas e despesas, os escravos do município de Pacatuba), quer como membro da segunda fase da Padaria Espiritual, quer, enfim, como benemérito pioneiro do sanitário e da epidemiologia no Ceará. É nessa última função que, durante a seca e a peste de varíola de 1900, bem como nos anos seguintes, sozinho, sem auxílio do governo, cria o modesto Instituto Vacinogênico, instalado em sua própria residência, no então Boulevard do Visconde de Cauhyne, N° 4 (hoje Avenida da Universidade). Como uma atividade do Instituto, ele parte para uma ação incansável de imunização da população com uma vacina que produzia incessantemente, levando-a em seguida para todo o Estado, mediante a criação de comissões de vacinação. Consegue extinguir a varíola no território cearense, sem descontinuar essa ação mesmo com toda adversidade criadas pelas secas sucessivas até a de 1915.

Em 1922 publica nova obra: *A seca de 1915*, obra que êle abre com essas palavras: “*O Ceará é uma terra condenada mais pela tirania dos seus governantes do que pela inclemência da natureza*”. Casado em 24 de maio de 1879, com D. Raimunda Cabral de Mello, filha de portugueses, seu principal esteio, senhora de elevada estirpe da terra, não teve filhos; perfilhou, porém, todos os quem poderia socorrer, sendo a sua casa o albergue da juventude estudiosa e inteligente que ali estava em família. Muito franco, operoso e econômico, exercia um socialismo inédito – ele e a mulher repartiam tudo. Impressiona a quem se aproxima dessa personalidade o fato de, em meio a toda essa labuta, ter encontrado tempo para ir construindo abundante obra literária e científica. Antônio Sales (1938), grande amigo de Rodolpho Theophilo, que com ele conviveu na intimidade assim escreveu:

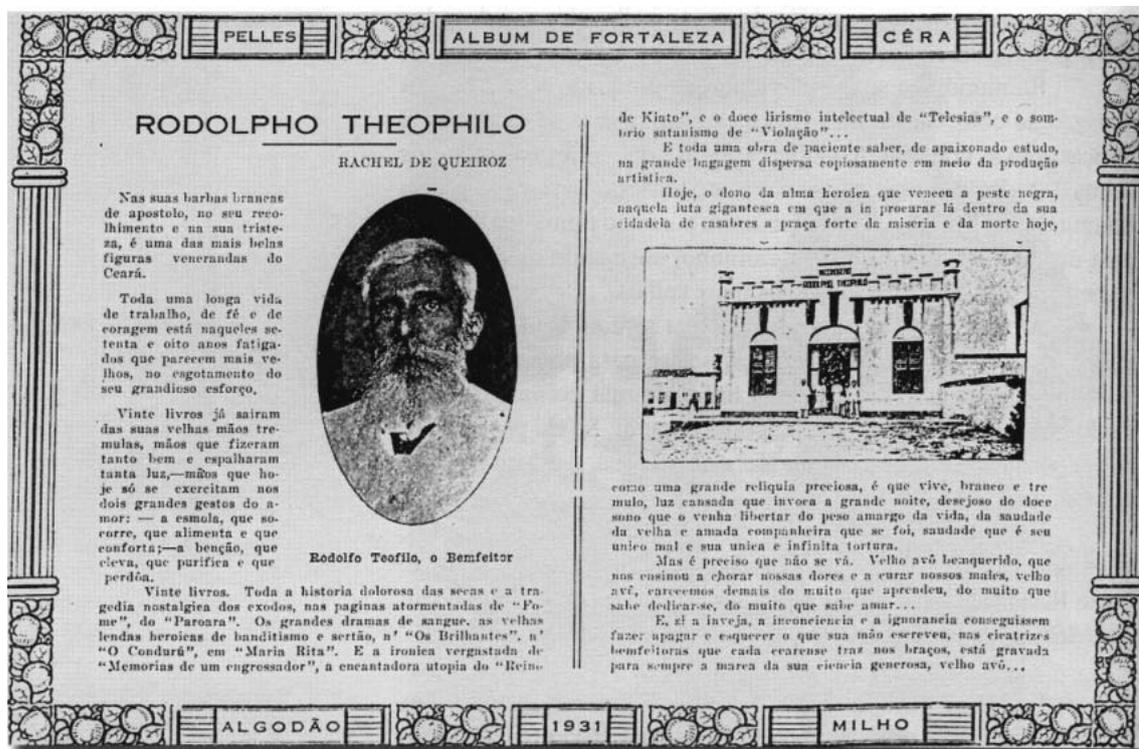
*“Vi morrer esse que vi viver longos anos a serviço do bem, honrando a espécie humana como um santo leigo. ... Fui testemunha quase quotidiano dos seus últimos anos de vida. ... O Ceará era, especialmente,*

*a preocupação constante e dominante do seu espírito, jamais decepcionado com a ingratidão e o descaso de alguns dos seus conterrâneos. ... Por ocasião das secas, na luta contra a escravidão, no combate à varíola, atacando as tiranias políticas, esse homem frágil e pobre aparecia sempre na vanguarda dos combatentes, com um destemor que surpreendia a todos. E era no entanto, a criatura mais pacífica, mais inimiga de violências, mais compadecida e, enfim, mais sentimental que me foi dado a conhecer. A sua imensa compaixão era a causa determinante de todas as suas ações. Quando feria não era por ódio ao opressor, mas por piedade do oprimido”.*

Historiador de nossos flagelos climáticos e das peripécias e mazelas políticas a que assistiu, esse pesquisador participante constitui-se numa testemunha privilegiada, armado que estava de agudo espírito de observação e de uma consciência obsedada pelo registro minucioso e sincero das ocorrências com que esteve envolvido. Do rigor e da força de seus depoimentos, de suas monografias e mesmo de sua ficção ressalta uma obra verdadeira à qual se pode aplicar com justiça aquilo que assevera o Pe. Vieira no seu belo Sermão da Terceira Domingo de Advento. “*Os discursos de quem não viu, são discursos; os discursos de quem viu, são profecias*”.

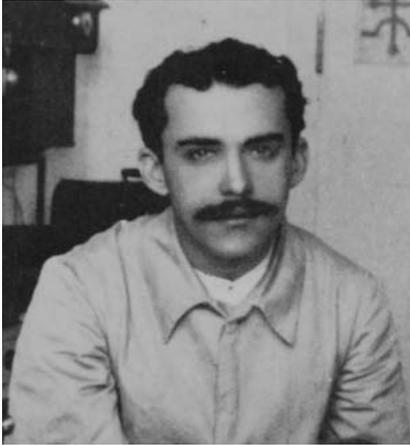
Rodolpho Theophilo publicou seu primeiro livro em 1883, *História da Seca do Ceará* (1877 a 1880). Em 1888, publica a *Monografia da Mucunã*, célebre planta que ajuda a matar a fome durante as secas e cuja variedade estudada e classificada por Rodolpho Theophilo não era ainda conhecida. Em 1890, publica seu primeiro romance, *A Fome*, cuja trama retrata episódios da seca de 1877. Nesse mesmo ano, publica ainda *Botânica Elementar e Ciências Naturais* em contos, ambos adotados nas escolas públicas do Ceará e de São Paulo. Em 1895 publica o romance *Os Brilhantes*, onde a temática é o banditismo sertanejo. Em 1897, vem seu terceiro romance, *Maria Rita*. Antônio Sales o considerava o melhor romance cearense. Em 1898, publica a sua novela *Violação*, talvez seu texto literário mais bem elaborado. Em 1899, publica o romance *O Paroara*, onde trata do migrante das secas para a Amazônia em seu retorno à terra natal. Em 1901 sai seu livro, *Secas do Ceará (segunda metade do século XIX)*, além do relato das secas esse livro traz no apêndice um estudo sobre a cultura do cacaeiro e normas para fabricação de chocolate. Em 1904 surge a primeira versão de *Varíola e Vacinação no Ceará*, de

que Rodolpho dará um texto complementar em 1909, com o mesmo título. Em 1910, publica um livro de contos, *O Cundurú*. Em 1912 sai o livro *Memórias de um Engrossador (homens e coisas do meu tempo)*. Em 1913, publica em dois livros suas poesias, *Telesias* e *Lira Rústica*. Em 1914, publica sua polêmica história dos fatos de que fora testemunha e participante: *Libertação do Ceará (Queda da Oligarchia Accioly)*. Em 1915, publica; *A Sedição de Juazeiro (Crimes do Governo da República)*. Em 1922, publica *A Seca de 1919* e o romance *Reino de Kiato*, também reedita seu primeiro livro. Ainda em 1919 publica *Cenas e Tipos* (crônicas). Em 1924, publica *Os meus Zoilos*. Em 1931, o livro de crônicas *Coberta de Tacos*. Rodolpho Theophilo foi eleito para o Instituto Histórico e Geográfico do Brasil. Conquistou a cadeira de história natural, da Escola Normal. Patrono da Cadeira N<sup>o</sup> 33 da Academia Cearense de Letras. Usava como pseudônimo Marcos Serrano. Enfim, Rodolpho Theophilo era um homem criativo e versátil, exercendo atividades como jornalista, romancista, contista, poeta, memorialista, cronista, historiador, homem de ciência e investigador incansável, professor e homem público. Faleceu em Fortaleza, Ceará, a 2 de julho de 1932, aos 79 anos de idade (MENEZES, 1978; MENEZES, 1997; LIRA NETO, 1999) .



**Figura 7.20:** Artigo publicado por Rachel de Queiroz em 1930 no “Álbum de Fortaleza”, mandado imprimir por Paulo Bezerra nas oficinas gráficas Meton Gadelha e Cia. Rodolpho Theophilo estava na época com 77 anos (Lira Neto, 2001).

### 7.21. Gaspar de Oliveira Vianna (1885-1914)



Gaspar de Oliveira Vianna, descendente de família portuguesa imigrada de Vianna do Castelo no norte de Portugal e filho de Manuel Gomes Vianna e de Leonor Jesus de Oliveira Vianna, nasceu em Belém do Pará em 11 de maio de 1885. Alfabetizou-se em casa, com o irmão e as irmãs maiores. Fez o primário no Colégio São José e o secundário no Liceu Paraense, concluindo-o aos 15 anos. Por sua propensão pela matemática, tencionava ser engenheiro, mas seu irmão Artur o induziu a estudar medicina, curso não existente em Belém, na época. Só dois anos depois, após ter aproveitado para fazer o curso de Agronomia no próprio Liceu, viajou sozinho para o Rio de Janeiro, ingressando na Faculdade de Medicina, em 1903, aos 17 anos de idade.

Entusiasmado com as aulas de Histologia, dadas pelo Prof. Chapot Prevost, passou a dedicar-se intensamente a essa matéria, da qual cedo se tornaria um perito na teoria e um excelente técnico, fazendo preparações tão belas que o professor pediu para incorporá-las à sua coleção. Ainda estudante dava aulas particulares de histologia num laboratório clínico que instalou juntamente com seu irmão, no centro da cidade, tendo tido alunos que mais tarde foram famosos, como Magarinos Tôrres e Lauro Travassos. Em 1907, ainda estudante, participando de um concurso para Assistente do Gabinete de Anatomia Patológica do Hospital Central de Alienados, ingressou em 19<sup>o</sup> lugar, passando de histologista a anatomopatologista. Começou também a fazer, na Santa Casa de Misericórdia, autópsias diárias, cujo material levava para preparar e examinar no Hospital de Alienados, onde seu chefe, o Professor Bruno Lôbo, passou a dar-lhe atenção especial. Ainda como estudante, escreveu com Bruno Lobo, em 1908, um volumoso trabalho de 154 páginas sobre a "Estrutura da Célula Nervosa". Ao formar-se em Medicina, em 1909, apresentou como Tese de Doutorado um estudo de histologia comparada, intitulado "Estructura da Cellula de Schwann dos Vertebrados".

Foi nessa ocasião que Oswaldo Cruz o convidou para Manguinhos, que fervilhava na época, principalmente em virtude da recém-descoberta tripanosomiase americana. O descobridor,

Carlos Chagas, logo atraiu Vianna para caracterizar histopatologicamente a nova doença. Isso deu oportunidade a que Gaspar Vianna, fizesse sua primeira e importante descoberta: a de que o *Trypanosoma cruzi*, diferentemente dos demais tripansomas conhecidos, se multiplica não como tripomastigotas no plasma, mas intracelularmente por divisão binária de amastigotas, que evoluem para tripomastigotas os quais, maduros, são liberados com a ruptura das células contidas para ingressar em outras células e aí se transformar em amastigotas; esta verificação estabeleceu uma aproximação nova entre os gêneros *Trypanosoma* e *Leishmania*. Gaspar Vianna viu, ainda, que as células palco dessa evolução são principalmente as do miocárdio, dos músculos estriados, do sistema nervoso, mas também de vários outros tecidos. Os resultados desse estudo foram publicados em 1911, em português e alemão, nas "Memórias do Instituto Oswaldo Cruz" e, além do texto detalhado, com muitas informações originais, encontram-se aí as mais belas ilustrações coloridas que até agora já foram publicadas sobre as formas intracelulares do *T. cruzi*.

Por essa ocasião, a leishmaniose tegumentar ocorria como doença importante, acometendo milhares de trabalhadores das zonas de colonização pioneira, produzindo em muitos deles lesões extremamente deformantes. Em 1909 Lindenberg e Carini & Paranhos, em São Paulo, haviam simultaneamente mas isoladamente verificado que a doença era devida a uma *Leishmania* que, julgando idêntica à da leishmaniose cutânea do Velho Mundo, identificaram como *L. tropica*. Vianna passou a interessar-se vivamente por essa moléstia e seu agente e ainda em 1911, em pequena nota publicada no "Brazil Médico" mas como trabalho de Manguinhos, criava uma nova espécie, *Leishmania (V.) braziliensis*, com z, pois tal era a grafia de Brazil naquela época. A nova espécie foi aliás descrita como tal por um equívoco, perfeitamente justificado: a observação acurada de Gaspar Vianna lhe permitiu ver "um filamento, corado em vermelho brilhante, que se dirige obliquamente para a parte mediana da maior curvatura, atingindo a membrana da célula. Este filamento" - continuou ele - "talvez rudimento de flagelo, não observado até hoje, segundo cremos, caracteriza de um modo nítido o parasito que encontramos". Na verdade as outras leishmanias também têm esse filamento - o rizonema, ou parte basal intracelular do flagelo - mas não havia sido descrito ainda. Embora esse caráter diferencial não exista, hoje a *Leishmania (V.) braziliensis* é considerada uma espécie bem caracterizada biológica e bioquimicamente.

No mesmo ano, Vianna voltou a interessar-se pelos tripanosomas, e incentivado por seus próprios achados referentes ao ciclo intracelular do *T. cruzi*, passou a procurá-lo em outras espécies e, em 1912, publicou no "Brazil-Médico" artigos em que se refere à presença de amastigotas multiplicando-se no interior de células em animais inoculados com *T. gambiense*, *T. congolense*, *T. equinum* e *T. equiperdum*. Esses achados foram posteriormente confirmados para *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, *T. brucei*, *T. congolense* e *T. vivax*, embora hoje se considere que tais formas não são fase essencial do ciclo desses flagelados, diferentemente do que ocorre com o *T. cruzi*.

Entretanto a leishmaniose continuava a interessá-lo, levando-o a preocupar-se agora com o seu tratamento. Arsenicais estavam sendo usados com aparente sucesso na doença do sono e Vianna experimentou tratar alguns pacientes com leishmaniose com o "606", um arsenical que estava em moda no tratamento da sífilis, porém não obteve resultado favorável. Pensou então em usar antimoniais, embora tivessem sido há muito abandonados como agentes terapêuticos. Explica porque: "A ação do tártaro emético em algumas tripanozomias; as melhoras obtidas na doença do sono influenciaram-nos bastante a tentar o tratamento da leishmaniose cutânea pelo emético". E com injeções intravenosas de tártaro-emético, em solução a um por mil em soro fisiológico, obteve grande sucesso, curando de maneira completa, os vários pacientes dessa moléstia até então incurável.

Em abril de 1912, antes de completar 27 anos de idade, Gaspar Vianna apresentou os resultados desse seu trabalho no VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia realizado em Belo Horizonte, conforme registrado nos Anais dessa reunião. Por pouco, essa descoberta poderia não ter ocorrido: no dia em que ia iniciar sua experiência, ao chegar à enfermaria Gaspar Vianna encontrou morto o paciente que havia selecionado para ser tratado; se a morte houvesse ocorrido após a injeção do antimonial, provavelmente seria atribuída à droga, que seria abandonada.

Nesse mesmo ano, em 1912, juntamente com seu colega de Manguinhos, o já citado Henrique Aragão, Gaspar Vianna estudou o agente etiológico do granuloma venéreo (donovanose), batizando-o com o nome de *Calymmatobacterium granulomatis* e no ano seguinte esses dois jovens pesquisadores foram os primeiros a tratar com sucesso essa doença, até então também incurável, usando novamente o tártaro-emético, hoje substituído por antibióticos. Um

extenso, detalhado e esplendidamente ilustrado artigo sobre a experiência de Aragão e Gaspar Vianna com a donovanose foi publicado nas "Memórias do Instituto Oswaldo Cruz".

Ainda em 1913, Gaspar Vianna tornou-se livre-docente de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, Professor de Histologia da Escola Superior de Agricultura e Medicina Veterinária do Ministério da Agricultura e professor dos primeiros e depois famosos Cursos de Aplicação do Instituto Oswaldo Cruz.

Fora seus trabalhos de maior vulto, Gaspar Vianna, junto com Artur Moses estudou um cogumelo que denominaram *Proteomyces infestans* (hoje *Trichosporon infestans*) de um paciente febril que morreu com focos purulentos no tecido subcutâneo e em músculos superficiais. Com Miguel Pereira, descreveu corretamente aspectos parasitológicos, histopatológicos e clínicos da blastomicose brasileira que posteriormente constituiriam assunto de sua tese de docência na parte correspondente às lesões apendiculares. E com Sylvio Muniz, publicou um dos primeiros trabalhos sobre o que se interpreta hoje como actinomicose pulmonar.

Quase toda a produção científica original de Gaspar Vianna realizou-se nos quatro anos em que foi histopatologista do Instituto Oswaldo Cruz (de 1910 ao primeiro semestre de 1914). Só um trabalho feito com paixão poderia explicar o vulto e a qualidade de sua contribuição. Findo o dia, continuava até tarde da noite; freqüentemente regressava do Instituto pelo trem da Leopoldina das 22h14m ou das 23h24m e muitas vezes pernoitava em Manguinhos por dias seguidos. Esses "plantões" prosseguiram até perto de sua morte; mesmo quando já doente só parava de trabalhar quando a febre alta o prostava.

Como pessoa, diz Magarinos Torres, Gaspar Vianna impressionava por sua "afabilidade, compreensão e sobretudo pela vivíssima inteligência que emanava de seus brilhantes olhos verdes". De aparência agradável e boa cultura, era um grande conversador e apreciava a vida em suas múltiplas facetas - política, passeios, carnaval e, segundo Cerqueira Falcão (1962) "não era infenso aos eflúvios do belo sexo" e teve várias noivas, mas não teve oportunidade de casar.

Em abril de 1914, ao incisar a pleura de um tuberculoso numa autópsia, teve seu rosto inundado pelo líquido que jorrava da cavidade, penetrando-lhe no nariz e na boca; dois meses depois, a 15 de junho, morria de tuberculose miliar aos 29 anos de idade. Sua perda causou

profunda consternação entre os colegas e foi o primeiro golpe sofrido pelo Instituto durante sua fase inicial de grandeza.

Pelos achados originais contidos nos seus 24 trabalhos publicados em tão poucos anos de atividade profissional, Gaspar Vianna foi uma das estrelas da ciência médica brasileira do início do século e é lamentável que tenha morrido tão cedo. O tratamento das leishmanioses foi sua mais importante descoberta do ponto de vista médico. As leishmanioses atingiam e ainda atingem centenas de milhares de pessoas no mundo. Se sua prevalência não diminuiu, seu prognóstico modificou-se inteiramente. O calazar não tratado era quase sempre mortal e as leishmanioses tegumentares causavam lesões muitas vezes mutilantes que, no caso da espondia, podiam levar até a morte em caquexia por inanição devida à extensa desnutrição das mucosas bucal e faríngea, além do envolvimento psicológico motivado pela discriminação sofrida pelos pacientes. Gaspar Vianna mudou radicalmente isso, introduzindo o tratamento antimonial eficiente e que não foi ainda desbancado após quase 100 anos de uso. A quase totalidade dos casos de calazar sobrevive e cura e as lesões da leishmaniose tegumentar, exceto as da forma difusa e alguns casos de leishmaniose de mucosas também saram. Gaspar Vianna, com a sua descoberta, ajudou milhares de pessoas em todo o mundo com as mais diferentes formas de leishmaniose a recuperarem a saúde.



## 7.22. James Homer Wright (1869-1928)



Nasceu no dia 8 de abril de 1869 em Pittsburgh, Pensilvânia, nos Estados Unidos da América. Era o mais velho dos cinco filhos do casal Homer Wright e Sara L. Gray. Os Wright trabalhavam na fabricação de vidros decorativos para mesas. James Wright fez a escola secundária em Faribault, Minesota de 1884 a 1887. Recebeu o título **A.B.** com louvor da Universidade de Johns Hopkins em 1890 e, então, entrou para a Faculdade de Medicina da Universidade de Maryland em Baltimore. Quando em Hopkins, ele trabalhou em patologia com o Dr. William H. Welch e o Dr. William Councilman. Com o trabalho ali realizado Wright, em colaboração com Nuttall (1891), publicou seu primeiro artigo. Formou-se em Medicina em 1892, tendo recebido a medalha de ouro por ter obtido a maior nota em um exame geral e o primeiro lugar em cirurgia.

O primeiro emprego do jovem Dr. Wright foi como Thomas Scott Fellow no recém criado departamento de higiene da Universidade da Pensilvania, chefiado pelo Dr. John Shaw Billings, um eminente cirurgião da Guerra Civil. Era também sanitarista, além de ser um dos planejadores do Hospital Peter Bent Brigham, em Boston, e do Hospital Johns Hopkins, em Baltimore, e pioneiro do *Índex Medicus*.

No período de 1892 a 1893, Wright trabalhou diretamente com o Dr. Alexander C. Abbott investigando a bacteriologia e química das águas dos rios da Filadélfia. O Dr. Billings acreditava que um estudo bacteriológico do rio da cidade revelaria a bactéria que causava a febre tifóide. Apesar da aparente falta de entusiasmo acerca do projeto, como expressou em cartas para seu pai, Wright trabalhou com muita dedicação e seu estudo, publicado no *National Academy of Sciences* (1893), revelou 53 tipos de bactérias no rio mas não detectou a *Salmonella typhi*.

Em 1893, Wright foi convidado para compor o Departamento de Patologia da Escola de Medicina da Universidade de Harvard, pelo novo chefe o Dr. Councilman. Lá formou-se o quarteto Councilman, Mallory, Wright e Wolbach, considerados os fundadores da Escola de Patologia de Boston. Wright começou trabalhando no Laboratório Sears do Boston City Hospital

(então um Hospital da Escola de Medicina de Harvard) em julho de 1893. No ano seguinte, Wright publicou no *Boston Medical and Surgical Journal* (hoje *The New England Journal of Medicine*) um estudo das alterações patológicas em 82 pacientes com difteria incluindo dados de 14 autópsias. Testou, em cobaias, a virulência das cepas de *C. diphtheriae* de diferentes pacientes em diferentes fases da doença, em casos fatais e leves, não encontrando diferença alguma (1894).

Em 13 de maio de 1896, Wright foi nomeado Patologista Adjunto e Diretor do recém criado Laboratório Clínico-Patológico no Massachusetts General Hospital. Isto nos mostra o respeito que Wright já havia conquistado, pois completaria 27 anos no mês seguinte. Em 1897, Mallory e Wright publicaram a primeira edição do livro texto intitulado **Técnica Patológica** que se tornou o livro padrão para laboratório de hospital por mais de 40 anos. Mallory e Wright ainda prepararam mais seis edições de Técnicas Patológicas, tendo sido a sétima publicada em 1918. Uma edição final foi preparada por Mallory sozinho e publicada em 1938, uma década após a morte de Wright. A primeira edição tem quase 400 páginas e 105 ilustrações. A primeira parte do livro abordava a autópsia e descrevia de modo detalhado o exame externo e interno do corpo. A segunda parte era sobre bacteriologia e a terceira parte era sobre os métodos histológicos.

O nome de Wright tem sido imortalizado pelo método de coloração, conhecido mundialmente como a "coloração de Wright" (fig.3). É uma modificação da coloração de Leishman (que já era uma modificação da descrita por Romanowsky) desenvolvida por W.B. Leishman da Escola de Medicina do Exército, em Netley no Sul da Inglaterra e publicado no British Medical Journal (LEISHMAN, 1901). A modificação de Wright ocorreu quando ele foi capaz de preparar a combinação de eosina e azul de metileno em 1 dia no lugar de 10 dias, como era necessário pelo método de Leishman. Wright (1902) publicou seu trabalho no Journal of Medical Research (hoje American Journal of Pathology) e esta técnica mais tarde o permitiu identificar o parasita causador da "úlceras tropical" ou úlcera de Delhi (Delhi Sore), hoje conhecido como *Leishmania*. A identificação do parasita ocorreu no mesmo ano em que Leishman e Donovan, fizeram a mesma descoberta, (LEISHMAN, 1903; DONOVAN, 1903; WRIGHT, 1903; WRIGHT, 1904). É importante enfatizar que a publicação de Wright é bem detalhada e a qualidade das imagens é admirável, inclusive para os dias de hoje. Wright publicou seu artigo em dezembro de 1903, meses após as publicações de Leishman e Donovan.

Uma das primeiras importantes contribuições de Wright foi publicada no *Boston Medical and Surgical Journal* (1900), descrevendo as células de origem do mieloma múltiplo. Apesar de que já eram conhecidos os aspectos clínicos da doença, a célula de origem do mieloma múltiplo não tinha sido ainda identificada.

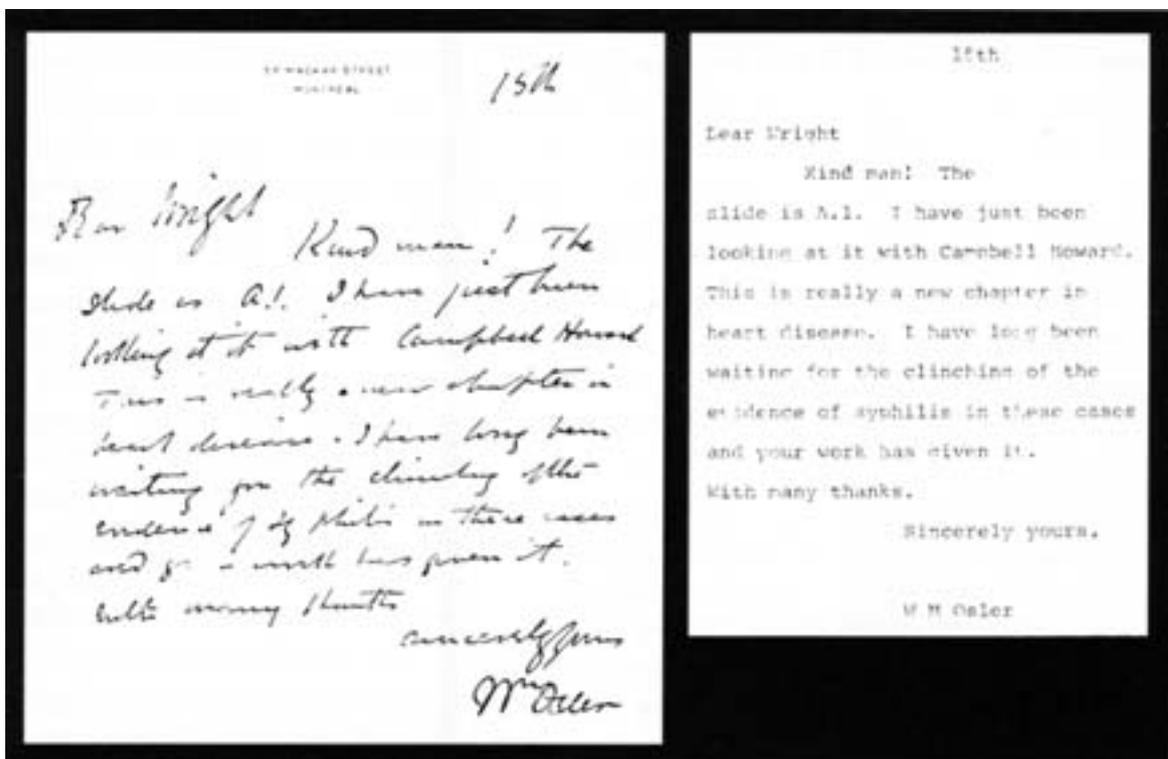
Em 1906, apesar de existir método para reconhecer e contar as plaquetas, nada era conhecido acerca de sua origem. Wright estudou os megacariócitos do gato (que são muito grandes), em cortes da medula óssea, do baço, e do pulmão. Seu primeiro artigo mostrando que as plaquetas são derivadas de fragmentos dos megacariócitos foi publicado no *Boston Medical and Surgical Journal* (1906). Em agosto de 1910 um artigo mais detalhado foi publicado no *Journal of Morphology*. As 21 ilustrações publicadas em cores foram feitas dos desenhos de Wright. A beleza dos desenhos era tamanha, que recentemente foram razão de uma publicação específica (Kuter 1998).

Em 1910, Wright publicou suas observações sobre 12 casos de um tumor (até então considerado ser um sarcoma) composto de pequenas células arredondadas que ele acreditava serem derivadas de elementos primitivos do sistema nervoso. Depois de estudar este tumor de modo muito detalhado, considerando o arranjo e a morfologia das células, designou este tumor de neuroblastoma. Há um arranjo característico das células visto neste tumor, sendo hoje chamadas de pseudorosetas de Homer Wright (1910).

Ouotra importante contribuição de Wright (com o Dr. Oscar Richardson) foi em patologia cardiovascular, em que eles demonstraram espiroquetas dentro da parede da aorta lesionada de 5 pacientes; a sífilis foi considerada como a causa da doença. Em cada um dos casos, a coloração de Levaditi revelou espiroquetas, que até aquele momento se suspeitava mas não tinha sido identificado como os agentes responsáveis pela doença (WRIGHT; RICHARDSON, 1909). Dr. William Osler felicitou Wright pelo achado, em uma carta datada de 15 de junho de 1909 (Figura 7.22).

As publicações de Wright chamam atenção por serem concisas. Deve-se enfatizar que Wright dispunha apenas de cortes finos, preparações bem coradas e um microscópio monocular comum e boa fonte de luz. Seu trabalho é digno de nota pelo amplo espectro de abrangência, incluindo bactéria, fungos, protozoários, espiroquetas, vírus, anatomia patológica e técnicas em

patologia. No natal de 1901, Dr. Wright casou-se com uma cantora de opera norueguesa, Aagot Lunde. O casal não teve filhos. A Sra. Aagot Wright faleceu em 1923, de uma presumível neoplasia abdominal e o Dr. Wright faleceu de pneumonia no Massachusetts General Hospital, no dia 3 de Janeiro de 1928.



**Figura 7.22:** Mensagem escrita (LEE *et al.*, 2002) por William Osler à Wright quando da publicação do artigo em que demonstra a presença de espiroquetas em cortes histológicos de aorta de pacientes com sífilis (WRIGHT; RICHARDSON, 1909).

## **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAJOP, BUEZO G, FRAGA J, SANZ J, DAUDÉN E. Leishmaniasis and Kaposi's Sarcoma in an HIV-Infected Patient. **American Journal Dermatopathology**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 101-103, fev. 1997.

ABRAMSON MA, DIETZE R, FRUCHT DM, SCHWANTZ R, KENNEY RT. Comparison of New and Old World leishmanins in an endemic region of Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 20, p. 1292-1297, 1995.

ADLER-MOORE, J. P., AND R. T. PROFFITT. Development, characterization, efficacy and mode of action of AmBisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. **Journal of Liposome Research**. 3:429-50, 1993.

AITCHISON, M. **The Tree that Weeps: A History of Amazon Rubber. Letter from Manaus**. Disponível em: <<http://www.brazilmax.com/columnist.cfm/idcolumn/38>>. Acesso em: 04 jul. 2007.

AKIYAMA HJ; McQUILLEN NK. Interaction and transformation of leishmania donovani within in vitro cultured cells an electron microscopical study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 21: 873-879, 1972

ALDEN, D.; MILLER, J.C. Out of Africa: The Slave Trade and the Transmission of Smallpox to Brazil, 1560 - 1831. **Journal of Interdisciplinary History**, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 195-224, outono, 1987.

ALEIXO, J.A. *et. al.* Atypical American visceral leishmaniasis caused by disseminated *Leishmania amazonensis* infection presenting with hepatitis and adenopathy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 100, n. 1, p. 79-82, set. 2006.

ALENCAR J.E. **Calazar canino. Contribuição para o estudo da epidemiologia do calazar no Brasil**. Fortaleza: Imprensa Oficial, p. 342, 1959.

AL-GINDAN Y, KUBBA R, EL-HASSAN AM, OMER AH, KUTTY MK, SAEED MB. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. 3. Lymph node involvement. **International Journal of Dermatology**. 28(4):248-54, 1989

ALMEIDA, ABS; ALBUQUERQUE, MBM. Biosegurança: um enfoque histórico através da história oral. **História Ciências Saúde Manguinhos**. 7(1):171-1842, 2000

ALMEIDA, M.C. *et. al.* Leishmanial Infection: Analysis of its First Steps. A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 7, p. 861-870, out. 2003.

ALRAJHI, A.A., IBRAIM, E.A., DE VOL, E.B., KHAIRAT, M., FARIS, R.M., MAGUIRE, J.H. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. **New England Journal of Medicine**. 346(12):891-5, 2002.

ALTAMIRANO-ENCISO, A. J. **Comprometiendo la estructura osteo-facial de las poblaciones humanas del antiguo Perú por la Leishmaniasis Tegumentaria de forma mucosa.** Rio de Janeiro: ENSP/Fiocruz, 2000. 213p.

ALTAMIRANO-ENCISO, A.J. *et. al.* Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes pré e pós-colombianas. **História, Ciências, Saúde Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 853-882, set./dez. 2003.

ALVAR J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: the Spanish example. **Parasitology Today**. 10(4):160-163, 1994.

ALVAR J, CANAVATE C, GUTIERREZ-SOLAR B, *et al.* Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, Chicago.10:298-319, 1997.

ALVAR, J; APARICIO P; ASEFFA A; DEN BOER M; CAÑAVATE C; DEDET JP; GRADONI L; TER HORST R; LÓPEZ-VÉLEZ R; MORENO J. The relationship between Leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, Chicago, v. 21, n. 2, p. 334-359, abr. 2008.

AMATO VS. Utilização do isotionato de pentamidina para o tratamento da leishmaniose mucosa. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 30(6):529-530, 1997.

AMATO VS, NICODEMO AC, AMATO JG, BOULOS M, NETO VA. Mucocutaneous leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with liposomal amphotericin B (AmBisome). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 46(2):341-2, 2000.

AMATO VS, RABELLO A, ROTONDO-SILVA A, KONO A, MALDONADO TP, ALVES IC, FLOETER-WINTER LM, NETO VA, SHIKANAI-YASUDA MA. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. **Acta Tropica**. 92(2):127-32, 2004.

AMATO VS, TUON FF, SIQUEIRA AM, NICODEMO AC, NETO VA. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 77(2):266-274, 2007.

AMATO VS, TUON FF, IMAMURA R, ABEGÃO DE CAMARGO R, DUARTE MI, NETO VA. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. 23(9):1026-34, 2009.

ANDERSON, R.W.; ASCHER, M.S.; SHEPPARD, H.W. Direct HIV cytopathicity cannot account for CD4 decline in AIDS in the presence of homeostasis: a worst-case dynamic analysis. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, [s.l.], v. 17, p. 245-252, 1998.

- ANÔNIMO. **Guia de Vigilância Epidemiológica, Leishmaniose visceral**. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2005.
- ANÔNIMO. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2006.
- ANÔNIMO. **Leishmaniose Visceral Gave. Normas e Condutas**. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2006a.
- ANÔNIMO. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2ª Ed.. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2007.
- ANÔNIMO. Charles Donovan, M.D. **British Medical Journal**. 1951 Nov 10;4740:1158
- ANÔNIMO. Charles Donovan. **British Medical Journal**. 1951 Nov 24;4742:1286
- ANÔNIMO. Smallpox in Birmingham. **British Medical Journal**. 2:837, Sep 16, 1978 .
- ARA, M. *et. al.* Visceral Leishmaniasis with cutaneous lesions in a patient infected with human immunodeficiency virus. **British Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 139, p. 114-117, 1998.
- ARAGÃO, TC. Surto de leishmaniose Visceral na Zona Norte do Ceará. Trabalho apresentado na **3o. Reunião de Saúde do Estado do Ceará**, Fortaleza, 1953.
- AZADEH, B. “Localized” leishmania lymphadenitis: a light and electron microscopic study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 34, n. 3, p. 447-455, 1985.
- AZEREDO-COUTINHO, R.B. *et. al.* First report of diffuse cutaneous leishmaniasis and *Leishmania amazonensis* infection in Rio de Janeiro State, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 101, n. 7, p. 735-737, 2007.
- AZEVEDO AC, RANGEL EF, QUEIROZ RG. *Lutzomyia migonei* (Franca 1920) naturally infected with peripylarian flagellates in Baturite, a focus of cutaneous leishmaniasis in Ceara State, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**. 1990;85(4):479
- AZEVEDO AC, RANGEL EF. A study of sandfly species (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in a focus of cutaneous leishmaniasis in the municipality of Baturité, Ceará, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**. 86(4):405-10, 1991.
- BACELLAR O, LESSA H, SCHRIEFER A, MACHADO P, JESUS AR, DUTRA WO, GOLLOB KJ, CARVALHO EM. Up-Regulation of Th1-Type Responses in Mucosal Leishmaniasis Patients. **Infection and Immunity**.70: 6734–6740, 2002
- BADARO R, JONES TC,. CARVALHO EM, SAMPAIO D, REED SG,. BARRAL A, TEIXEIRA R AND JOHNSON WD. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. **Journal of Infectious Diseases**. 154:1003-1011, 1986.

BADARÓ, R. *et. Al.* *Leishmania donovani*: An opportunistic microbe associated with progressive disease in three immunocompromised patients. **Lancet**, Londres, v. 1, p. 647-648, 1986a.

BAILEY H, BISHOP WJ. Leishman-Donovan bodies and donovaniasis; Sir William Boog Leishman, 1865-1926; Charles Donovan, 1863-1951. **British Journal of Venereal Diseases**. 35(1):8-9, 1959.

BALAÑA-FOUCE R, REGUERA RM, CUBRÍA JC, ORDÓÑEZ D. The pharmacology of leishmaniasis. **Gen Pharmacol**. 30(4):435-43, 1998.

BARHAM BL.; COOMES OT. Prosperity's promise: the amazon rubber boom and distorted economic development. **The Hispanic American Historical Review**, [s.l.], v. 77, n. 4, p. 749-751, nov. 1997.

BARHAM BL; COOMES OT. **Prosperity's Promise: The Amazon Rubber Boom and Distorted Economic Development**. Boulder, Colorado,EEUU, Westview Press, 1996.

BARRAL A, PEDRAL-SAMPAIO D, GRIMALDI JÚNIOR G, MOMEN H, MCMAHON-PRATT D, RIBEIRO DE JESUS A, ALMEIDA R, BADARO R, BARRAL-NETTO M, CARVALHO EM, JOHNSON JR. WD. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania amazonensis* produces a wide spectrum of clinical disease. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 44(5):536-46, 1991.

BARRAL, A. *et. al.* Lymphadenopathy associated with *Leishmania braziliensis* cutaneous infection. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 47, p. 587-592, 1992.

BARRAL, A., GUERREIRO, J., BOMFIM, G., CORREIA, D., BARRAL-NETTO, M., CARVALHO, E.M. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 53: 256-259, 1995.

BARRIO, J. *et. al.* Leishmania infection occurring in herpes zoster lesions in an HIV-positive patient. **British Journal of Dermatology**, [s.l.], v., 134, p. 164-166, 1996.

BAUN KF, BERENS RL. Successful Treatment of Cutaneous Leishmaniasis *with* Allopurinol after failure of treatment with ketoconazol. **Clinical Infectious Diseases**. 18:813-815, 1994.

BEACH DH, GOAD LJ, HOLZ GG JR. Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of *Leishmania* promastigotes. **Molecular and Biochemical Parasitology**. 31(2):149-62, 1988.

BEDSON, H.S.; DUMBELL, K.R.; THOMAS, W.R. Variola in Tanganyika. **Lancet**, Londres, v. 2, n. 7317, p. 1085-1088, nov. 1963.

BENNETT JE. Antimicrobial agents: Antifungal agents. In: Hardman, JG., Limbird LE., Molinoff PB., Ruddon, R.W.; Gilman, A.G. Eds. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9<sup>th</sup> Ed.; New York, NY: McGraw-Hill; pp. 1175-1190, 1996.

BENNETT JE. Antimicrobial Agents: Antifungal Agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 11<sup>th</sup> Edition. New York, McGraw-Hill; pp.1225-1241, 2006.

BENTWICH, Z. *et al.* Immune activation in the context of HIV infection. **Clinical & Experimental Immunology**, [s.l.], v. 111, p. 1-2, 1998.

BERGER, G.T. *et al.* Lymph node involvement in leishmaniasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 12, p. 993-996, 1985.

BERHE, N. *et al.* HIV viral load and response to antileishmanial chemotherapy in co-infected patients. **AIDS**, [s.l.], v. 13, p. 1921-1925, 1999.

BERMAN JD. Chemotherapy for Leishmaniasis: Biochemical Mechanisms, Clinical Efficacy and future strategies. **Reviews of Infectious Diseases**, 10:560-585, 1988.

BERMAN JD, WEBSTER HK. In Vitro Effects of Mycophenolic Acid and Allopurinol Against *Leishmania tropica* in Human Macrophages. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 21(6): 887-891, 1982.

BERMAN, J. Current treatment approaches to leishmaniasis. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, 16(5): 397-401, 2003.

BERMAN, J. Clinical status of agents being developed for leishmaniasis. **Expert. Opin. Investig. Drug**. 14, 11, 1337-46, 2005.

BERMAN, J.D.; NEVA, F.A. Effect of temperature on multiplication of *leishmania* amastigotes within human monocyte derived macrophages in vitro. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 30, p. 318-321, 1981.

BERMAN, J.D.; WADDELL, D; HANSON, B.D. Biochemical Mechanisms of the Antileishmanial Activity- of Sodium Stibogluconate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 27(6): 916-920, 1985.

BERNIER, R. *et al.* Activation of human immunodeficiency virus type 1 in monocytoïd cells by the protozoan parasite *Leishmania donovani*. **Journal of Virology**, Washington, v. 69, n. 11, p. 7282-7285, nov. 1995.

BERRY, A. *et al.* Two case reports of symptomatic visceral leishmaniasis in AIDS patients concomitant with immune reconstitution due to antiretroviral therapy. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Stockholm, v. 36, p. 225-227, 2004.

- BHATTACHARYA, S.K. *et al.* Chemokine-Induced Leishmanicidal Activity in Murine Macrophages via the Generation of Nitric Oxide. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 185, p. 1704-1708, 2002.
- BHATTACHARYA SK, JHA TK, SUNDAR S. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral *leishmaniasis* in India. **Clinical Infectious Diseases**. 2004;38:217-21.
- BHATTACHARYA SK, SINHA PK, SUNDAR S, THAKUR CP, JHA TK, PANDEY K, DAS VR, KUMAR N, LAL C, VERMA N, SINGH VP, RANJAN A, VERMA RB, ANDERS G, SINDERMAN H, GANGULY NK. Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. **Journal of Infectious Diseases**. 196(4):591-598, 2007.
- BIDDLESTONE, L.R. *et al.* A clinic-pathological study of cutaneous leishmaniasis in British troops from Belize. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 88, p. 672-676, 1994.
- BITTENCOURT, A. L.; BARRAL A. Evaluation of the histopathological classifications of American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. 86:51-56, 1991.
- BLACKWELL, J.M. Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 15, n. 2, p. 73-75, 1999.
- BLAKE F. The Minot-Blake microtome. **Journal of the Boston Society of Medical Sciences**, Boston, v. 3, p. 75-77, 1899.
- BLANCHE, P. *et al.* Uveitis due to *Leishmania major* as part of HAART-induced immune restitution syndrome in a patient with AIDS. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 34, p. 1279-1280, 2002.
- BLANKSON, J.N.; PERSAUD, D.; SILICIANO, R.F. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. **Annual Review of Medicine**, California, v. 53, p. 557-593, 2002.
- BLUM J, DESJEUX P, E. SCHWARTZ E, BECK B, HATZ C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travelers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 53: 158-166, 2004.
- BOAVENTURA, V.S. *et al.* Concomitant early mucosal and cutaneous leishmaniasis in Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 75, n. 2, p. 267-269, 2006.
- BOROVSKY, P. F. (On Sart Sore.) **Voenno-Medicinskij Zurnal (=Military-Medical Journal)**. 1898;Part cxcv, No. 11 (76th year): 925-941 [Em Russo]. Citado por HOARE, 1938.
- BOWDRE JH, CAMPBELL JL, WALKER DH, TART DE. American Mucocutaneous Leishmaniasis. Culture of a *Leishmania* species from peripheral blood leukocytes. **American Journal of Clinical Pathology**. 175: 435-438, 1981.
- BOYCE R, ROSS R and SHERRINGTON C S. Note on the discovery of the human trypanosome. **British Medical Journal**. 1680, Nov, 22, 1902.

BRAHMACHARI, UN. **A treatise on kala-azar**. London, John Bale, Sons & Danielsson, LTD, 1928, p. 252.

BRAJTBURG J, ELBERG S, SCHWARTZ DR, VERTUT-CROQUIN A, SCHLESSINGER D, KOBAYASHI GS, MEDOFF G. Involvement of Oxidative Damage in Erythrocyte Lysis Induced by Amphotericin B. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 27(2):172-176, 1985.

BROWN M, NOURSADEGHI M, BOYLE J, DAVIDSON RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. **British Journal of Dermatology**. 153(1):203-5, 2005.

BRUMPT e PEDROSO AM. Pesquisas epidemiológicas sobre a leishmaniose tegumentar americana das florestas no Estado de São Paulo (Brasil). **Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia**. 1913;1(4):97-133.

BRUMPT, E. **Précis de parasitologie**. Paris, Masson Et Cie, Éditeurs, v. 1, p. 235-277, 1949.

BRYCESON ADM. Therapy in man *In*: Peters W, Killick-Kendrick R (ed). **The Leishmaniasis in Biology and Medicine**, London, Academic Press, p. 848-907, 1987.

BRYCESON, A.D.M. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I: The clinical and histological features of disease. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 63, p. 708-737, 1969.

CACOPARDO, B. *et. al.* Prolonged Th2 cell activation and increased viral replication in HIV-Leishmania co-infected patients despite treatment. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 90, p. 434-435, 1996.

CAHILL, K.M. Leishmaniasis in the Sudan Republic. XXI. Infection in American Personnel. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 13, p. 794-798, 1964.

CALLAHAN HL, PORTAL IF, BENSINGER SJ, GROGL M. Leishmania spp: temperature sensitivity of promastigotes in vitro as a model for tropism in vivo. **Experimental Parasitology**. 84(3):400-9, 1996.

CAMERA, P.O. *et. al.* Haematogenous dissemination of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in human American tegumentary leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 100, p. 1112-1117, 2006.

CAMPBELL-LENDRUM, D. *et. al.* Domestic and Peridomestic Transmission of American Cutaneous Leishmaniasis: Changing Epidemiological Patterns Present New Control Opportunities. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 2, p. 159-162, 2001.

CAMPOS F. **Anuário do Ceará 2009-2010**. Fortaleza, Jornal O POVO, 2009.

CARINI, A.; PARANHOS, U. Identification de l'« Ulcera de Bauru » avec le bouton d'Orient. **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique**, [s.l.], v. 2, n. 5, p. 255-257, 1909.

CARVALHO EM; JOHNSON WD; BARRETO E; MARSDEN PD; COSTA JLM; REED S; ROCHA H. Cell mediated immunity in american cutaneous and mucosal leishmaniasis. **Journal of Immunology**. 135 (6): 4144-4148, 1985.

CARVALHO EM, BARRAL A, COSTA JM, A. BITTENCOURT A, MARSDEN P. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**. 56:315-325, 1994.

CARVALHO, E.M. *et. al.* Characterization of the immune response in subjects with self-healing cutaneous leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 53, p. 273-277, 1995.

CASTELLUCCI L., CHENG LAYHAR, ARAÚJO, C., GUIMARÃES, L. H., LESSA, H., MACHADO, P., ALMEIDA, M. F., OLIVEIRA, A., KO, A., JOHNSON, W. D., WILSON, M. E., CARVALHO, E. M., JESUS, A. R. Familial aggregation of mucosal leishmaniasis in Northeast Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 73(1): 69–73, 2005.

CHAGAS FILHO C. Um Perfil de Evandro Chagas. In **Instituto Evandro Chagas, 50 Anos de Contribuição às Ciências Biológicas e à Medicina Tropical**. Ministério da Saúde, Fundação Serviços de Saúde Pública. 1986, Vol.1, Belém, Pará

CHAGAS, C. Nota sobre a epidemiologia do amazonas. **Brasil Médico**, [s.l.], v. 27, p. 450-456, 1913.

CHAGAS, E. Primeira verificação em indivíduo vivo da leishmaniose visceral no Brasil. **Brasil Médico**, [s.l.], v. 50, p. 221-222, 1936.

CHUN, T.W.; FAUCI, A.S. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Stanford, v. 96, n. 20, p. 10958-10961, set. 1999.

CHUNGE CN, GACHIHI G, MUIGAI R, WASUNNA K, RASHID JR, CHULAY JD, ANABWANI G, OSTER CN, BRYCESON AD. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. III. Successful treatment using a combination of sodium stibogluconate plus allopurinol. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. 79(5):715-718, 1985

CHULAY JD, SPENCER HC, MUGAMBIM. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 34:792–799, 1985.

CLEMONS KV, SOBE RA, WILLIAMS, PAPPAGIANIS D, STEVENS DA.

Efficacy of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) against

coccidioidal meningitis in rabbits. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 46:2420–2426, 2002.

COHEN, O.J.; FAUCI, A.S. Host factors that affect sexual transmission of HIV. **International Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 2, p. 182-185, 1998.

COLAKOGLU M, FIDAN YAYLALIG, YALCIN COLAKOGLU N, YILMAZ M.  
Successful treatment of visceral leishmaniasis with fluconazole and allopurinol in a patient with renal failure. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**. 38(3):208-10, 2006.

COLEBUNDERS, R. et. al. Unusual cutaneous lesions in two patients with visceral leishmaniasis and HIV infections. **Journal of the American Academy Dermatology**, [s.l.], v. 41, p. 847-850, nov. 1999.

COLENBRANDER, A. Quantifying low vision: Ranges of vision loss. In: ALBERT, D.M.; JAKOBIEC, F.A. (Editors). **Principles and Practice of Ophthalmology**, Philadelphia, v. 6, p. 5399-5404, 2000.

CONVIT, J.; PINARDI, M.E.; RONDÓN, A.J. Diffuse cutaneous Leishmaniasis: a disease due to an immunological defect on the host. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 66, n. 4, p. 603-610, 1972.

CORREIA D, MACÊDO VO, CARVALHO EM, BARRAL A, MAGALHÃES AV, DE ABREU MV, ORGE ML, MARSDEN P. Comparative study between meglumine antimoniate, pentamidine isothianate and aminosidine sulphate, in the treatment cutaneous primary lesions, caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* (L(V)b). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 29:447-453, 1996.

CORREIA L, SOUSA AQ. **A saúde no Ceará em grandes números. Uma avaliação da situação de saúde e das ações implementadas pelo sistema público estadual 1995-2002**, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, 2002.

COSTA AAUML, SALDANHA ACR, LEITE BBC, RAMOSB B, JUNIOR I, NORONHA ALL, BAFICA A, BARRAL A, CORBETT CEP, COSTA JML. Imaging exams of bone lesions in patients with diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). **Acta Tropica**. 96: 9-15, 2005.

COSTA CH, GOMES RB, SILVA MR, GARCEZ IM, RAMOS PK, SANTOS RS, SHAW JJ, DAVID JR, MAGUIRE JH. Competence of the human host as a reservoir for *Leishmania chagasi*. **Journal of Infectious Diseases**. 182(3): 997-1000, 2000.

COSTA CH, STEWART JM, GOMES RB, GARCEZ LM, RAMOS PK, BOZZA M, SATOSKAR A, DISSANAYAKE S, SANTOS RS, SILVA MR, SHAW JJ, DAVID JR, MAGUIRE JH. Asymptomatic human carriers of *Leishmania chagasi*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 66(4): 334-7, 2002

COSTA JM, MARSDEN PD, LLANOS-CUENTAS EA, NETTO EM, CARVALHO EM, BARRAL A, ROSA AC, CUBA CC MAGALHÃES AV, BARRETO AC. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 89(6):319-23, 1986.

- COSTA, J.M..L. *et. al.* Spontaneous healing of cutaneous *Leishmania braziliensis braziliensis* ulcers. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 81, p. 606, 1987.
- COSTA JML, NETTO EM, MASDEN PD. Acute airway obstruction due to oedema of the larynx following antimony therapy in mucosal leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 19: 109, 1986.
- COSTA, J.M .L. Estudo da leishmaniose cutânea difusa no Estado do Maranhão, Brasil: avaliação terapêutica e correlação do perfil imunológico entre pacientes e seus familiares. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 31:401-403, 1998.
- COSTA, M.C.L. *et. al.* Lutzomyia (Nyssomyia) whitmani s.l. (Antunes & Coutinho, 1939). (Diptera: Psychodidae: Phlebotominæ): geographical distribution and the epidemiology of American cutaneous leishmaniasis in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 2, p. 149-153, mar. 2007.
- COSTA, M.C.L. Teorias médicas e gestão urbana: a seca de 1877-79 em Fortaleza. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 57-74, 2004.
- COUPPIE P, CLYTI E, SAINTE-MARIE D, DEDET JP, B. CARME B, RADINAUD R. Disseminated cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis*: case of a patient with 425 lesions. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 71(5): 558–560, 2004.
- COURA, J.R.; GALVÃO-CASTRO, B.; GRIMALDI JÚNIOR, G. Disseminated American cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 4, p. 581-582, 1987.
- COUTINHO E. **Tratado de Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**, 1947, 4ª Edição, Rio de Janeiro.
- COX, F.E.G. History of human parasitology. **Clinical Microbiology Review**, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 595-612, 2002.
- CROFT SL, NEAL RN, PENDERGAST W, CHAN JH. The activity of alkyl phosphorylcholines and related derivatives against *Leishmania donovani*. **Biochemical Pharmacology**. 36:2633-263, 1987.
- CROFT SL, SEIFERT K. & YARDLEY V. Current scenario of drug development for leishmaniasis. **Indian Journal of Medical Research**. 123:399-410, 2006.
- CROFT SL, SUNDAR S, FAIRLAMB AH. Drug Resistance in Leishmaniasis. **Clinical Microbiology Reviews**. 19(1): 111–126, 2006a.
- CRUM-CIANFLONE, N.F. Immune reconstitution inflammatory syndromes: what's new? **The AIDS Reader**, [s.l.], 01 abr. 2006.

- CRUZ, I. et. al. *Leishmania*/HIV co-infections in the second decade. **Indian Journal of Medical Research**, [s.l.], v. 123, p. 357-388, 2006.
- CUNHA, RHC; HALLACK, KA; CASTANHON, MCMN. Leishmaniose tegumentar difusa em paciente infectado pelo HIV. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 24 (Suppl.2), 109, 1991.
- CUNNINGHAM, J. On the presence of peculiar parasitic organisms in the tissue of a specimen of Delhi boil. **Scientific Memoirs by Medical Officers of the Army of India**. 1: 21-31, 1885.
- CUPOLILLO, E. et. al. Genetic diversity in natural populations of New World *Leishmania*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 5, p. 663-668, 1998.
- D'UTRA E SILVA, A. Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 7, p. 213-248, 1915.
- DANESHBAB, K. Localized lymphadenitis due to leishmania simulating toxoplasmosis. Value of electron microscopy for differentiation. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 69, n. 4, p. 462-467, abr. 1978.
- DARRIER J, CHRISTMAS A. Un cas de pian bois (lymphangyte nodulaire supurative et ulcereuse) de la Guyane. **Ann Dermatol Syphil**. 10: 380-383, 1901.
- DAUDÉN, E. et. al. Leishmaniasis presenting as a dermatomyositis-like eruption in AIDS. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 35, n. 2, p. 316-319, 1996.
- DAVIDSON RN, CROFT SL, SCOTT AG, MAINI M, MOODY AH, BRYCESON ADM. Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. **Lancet**. 337:1061-1062, 1991.
- DAVIES, C.R. et. al. Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: an epidemiological study of infection and immunity. **Epidemiology and Infection**. 114:297-318, 1995.
- DAWES JDK; PRICHARD MML. Studies of the vascular arrangements of the nose. **Journal of Anatomy**. 87. 311-322, 1953.
- DEANE, L. M. **Leishmaniose Visceral no Brasil: Estudo sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará** (tese). Serviço Nacional de Educação Sanitária, Rio de Janeiro, 1956, 162pgs
- DEL GIUDICE, P. *Leishmania* infection occurring in herpes zoster lesions in an HIV positive **British Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 135, n. 6, p. 1005-1006, dez. 1996.
- DELLAMONICA P, BERNARD E, LE FICHOUX Y, POLITANO S, CARLES M, DURAND J, MONDAIN V. Allopurinol for Treatment of Visceral Leishmaniasis in Patients with AIDS. **Journal of Infectious Diseases**. 160(5): 904, 1989.

- DESIMONE, J.A.; POMERANTZ, R.J.; BABINCHAK, T.J. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. **Annals of Internal Medicine**, [s.l.], v. 133, p. 447-454, 2000.
- DESJEUX, P. *et. al.* Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe 1990-1998: Retrospective analysis of 965 cases. **World of Health Organization**, Geneva, v. 42, p. 1-12, 2000.
- DESJEUX, P.; ALVAR, J. *Leishmania/HIV* co-infections: epidemiology in Europe. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, [s.l.], v. 97, 2003. Suplemento 1, p. 3-15.
- DESJEUX P. Options thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale [Therapeutic options for visceral leishmaniasis]. **Médecine et Maladies Infectieuses**. 35 (Suppl 2): S74-6, 2005.
- DI CRISTINA, G.; CARONIA, G. Sulla terapia della Leishmaniosi interna. **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique**, [s.l.], v. 8, n. 2, p. 63-66, 1915.
- DIAMOND, J. **Guns, germs and steel: the fates of human societies**. New York: W.W. Norton & Company, 2005.
- DIXON, C.W. **Smallpox**. London: J & A Churchill LTD, p. 512, 1962.
- DONOVAN C. Human Piroplasmose. **Lancet**. 744-749, Sept.10, 1904.
- DONOVAN, C. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **British Medical Journal**, Londres, v. 79, 1903.
- DUTCHER JD. The Discovery and Development of Amphotericin B. **Diseases of the Chest**. 54:296-298, 1968.
- ELAMIN, E.M. *et. al.* Uncommon clinical presentations of cutaneous leishmaniasis in Sudan. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene, Londres, v. 99, n. 11, p. 803-808, 2005.
- ESPÍNOLA R. **Vicente Pinzón e a descoberta do Brasil**. Rio de Janeiro, Topbooks, 2001.
- EVANS TG, TEIXEIRA MJ, MCAULIFFE IT, VASCONCELOS IAB, VASCONCELOS AW, SOUSA AQ, OLIVEIRA-LIMA JW, PEARSON RD. Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. **Journal of Infectious Diseases**. 166:1124-1132, 1992.
- EVANS TG, TEIXEIRA MJ, SOUSA AQ, PEARSON RD. Short report: extended follow-up of the natural history of persons infected with *Leishmania chagasi*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 53(4):360-361, 1995.
- FAHEY, J.L. Cytokines, plasma immune activation markers, and clinically relevant surrogate markers in human immunodeficiency virus infection. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, [s.l.], v. 5, p. 597-603, 1998.

FARRELL JP. **Leishmania (World Class Parasites)**. Norwell, MA, EEUU, Kluwer Academic Publishers, 2002.

FAUCI, AS. HIV and AIDS: 20 years of science. **Nature Medicine**. 9(7):839-834, 2003.

FDA. AmBisome® (amphotericin B) liposome for injection. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/050740s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050740s016lbl.pdf) (Acesso em 11 nov. 2009).

FERRA ALVIM J, MONTENEGRO J, BUENO DOS SANTOS JD. Transfixion por bala a nível del Tércio superior del brazio izquierdo. Seccion completa del nervio cubital. Sutura tardia. Lesion associada del mediano. Rev Oto-neuro-oftal. 1934 fev; 9:44-52.

FIRTH RH. Notes on the Appearance of Certain Sporozoon Bodies in the Protoplasm of an "Oriental Sore". **British Medical Journal**. P. 60, Jan. 10, 1891.

FISCHER C, VOSS A, ENGEL J. Development status of miltefosine as first oral drug in visceral and cutaneous leishmaniasis. **Medical Microbiology and Immunology**. 190: 85-87, 2001.

FOLKS, T.M. Cytokine-induced expression of HIV-1 in a chronically infected promonocyte cell line. **Science New Series**, [s.l.], v. 238, n. 4828, p. 800-802, nov. 1987.

FOLKS TM, CLOUSE KA, JUSTEMENT J, RABSON A, DUH E, KEHRL JH, FAUCI AS. Tumor necrosis factor alpha induces expression of human immunodeficiency virus in a chronically infected T-cell clone. **Proceedings of the National Academy of Science**. 86(7):2365-2368, 1899.

FRIEDEL, M.K. The Photography of Francis Blake Exploring a Massachusetts inventor's fascination with photography during the late 19th century. Disponível em: <<http://www.masshist.org/photographs/blake.cfm>>. Acesso em: 11 nov. 2009.

GADE, D.W. Inca and colonial settlement, coca cultivation and endemic disease in the tropical forest. **Journal of Historical Geography**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 263-279, 1979.

GALIOTO, P.; FORNARO, V. A case of mucocutaneous leishmaniasis. **Ear, Nose & Throat Journal**, [s.l.], v. 81, n. 1, p. 46-48, jan. 2002.

GALLEGO, M.A. *et. al.* Kaposi's sarcoma with an intense parasitization by Leishmania. **Cutis**, [s.l.], v. 57, n. 2, p. 103-105, fev. 1996.

GALVÃO CES, SILVA ACM, SALDANHA ACR, *et al.* Leishmaniose cutânea disseminada produzida por *Leishmania Viannia Braziliensis* no estado do Maranhão – Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 26: 121–123, 1993.

GARG R, BARAT C, OUELLET M, LODGE R, TREMBLAY MJ, 2009 *Leishmania infantum* Amastigotes Enhance HIV-1 Production in Cocultures of Human Dendritic Cells and CD4<sup>+</sup> T Cells by Inducing Secretion of IL-6 and TNF- $\alpha$ . **PLoS Neglected Tropical Diseases**. 3(5): e441 (1-11), 2009.

- GARNHAM, PCC. Introduction. In W. Peters and R. Killick-Kendrick (ed.), **The leishmaniases in biology and medicine**. Vol. 1, p. xiii–xv, London, Academic Press, 1987.
- GA VIAO-GONZAGA A. **Climatologia e Nosologia do Ceara, Paginas de Medicina tropical**. Rio de Janeiro, Batista de Sousa, 1925.
- GAZE, S.T. *et. al.* Mucosal leishmaniasis patients display an activated inflammatory T-cell phenotype associated with a nonbalanced monocyte population. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Stockholm, v. 63, p. 70-78, 2006.
- GIBSON ME. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 91st Annual General Meeting at Manson House, London, 18 June 1998. Traveller`s tales. Sir Ronald Ross and India. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. 92:597-600, 1998.
- GIBSON ME. The identification of kala-azar and the discovery of *Leishmania donovani*. **Medical History**. 27(2): 203–213, 1983
- GILES GM. Kala-azar. **British Medical Journal**. 861, March 26, 1898.
- GILLIS, D. *et. al.* Diffusely disseminated cutaneous *Leishmania major* infection in a child with acquired immunodeficiency syndrome. **Pediatric Infectious Diseases Journal**, [s.l.], v. 14, p. 247-249, 1995.
- GIRÃO, R. **Evolução Histórica Cearense**. Fortaleza: Banco do Nordeste do Brasil – ETENE, 1985.
- GOLDBLATT D. Paul Ehrlich and 606. **Archives of Neurology**. 43(2):10, 1986.
- GOMES, Pe M. A figura magna do Barão de Studart. **Revista do Instituto do Ceará**. 1955:61-63
- GOMES, R.F. *et. al.* *Leishmania (Viannia) braziliensis*: Genetic relationships between strains isolated from different areas of Brazil as revealed by DNA fingerprinting and RARD. **Experimental Parasitology**, [s.l.], v. 80, p. 681-687, 1995.
- GONZÁLEZ-BEATO, M.J. *et. al.* Kaposi`s sarcoma-like lesions and other nodules as cutaneous involvement in AIDS-related visceral leishmaniasis. **British Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 143, p. 1316-1318, 2000.
- GOODWIN LG. Pentostam@ (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. 89, 339-341, 1995
- GOODWIN, LG.; BRUCE-CHWATT, LJ. Cecil Arthur Hoare. 6 March 1892-23 August 1984. **Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society**, v. 31, p. 294-323, 1985.
- GOUGEON, M.; MONTAGNIER, L. Programmed cell death as a mechanism of CD4 and CD8 T cell deletion in AIDS: molecular control and effect of highly active anti-retroviral therapy. **Annals New York Academy of Sciences**, Nova Iorque, p. 199-212, 1999.

GRADONI, L.; SCALONE, A.; GRAMICCIA, M. HIV-Leishmania coinfections in Italy: serological data as an indication of the sequence of acquisition of the two infections. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 87, p. 94-96, 1993.

GREENFIELD GM. The Realities of Images: Imperial Brazil and the Great Drought. **Transactions of the American Philosophical Society, New Ser.**, Vol. 91, No. 1, pp.i-xxvi+1-148, 2001.

GREENFIELD, G.M. The Great Drought and Elite Discourse in Imperial Brazil. **Hispanic American Historical Review**, [s.l.], v. 72, p. 383-400, 1992.

GRIMALDI G JR, DAVID JR, MCMAHON-PRATT D. Identification and distribution of New World Leishmania species characterized by serodeme analysis using monoclonal antibodies. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 36(2):270-87, 1987.

GRIMALDI G JR, TESH RB, MCMAHON-PRATT D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 41(6):687-725, 1989.

GROSSMAN, Z.; FEINBERG,; M.B.; PAUL, W.E. Multiple modes of cellular activation and virus transmission in HIV infection: a role for chronically and latently infected cells in sustaining viral replication. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Stanford, v. 95, p. 6314-6319, maio 1998.

GUARÍN N, PALMA GI, PIRMEZ C, VALDERRAMA L, TOVAR R, SARAVIA NG. Comparative immunohistological analysis of the Montenegro skin test reaction in asymptomatic infection and in acute and chronic cutaneous leishmaniasis. **Biomédica**, [s.l.], v.26 , p. 38-48, 2006. Suplemento 1.

GUERIN, P.J. *et. al.* Visceral leishmaniasis: Current status of control, diagnosis and treatment, and a proposed research and development agenda. **Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 2, p. 494–501, 2002.

GUEVARA, P. *et. al.* Presence of *Leishmania braziliensis* in blood samples from cured patients or at different stages of immunotherapy. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**. [s.l.], v. 1, p. 385-389, 1994.

GUTIERREZ, Y. *et. al.* Correlation between histopathology, immune response, clinical presentation and evolution in *Leishmania braziliensis* infection. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 45, n. 3, p. 281-289, 1991.

HAILU, A. *et. al.* Increased expression of HIV co-receptor CXCR4 on CD4+ T-cells in patients with active visceral leishmaniasis. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Stockholm, v. 36, p. 56-58, 2004.

HARMS, G. *et. al.* Cutaneous leishmaniasis associated with extensive lymphadenopathy during an epidemic in Ceara State, northeast Brazil. **Acta Tropica**, [s.l.], v. 93, p. 303-310, 2005.

HART, D. T., LAUWERS W. J., WILLEMSENS, G., VANDEN BOSSCHE, H., OPPERDOES, F. R. Perturbation of sterol biosynthesis by itraconazole and ketoconazole in *Leishmania mexicana mexicana* infected macrophages. **Molecular and Biochemical Parasitology**. 33(2): 123-134, 1989.

HAZENBERG, M.D. *et al.* T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART). **Blood Journal**, [s.l.], v. 95, p. 249-255, 2000.

HELLIER I, DEREURE O, TOURNILLAC I, PRATLONG F, GUILLOT B, DEDET JP, GUILHOU JJ. Treatment of Old World Cutaneous Leishmaniasis by Pentamidine Isethionate. **Dermatology**. 200:120-123, 2000.

HEPBURN NC, TIDMAN MJ, HUNTER JA (1994) Aminosidine (paromomycin) versus sodium stibogluconate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. 88:700-703, 1994.

HERNANDEZ, D.E. *et al.* Visceral leishmaniasis with cutaneous and rectal dissemination due to *Leishmania braziliensis* in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **International Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 34, n. 2, p. 114-115, 1995.

HERRER, A. Antigüedad de la leishmaniasis tegumentaria en America. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, [s.l.], v. 8, p. 187-196, 1956.

HERRER, A.; CHRISTENSEN, H.A. Implication of Phlebotomus Sand Flies as Vectors of Bartonellosis and Leishmaniasis as Early as 1764. **Science**, New Series, Washington, v. 190, p. 154-155, 1975.

HERWALDT, BL, ARANA BA, NAVIN TR. The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. **Journal of Infectious Diseases**. 165: 518-27, 1992.

HERWALDT BL, BERMAN JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (pentostam) and review of pertinent clinical studies. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 46: 296-306, 1992.

HERWALDT BL, JURANEK DD. Laboratory-acquired malaria, leishmaniasis, trypanosomiasis and toxoplasmosis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 48, n. 3, p. 313-323, 1993.

HIEMENZ JW, WALSH TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. **Clin Infect Dis**. 22(Suppl 2):S133- S144, 1996.

HIMMELWEIT F. (editor): **Collected Papers, including a complete bibliography**: Paul Ehrlich 1854-1915. London, New York: Pergamon Press, 1956.

HIRSCH, H.H. *et al.* Immune reconstitution in HIV-infected patients. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 38, p. 1159-1166, 2004.

- HO, DD. Time to Hit HIV, Early and Hard. **New England Journal of Medicine**. 333(7):450-451, 1995.
- HOARE, C.A. Early discoveries regarding the parasite of oriental sore. (With an english Translation of the Memoir by P. F. Borovsky: "On Sart Sore". 1898). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 32, n. 1, p. 67-92, 1938.
- HOARE, C.A.; WALLACE, F.G. Developmental Stages of Trypanosomatid Flagellates: a New Terminology. **Nature**, Londres, v. 212, p. 1385-1386, 1966.
- HOPKINS, D.R. **The Greatest Killer: Smallpox in History**. Chicago: University of Chicago Press, 2002.
- HORBER, F.F., LERUT, J.P., REICHEN, J., ZIMMERMANN, A., JAEGER, P., MALINVERNI, R. Visceral leishmaniasis after orthotopic liver transplantation: impact of persistent splenomegaly. **Transplant International**. 6(1):55-7, 1993.
- HUNA-BARON R, WARREN FA, MILLER W, GREEN J, KUPERSMITH MJ. **Mucosal Leishmaniasis Presenting as Sinusitis and Optic Neuropathy**. *Archives of Ophthalmology*, [s.l.], v. 118, p. 852-854, 2000.
- IZUMI Y; ISOZUMI K. Modern Japanese medical history and the European influence. **Keio Journal of Medicine**. 50(2): 91-99, 2001.
- JACKSON, W.R. Pestilence and famine in Brazil. **New York Times**, 24 fev. 1879.
- JERÔNIMO SMB, SOUSA AQ, PEARSON RD. Leishmania Species: Visceral (Kala-azar), Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. In MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R (eds): **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**, New York, Elsevier, Churchill Livingstone, 2005.
- JERÔNIMO SMB, SOUSA AQ, PEARSON RD. Leishmaniasis. In GUERRANT RL, WALKERV DH, WELLER PF (eds): **Tropical Infectious Diseases: Principels, Pathogens and Practice**. Philadelphia, Elsevier, Churchill Livingstone, p 1095-1113, 2006.
- JERONIMO SMB; TEIXEIRA MJ; SOUSA AQ; THIELKING P; PEARSON RD; EVANS TG. Natural history of *Leishmania (Leishmania) chagasi* infection in Northeastern Brazil: long-term follow-up. **Clinical Infectious Diseases**. 30(3):608-609, 2000.
- JHA TK, OLLIARO P, THAKUR CP, KANYOK TP, SINGHANIA BL, SINGH IJ, SINGH NK, AKHOURY S, JHA S. Randomised controlled trial of aminosidine (paromomycin) v sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India. **British Medical Journal**. 316:1200-1205, 1998.
- JHA TK, SUNDAR S, THAKUR CP, BACHMANN P, KARBWANG J, FISCHER C, VOSS A, BERMAN J. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. **New England Journal of Medicine**. 341:1795-1800, 1999.

JOHNSON PC, WHEAT LJ, CLOUD GA, GOLDMAN M, LANCASTER D, BAMBERGER DM, POWDERLY WG, HAFNER R, KAUFFMAN CA, DISMUKES WE. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. **Annals of Internal Medicine.** 137(2):105-9, 2002.

JONES TC. A Tribute to Two International Clinicians, Teachers and Field Researchers: Dr. Philip D. Marsden and Dr. Kenneth E. Mott. **Brazilian Journal of Infectious Diseases.** 1(6):317-320. 1997.

JONES, T.C. *et al.* Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 156, p. 73-83, 1987.

JUNAID AJ. Treatment of cutaneous leishmaniasis with infrared heat. **International Journal of Dermatology.** 25(7):470-2, 1986.

JURBERG C. Ítalo Sherlock. **Entomologia y Vectores.** 8(2):139-172, 2001.

KAGER PA, REES, PH WELLDE BT, HOCKMEYER WT, LYERLY WH. (1981). Allopurinol in the treatment of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.** 75:556-559, 1981.

KALINKOVICH, A.; WEISMAN, Z.; BENTWICH, Z. Chemokines and chemokine receptors: role in HIV infection. **Immunology Letters**, [s.l.], v. 68, p. 281-287, 1999.

KANANMW; RYAN TJ. The localisation of granulomatous diseases and vasculitis in the nasal mucosa. In: **The Nasal Mucosa in Vasculitis, Stasis and Ischemia**. Philadelphia, W. B. Saunders, pp. 195-220, 1975.

KEROB, D; BOUAZIZ, IID; SARFATI, C; PAVIE, J; VIGNON-PENNAMEN MD; MENOTTI, J; HAMANE, S; PRALONG, F; BUFFET, P; MOREL, P; LEBBE C.

First case of cutaneous reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV infection and leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 43, n. 5, p. 664-666, set. 2006.

KIRK, R. Primary cutaneous sore in a case of kala-azar. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 32, n. 2, p. 271, 1938.

KLOTZ, O.; LINDENBERG, H. The pathology of leishmaniasis of the nose. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 3, p. 117-141, 1923.

KUHLENCORD A, MANIERA T, EIBL H, UNGER C. Hexadecylphosphocholine: oral treatment of visceral leishmaniasis in mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** 36(8):1630-1634, 1992.

LACAZ CS. **Vultos da Medicina Brasileira**. São Paulo, São Paulo, Pena de Ouro Serviços Gráficos, 1963.

- LACAZ CS. **Vultos da Medicina Brasileira**. São Paulo, São Paulo, Pena de Ouro Serviços Gráficos, 1966.
- LACAZ CS. **Vultos da Medicina Brasileira**. São Paulo, São Paulo, Pena Ouro Serviços Gráficos, 1971.
- LACAZ CS. Médicos Italianos em São Paulo – Trajetória em Busca de Uma Nova Pátria. São Paulo, São Paulo, Gráfica Editora Aquarela, p.85-87, 1986.
- LACERDA FS, GERMINIANI H, MOTA CCS, BARANSKI MC. Estudo comparativo das alterações electrocardiográficas determinadas pelo tratamento com antimoniais tri e pentavalentes. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 7:210-217, 1965.
- LAFEUILLADE, A. *et. al.* Residual human immunodeficiency virus type 1 RNA in lymphoid tissue of patients with sustained plasma RNA of <200 copies/mL. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 177, p. 235–238, 1998.
- LAFFITTE, E., GENTON, B., PANIZZON, R.G. Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica*: treatment with oral fluconazole. **Dermatology**, 210, 3, 249-51, 2005.
- LAING, R. B. S., L. J. R. MILNE, C. L. S. LEEN, G. P. MALCOM, AND A. J. STEERS. Anaphylactic reactions to liposomal amphotericin (letter). **Lancet**. 344:682. 1994
- LAINSON R, SHAW JJ. Evolution, classification and geographic distribution. In: Peters W, Killick-Kendrick R, eds. **The Leishmaniasis in Biology and Medicine**, London, Academic Press, 1:1-120, 1987.
- LAMBERTUCCI JR, SILVA LCS. Mucocutaneous leishmaniasis treated with liposomal amphotericin B / Leishmaniose cutânea mucosa tratada com anfotericina B liposomal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 41(1):87-88, 2008
- LAVERAN A. **Leishmanioses: Kala-azar, Bouton D’orient, Leishmaniose Américaine**. Paris, Masson El Cie. Éditeurs, 1917.
- LAVERAN, C.L.A. **The New Encyclopaedia Britannica: Micropædia**. Chicago: Encyclopaedia Britannica, 1980. v. 6, p. 86.
- LAWN, S.D.; BUTERA, S.T.; FOLKS, T.M. Contribution of Immune Activation to the Pathogenesis and Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 14, n. 4, p. 753–777, out. 2001.
- LE MOINE, G.; RAYMOND, J.S. Leishmaniasis and Inca settlement in the Peruvian jungle. **Journal of Historical Geography**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 113-129, 1987.
- LEAL, V.B. **História da Medicina no Ceará**. Fortaleza: Secretaria de Cultura, Desporto e Promoção Social, 1979.

LEE JW, MICHAEL A, AMANTEA MA, FRANCIS PA, NAVARRO EE, BACHER J, PIZZO PA, WALSH TJ. Pharmacokinetics and Safety of a Unilamellar Liposomal Formulation of Amphotericin B (AmBisome) in Rabbits. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 38(4):713-718, 1994.

LEISHMAN WB. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **British Medical Journal**. 1252-1254, May 30, 1903.

LEISHMANIA/HIV co-infection. **Weekly Epidemiological Record**, [s.l.], v. 72, 1997.

LEITE G. Italo Rodrigues de Araujo Sherlock (1936 - 2009). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 42(3):360, mai-jun, 2009.

LEOPOLDO PTG, MACHADO PRL, ALMEIDA RP, SCHRIEFER A, GIUDICE A, JESUS AR, HO JL, GUMARÃES LH, BACELLAR, O, CARVALHO EM. Differential effects of antigens from *L. braziliensis* isolates from disseminated and cutaneous leishmaniasis on *in vitro* cytokine production. **BMC Infectious Diseases**, [s.l.], v. 6, n. 75, p. 1-6, abr. 2006.

LESSA HA, MACHADO P, LIMA F, CRUZ AA, BACELLAR O, GUERREIRO J, CARVALHO EM. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 65:87-9, 2001.

LIMA EB, PORTO C, MOTTA JOC, SAMPAIO RNR. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana [Treatment of American cutaneous leishmaniasis]. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 82(2):111-124, 2007.

LINDENBERG, A. L'Ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil. Communication préliminaire. **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique**, [s.l.], v. 2, n. 5, p. 252-254, 1909.

LIRA NETO. **O Poder e a Peste, A vida de Rodolfo Teófilo**. Fundação Demócrito Rocha, Fortaleza 1999.

LLANOS-CUENTAS, EA. et. al. Possible risk factors in development of mucosal lesions in Leishmaniasis. **The Lancet**, [s.l.], p. 295, 04 ago. 1984.

LLANOS-CUENTAS A, ECHEVARRIA J, CRUZ M, LA RA, CAMPOS P, CAMPOS M, FRANKE E, BERMAN J, MODABBER F, MARR J. Efficacy of Sodium Stibogluconate Alone and in Combination with Allopurinol for treatment of Mucocutaneous Leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**. 25: 677-684, 1997.

LLANOS-CUENTAS A, ECHEVARRIA J, SEAS C, CHANG E, CRUZ M, ALVAREZ E, ROSALES E, CAMPOS P, BRYCESON A. Parenteral aminosidine is not effective for Peruvian mucocutaneous leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 76(6):1128-1131, 2007.

LLOYD NC; MORGAN HW; NICHOLSON BK; RONIMUS RS. The Composition of Ehrlich's Salvarsan: Resolution of a Century-Old Debate. **Angewandte Chemie International**, [s.l.], v. 44, p. 941-944, 2005.

- LOBO, MF ; SOARES MBP; CORREIA TM; FREITAS LAR; OLIVEIRA MI; NAKATANI, M; NETTO, E; BADARO, R; DAVID, JR. Heat therapy for cutaneous leishmaniasis elicits a systemic cytokine response similar to that of antimonial (Glucantime) therapy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. Vol.100: 642-649, 2006.
- LONG, P.I. Cutaneous leishmaniasis treated with metronidazole. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 223, p. 1378-1379, 1973.
- LOPEZ-MEDRANO, F. *et. al.* Idiopathic CD4+ T Lymphocytopenia Disclosed after the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 44, p. 1522-1523, 2007.
- MACHADO PR, LESSA H, LESS AM, GUIMARAES LH, BANG H, HO JL, CARVALHO EM. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**. 44:788–793, 2007.
- MACHADO, E.S. *et. al.* Disseminated American muco-cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis braziliensis* in a patient with AIDS: a case report. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 4, p. 487-492, 1992.
- MAGILL, A.J. *et. al.* Visceral leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in veterans of operation Desert Storm. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 328, p. 1383-1387, 1993.
- MANSON-BAHR, P.E.C. A primary skin lesion in visceral leishmaniasis. **Nature**, Londres, v. 175, p. 433-434, 1955.
- MARQUES N, SÁ R, COELHO F, OLIVEIRA J, DA CUNHA JS, MELIÇO-SILVESTRE A. Miltefosine for visceral leishmaniasis relapse treatment and secondary prophylaxis in HIV-infected patients. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**. 40(6-7): 523-526, 2008.
- MARR, J.J.; BERENS, R.L. Antileishmania effect of allopurinol. II. Relationship of Adenine Metabolism in *Leishmania* species to the action of Allopurinol. **Journal of Infectious Diseases**. 136: 724, 1977.
- MARR JJ, PH L. BERENS RL, COHN NK, NELSON DJ, KLEIN RS. Biological Action of Inosine Analogs in *Leishmania* and *Trypanosoma* spp. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 25(2):292-295, 1984.
- MARSDEN PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 18: 187-198, 1985.
- MARSDEN, P.D. Mucosal leishmaniasis ("espundia," Escomei, 1911). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 80, p. 859-876, 1986.
- MARSDEN PD; TADA MS; BARRETO AC; CUBA CC. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. 78: 561, 1984a.

- MARSDEN PD, CUBA CC, BARETTO AC. Allopurinol treatment in human *Leishmania braziliensis braziliensis* infections. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.** 78: 419-420, 1984b.
- MARSDEN, P.D.; CUBA, C.C.; BARRETO, A.C. Allopurinol treatment in human *Leishmania braziliensis braziliensis* infections. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.** 78(5):701, 1984c.
- MARSDEN, P.D. *et. al.* Clinical observations of unresponsive mucosal leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene,** [s.l.], v. 59, n. 4, p. 543–545, 1998.
- MARSDEN, P.D.; NONATA, R.R. Mucocutaneous leishmaniasis--a review of clinical aspects. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Uberaba, v. 9, p. 309-326, 1975.
- MARTINEZ S, LOOKER DL, BERENS RL, J. JOSEPH MARR JJ. The synergistic action of pyrazolopyrimidines and pentavalent antimony against *Leishmania donovani* an *L. braziliensis*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.** 39(3): 250-255, 1988.
- MARTINEZ, J.E. *et. al.* Haemoculture of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from two cases of mucosal leishmaniasis: reexamination of haematogenous dissemination. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene,** Londres, v. 86, p. 392-394, 1992.
- MARTINEZ S, MARR JJ. Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. **New England Journal of Medicine.** 326(11):741-744, 1992.
- MARTINEZ S, GONZALEZ M, VERNAZA ME. Treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol and stibogluconate. **Clinical Infectious Diseases.** 24: 165–169, 1997.
- MARZOCHI MAC, MARZOCHI KBF,. Tegumentary and visceral leishmaniases in Brazil. Emerging anthroozoonosis and possibilities for their control. **Cad Saude Publica** 1994; 10 (suppl2): 359-375.
- MATTOS, M. *et. al.* American cutaneous leishmaniasis associated with HIV infection: report of four cases. **Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology,** [s.l.], v. 10, n. 3, p. 218-225, maio 1998.
- MATTOS MS, FRIEDMAN RK, SILVA FILHO IL, OLIVEIRA-NETO MP. Pancreatite: um dos efeitos adversos da terapia antimoniais na leishmaniose. **Anais Brasileiros de Dermatologia.** 75(1):45-50, 2000.
- MAYRINK, W. *et. al.* Histological observations on Montenegro's reaction in man. **Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo,** v. 31, n. 4, p. 256-261 , jul./ago. 1989.
- MCWHINNEY, P.H.M. *et. al.* Cutaneous leishmaniasis presenting as a postoperative granuloma. **Journal of the Royal Society of Medicine,** Londres, v. 86, p. 236-237, 1993.
- MEBRAHTU, YEMANE B., LAWYER, PHILLIP G., PAMBA, HANNINGTON, KOECH, DAVY, PERKINS, PETER V., ROBERTS, CLIFFORD R., WERE, JOAB B., HENDRICKS, LARRY D. Biochemical Characterization and Zymodeme Classification of *Leishmania* Isolates

from Patients, Vectors, and Reservoir Hosts in Kenya. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 47: 852-892, 1992

MEDRANO, F.J. *et al.* The role of serology in the diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type-1. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 59, p. 155-162, 1998.

MENDONÇA, M.G. *et al.* Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 189, n. 6, p. 1018-1023, 2004.

MENEZES EDB. Rodolpho Theophilo, um Apóstolo Leigo. In Rodolpho Theophilo, **Varíola e Vacinação no Ceará**. Oficinas Typographicas do Jornal doCeará, Fortaleza 1904. Edição Fac-Similar. Fundação Waldemar Alcântara, Fortaleza 1997, pp V-XV.

MENEZES R. **Dicionário Literário Brasileiro** 2' edição. Rio de Janeiro; Livros Técnicos e Científicos, 1978.

MEYERHOFF A. U.S. Food and Drug Administration Approval of AmBisome (Liposomal Amphotericin B) for Treatment of Visceral Leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**. 28:42–8, 1991.

MIGONE, L.E. Un cas de kala-azar à Asuncion (Paraguay). **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique**, [s.l.], v. 6, n. 2, p. 118-120, 1913.

MINODIER, P., NOËL, G., BLANC, P., UTERS, M., RETORNAZ, K., GARNIER, J.M. Management of cutaneous leishmaniasis in adults and children. **Med Trop (Mars)**., 65(5):487-95, 2005.

MISHRA J, SAXENA A, SINGH S. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. **Current Medicinal Chemistry**. 14: 1153-1169, 2007.

MONTENEGRO J, MATOS JO. Cordotomia por sarcoma da região glútea esquerda. **Revista da Associação Medica Paulista de Medicina**. 1:231-215, 1932.

MONTENEGRO J , FORATTINI OP, FARACO A. Pesquisa de espiroqueta no fígado humano. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**. 1947;7; 41-54

MONTENEGRO J . Acerca da inoculabilidade da blastomicose no Brasil. **Brasil-Medico**. 41: 808-812, 1927

MONTENEGRO J . [Instrument nurses.]. **Anais Paulista de Medicina e Cirurgia**. 64(6):452, 1952

MONTENEGRO J . Mesenterite retráctil. **Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo**. 2:383-386, 1927.

- MONTENEGRO J . Orientação no tratamento das apendicites agudas. **Revista Paulista de Medicina**. 35:203-206, 1949.
- MONTENEGRO J. Apendicite crônica. **Rev. Med. Cir. São Paulo**. 1942 março-abril;2: 41-46
- MONTENEGRO J. Broncografia. Sobre um método prático. **Anais Paulista de Medicina e Cirurgia**. 26:99-104, 1933.
- MONTENEGRO J. Colecistite crônica não calculosa. **Revista Paulista de Medicina**. 29:415-421, 1946.
- MONTENEGRO J. Dores abdominais. **Revista Paulista de Medicina**. 28:193-194, 1946.
- MONTENEGRO J. Gravidez e febre amarela; lesões histopatológicas do fígado de uma mulher e de seu feto. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. 1;76-84, 1941
- MONTENEGRO J. Neuroma de mucosa do apêndice. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**. 1942 dez; 2:362-368
- MONTENEGRO J. Tratamento da discinesia intestinal oriunda de intolerância alimentar. **An. Paulistas Cir.** 1946 set;52: 167-175
- MONTENEGRO J. Três casos de lesão traumática da uretra. **Rev Assoc Paulista de Med.** 2 :213-215, abril 1933.
- MONTENEGRO J. Tumor raqueano. **Rev. Neurol. Psiquiat.** São Paulo. 1937 out-dez; 3;190-195
- MONTENEGRO J. & FAJARDO J. A patogenia da epilepsia a luz dos estudos pneumoencefalográficos. **Bol. Soc. Med. Cir. São Paulo**. 1933 mar-abr;17:70-73
- MONTENEGRO J. & FAJARDO J. A patogenia da epilepsia a luz dos estudos pneumoencefalográficos. **Bol. Soc. Med. Cir. São Paulo**. 1933;17:70-73
- MONTENEGRO J. A célula de Councilman-Rocha Lima. **Brasil-Med**. 1938 julho 16; 52:652-654
- MONTENEGRO J. Cegueira produzida por cisticercose cerebral. **Rev. Paulista Med.** 1946;28:348-356
- MONTENEGRO J. Classification et definition de lesions histopathologique du foie dans la fièvre jaune. **An. D'anat-path.** 1939 março ; 16:347-452
- MONTENEGRO J. Conceitos sobre a patologia hepática. **Rev. Paulista Med** 1947 abril; 30:238-241
- MONTENEGRO J. Nodosidade juxta-articular de Lutz-Jeanselme. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**. 1941 dez; 1:7447-456

- MONTENEGRO J. Tumores gigante celulares da bainha tendinosa. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**. 1941 julho; 1;70-75
- MONTENEGRO J. Uniformização dos diagnósticos histopatológicos da febre amarela. **Brasil-Med**. 1938 jan 15;52:51-59
- MONTENEGRO, J. Anatomopatologia da leishmaniose cutânea. **Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia**. 1924;15: 5-11
- MONTENEGRO, J. Cutaneous reactions in leishmaniasis. **Archives of Dermatology and Syphilology**. 1926; 13(2):187-194
- MONTENEGRO, J. Leishmaniose em cães. **Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia**. 1923;14: 156-157.
- MORAES MAP; CORREIA FILHO D; SANTOS JB. Linfadenopatias na leishmaniose tegumentar americana: considerações sobre dois casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 26(3):181-185, 1993
- MOREIRA J. Existe na Bahia o Botao de Biskra? Estudo Clinico. **Gazeta Médica da Bahia**, [Salvador], 26: 254-258, 1895
- MOSIER, D.; SIEBURG, H. Macrophage-tropic HIV: critical for AIDS pathogenesis? **Immunology Today**, [s.l.], v. 15, p. 332-339, 1994.
- NAPIER, LE. **Kala-azar: A Handbook for Students and Practitioners**. London. Oxford University Press, p. 203, 1927.
- NAPIER, LE. **The Principles and Practice of Tropical Medicine**. New York. The Macmillan Company, p. 917, 1946.
- NATTAN-LARRIER, L. Identification de l'« Ulcera de Bauru » avec le bouton d'Orient. (Discussion). **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique**, [s.l.], v. 2, n. 5, p. 257, 1909.
- NAVIN, T.R. *et al.* Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 42, p. 43-50, 1990.
- NEVA, F.A. *et. al.* Observations on local heat treatment for cutaneous leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 33, p. 800-804, 1984.
- NEVA, F.A.; WYLER, D.; NASH, T. Cutaneous Leishmaniasis a Case with Persistent Organisms after Treatment in Presence of Normal Immune Response. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 28, p. 467-471, 1979.
- NEVES, F.C. A Seca na História do Ceará, In: SOUZA, S. **Uma nova História do Ceará**. 2. ed. Fortaleza: Edições Demócrito Rocha, 2002.
- NEWS and notes. **British Medical Journal**, Londres, 16 set. 1978.

- NIAMBA, P. *et al.* Cutaneous leishmania in HIV patient in Ouagadougou: clinical and therapeutic aspects. **Annales de Dermatologie et de Venereologie**, [s.l.], v. 133, n. 6-7, p. 537-542, jun./jul. 2006.
- NICOLLE C. Origine canine du kala-azar. **Arch. Inst. Pasteur d. Tunis**. 51-68, avril, 1908.
- NOGUEIRA-CASTANON M.C.; PEREIRA, C.A.; FURTADO, T. Unusual association of American cutaneous leishmaniasis and acquired immunodeficiency syndrome. **International Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 35, n. 4, p. 295-297, 1996.
- NUWAYRI-SALTI N, M.U. *et al.* Chronic cutaneous leishmaniasis: *Leishmania* parasites in blood. . **International Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 31, p. 562-564, 1992.
- OKANO, K. *et al.* A probable case of Leishmaniasis (Espundia) acquired in Japan. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health**, [s.l.], v. 8, n. 4, p. 546-551, dez. 1977.
- OKIE, S. Fighting HIV - Lessons from Brazil. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 354, p. 1977-1981, 2006.
- OLIVEIRA-LIMA, J.W. **Domestic transmission of cutaneous leishmaniasis in Brazil**. Boston: Universidade de Harvard, 1995. p. 94.
- OLIVIER, M. *et al.* The pathogenesis of *Leishmania*/HIV co-infection: cellular and immunological mechanisms. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, [s.l.], v. 97, 2003. Suplemento 1, p. 79-98.
- ORSINI, M. *et al.* Identification of *Leishmania chagasi* from skin in *Leishmania*/HIV co-infection: a case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 3, p. 259-262, maio/jun. 2002.
- OUELLETTE M, DRUMMELSMITH J, PAPADOPOULOU B. Leishmaniasis: drugs in the clinic, resistance and new developments. **Drug Resistance Updates**. 7: 257-266, 2004.
- PAMPIGLIONE SPE, MANSON-BAHR PEC, GIUNGI F, GIUNTI G, PARENTI A AND TROTTI GC. Studies in Mediterranean leishmaniasis. 2. Asymptomatic cases of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. 68:447-453, 1974.
- PANTALEO, G. *et al.* HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. **Nature**, [s.l.], v. 362, p. 355-358, 1993.
- PATZ, J.A. *et al.* Effects of environmental change on emerging parasitic diseases. **International Journal for Parasitology**. [s.l.], v. 30, n. 12-13, p. 1395-1405, nov. 2000.
- PDR. Ambisome®. **Physician's Desk Reference**. PDR® 62 Edition 2008. Montevale, NJ, Thompson Healthcare Incorporated, p. 591-596, 2007.

- PEARSON RD. Development status of miltefosine as first oral drug in visceral and cutaneous leishmaniasis. **Current Infectious Disease Reports**. 5(1):41-42, 2003.
- PEARSON, R.D. ROMITO R, SYMES PH, HARCUS JL. Interaction of *Leishmania donovani* Promastigotes with Human Monocyte-Derived Macrophages: Parasite Entry, Intracellular Survival, and Multiplication. **Infection and Immunity**, [s.l.], v. 32, n. 3, p. 1249-1253, 1981.
- PEARSON, RD.; SOUSA, AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 22, p. 1-13, 1996.
- PEDROSO AM. Leishmaniose local do cão / Local leishmaniasis of dog. **Annais Paulistas de Medicina e Cirurgia**. 1913; 1(2): 33-39. Artigo em português e inglês.
- PEDROSO AM; SILVA PD. Botão do Oriente (Leishmaniose Ulcerosa). Cultura da *Leishmania tropica* (*Leishmania wrightii*). **Arch Soc Méd & Cir. São Paulo**. 1:305-314, 1911
- PEDROSO AM. Infecção do cão pela *leishmania tropica*. **Rev Med São Paulo**. 1923;7: 42-45
- PENNA, H. A. Leishmaniose Visceral no Brasil. **Brasil Médico**, [s.l.], v. 48, p. 949-950, 1934.
- PEREIRA JH, LIMA FAS. **Estradas de Ferro no Ceará**. Fortaleza, Ceará, Expressão Gráfica e Editora Ltda, 2009.
- PÉREZ, C.; SOLÍAS, Y.; RODRÍGUEZ, G. Diffuse cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS. **Biomedica**, [s.l.], v. 26, n. 4, p. 485-489, dez. 2006.
- PERSAUD, D. *et. al.* Latency in human immunodeficiency virus type 1 infection: no easy answers. **Journal of Virology**, Washington, v. 77, n. 3, p. 1659-1665, fev. 2003.
- PESSOA S B. Dados sobre a epidemiologia da Leishmaniose tegumentar em São Paulo. **O Hospital**. 19:389-409, 1941.
- PESSOA, S.B.; BARRETTO, M.P. Leishmaniose Tegumentar Americana. **Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação**, Rio de Janeiro, p. 1-527, 1944.
- PESTANA BR, PESSOA SB, CORRÊA A. Notas sobre a leishmaniose no município de Marília, São Paulo (Alta Paulista). **Folha Medica**. 20: 97-98, 1939.
- PETERS W, KILLICK-KENDRICK R (eds): **The Leishmaniases in Biology and Medicine**. London, Academic Press, 1987.
- PFALLER MA, MARR JJ. Antileishmanial effect of allopurinol. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 5: 496-572, 1974.
- PHAROAH, P.D.P. *et. al.* Two cases of cutaneous leishmaniasis in malawi. **Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 87, p. 668-670, 1993.
- PINHEIRO, F.J. Ceará: seca e migração. In: SILVA, S.V. **A Igreja e a Questão Agrária no Nordeste: subsídios históricos**. São Paulo: Edições Paulinas, 1986. p. 31-49.

- PINTADO, V. *et al.* Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and Non-HIV-Infected Patients: a comparative study. **Medicine**, [s.l.], v. 80, n. 1, p. 54-73, 2001.
- PITANGUY, I.; RIBIERO, A. Leishmaniasis: Surgical treatment of its sequelae. **Plastic and Reconstructive Surgery**, [s.l.], v. 30, p. 565-572, 1965.
- POSADA-VERGARA, M.P. Tegumentary leishmaniasis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in 2 patients with AIDS. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 192, n. 10, p. 1819-1822, 2005.
- POSTIGO, C. *et al.* Cutaneous lesions in patients with visceral Leishmaniasis and HIV infection. **Journal of Infection**, [s.l.], v. 35, p. 265–268, 1997.
- PRATA A. In memoriam Philip Davis Marsden. **Revista Sociedade Brasileira de Bras Med Trop**, 30(6):537-40. 1997.
- PRATA A.; DOMINGUES, A. Leishmanioside dérmico. **O Hospital**, [s.l.], v. 50, n. 4, p. 93-112, 1956.
- PROFFITT RT, SATORIUS A, CHIANG SM, SULLIVAN L, ADLER-MOORE JP. Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rodents. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 28 (Suppl B): 49-61, 1991.
- PUCADYIL TJ, CHATTOPADHYAY A. Cholesterol: a potential therapeutic target in Leishmania infection? **TRENDS in Parasitology**. 23(2): 49-53, 2006.
- PUIG, L.; PRADINAUD, R. *Leishmania* and HIV co-infection: dermatological manifestations. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, [s.l.], v. 97, n. 1, 2003. Suplemento, p. 107-114.
- QUEIROZ RG, ALENCAR IAB, VASCONCELOS AW, PESSOA FAC, SOUSA RN, DAVID JR. Cutaneous leishmaniasis in Ceará state in Northeastern Brazil: incrimination of *Lutzomyia whitmani* (Diptera: Psychodidae) as a vector of *Leishmania braziliensis* in Baturité municipality. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 50(6): 693- 698, 1994.
- RABELLO, E. Contribuição ao estudo da leishmaniose tegumentar no Brasil. I- Origens, histórico e sinonímia. **Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 3-31, 1925.
- RATH S, TRIVELIN LA., IMBRUNITO TR., TOMAZELA DM., JESÚS MN e MARZAL PC. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**. 26(4):550-555, 2003.
- REES P, KEATING M, KAGER P, HOCKMEYER W. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Lancet**. 2: 226-229, 1980.
- REINER, S.L.; LOCKSLEY, R.M. The regulation of immunity to *Leishmania major*. **Annual Review of Immunology**, [s.l.], v. 13, p. 151-177, 1995.

- RIBEIRO-DE-JESUS, A., R. P. ALMEIDA, H. LESSA, O. BACELLAR, AND E. M. CARVALHO. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 31:143–148, 1998.
- RIDLEY DS, DE MAGALHAES AV, MARSDEN PD. Histological analysis and the pathogenesis of mucocutaneous leishmaniasis. **Journal of Pathology.** 159:293-299,1989.
- RIOUX JA, LANOTTE G, SERRES E, PRATLONG F, BASTIEN P, PERIERES J. Taxonomy of Leishmania. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. **Ann Parasitol Hum Comp.** 65(3):111-25, 1990.
- RODRIGUES DA SILVA J. **Leishmaniose Visceral (calazar)**.Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1967.
- ROGERS, L. Report of an investigation of the epidemic of malarial fever in Assam, or kala-azar. **Indian Medical Gazette.** 32: 401-408, 1897.
- ROGERS, L. Tartar emetic in kala-azar. **British Medical Journal**, Londres, v. 2, p. 197, 1915.
- ROMERO, G.A.S. *et. al.* Sensitivity of lymph node aspiration in localized cutaneous leishmaniasis due to Leishmania (Viannia) braziliensis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 94, n. 4, p. 509-511, 1999.
- ROMEU, J. *et. al.* Visceral leishmaniasis involving lung and a cutaneous Kaposi's sarcoma lesion. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, [s.l.], v. 5, p. 1272, 1991.
- ROSAL T, FERNANDO BAQUERO ARTIGAO FB, MIGUEL MJG, RAUL DE LUCAS R, CASTILLO F. Successful Treatment of Childhood Cutaneous Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B: Report of Two Cases. **Journal of Tropical Pediatrics.** August 5, 2009
- ROSATELLI, J.B. *et. al.* Generalized Cutaneous Leishmaniasis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology**, [s.l.], v. 10, p. 229-232, 1998.
- ROSS R. **Report of an investigation on the nature of kala-azar**, Calcutta, 1899.
- ROSS, R. Further notes on Leishman's bodies. **British Medical Journal.** 2: 1401, Nov.28, 1903b.
- ROSS, R. Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan. **British Medical Journal**, Londres, v. 2, p. 1261-1262, Nov 14, 1903a.
- ROSSEL, R.A. *et. al.* Is Leishmaniasis ever cured? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Londres, v. 86, p. 251 253, 1992.

ROTUREAU B, JOUBERT M, CLYTI E, DJOSSOU F, CARME B. Leishmaniasis among Gold Miners, French Guiana. **Emerging Infectious Diseases**, [Atlanta], v. 12, n. 7, p. 1169-1170, 2006b.

ROTUREAU B. Ecology of the leishmania species in the Guianan ecoregion complex. **Am J Trop Med Hyg.** 74(1):81-96, 2006a.

ROTUREAU B. Are New World leishmaniasis becoming anthroponoses? **Medical Hypotheses**, [s.l.], v. 67, n. 5, p. 1235-1241, 2006

RUBIO, F.A. *et. al.* Leishmaniasis presenting as a psoriasiform eruption in AIDS. **British Journal of Dermatology**, [s.l.], 1997; v. 136, p. 792-806, 1997.

SACKS DL.; HIENY, S.; SHER, A. Identification of cell surface carbohydrate and antigenic changes between noninfective and infective developmental stages of *Leishmania major* promastigotes. **Journal of Immunology**, [s.l.], v. 135, p. 564-569, 1985.

SALDANHA ACR. Estudo comparativo entre o estibogluconato de sódio BP88® (Shandong Xinhua - China) e o antimoniato de meglumina (Rhodia - Brasil) no tratamento da forma cutânea de leishmaniose tegumentar americana, na área endêmica de Corte de Pedra, Bahia, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 31(2):239-241, 1998.

SALES, J.B. Geografia médica do Ceará: distribuição geográfica da leishmaniose. **Revista Brasileira de Medicina**, [s.l.], v. 9, n. 7, p. 496-498, 1952.

SALOMON, O.D. *et. al.* Study of a cutaneous leishmaniasis outbreak in General Vedia, province of Chaco, 1996. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 43, n. 2, p.99-104, 2001.

SAMPAIO, R.N *et. al.* A laboratory infection with *Leishmania braziliensis braziliensis*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene.** 77(2): 274, 1983.

SAMPAIO SAP, CASTRO RM, DILLON NL, MARTINS JEC. Treatment of cutaneous leishmaniasis with amphotericin B. A report of 70 cases. **International Journal of Dermatology.** 10:179-181,1991.

SAMPAIO RN, MARSDEN PD. Treatment of the mucosal form of leishmaniasis without response to glucantime with liposomal amphotericin B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 30: 125-128, 1997a.

SAMPAIO RN, MARSDEN PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.** 91(1):77, 1997b.

SANCHEZ JJ; DINIEGA BM; SMALL JW; MILLER RN; ANDUJAR JM; WEINA PJ; LAWYER PG; BALLOU WR; LOVELAC JK. Epidemiologic investigation of an outbreak of cutaneous leishmaniasis in a defined geographic focus of transmission **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 47, p. 47-54, 1992.

- SANTANA, E.W.P. **The role of small mammals as reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis in the ‘Serra de Baturité’, an endemic zone in Ceará State, Brazil.** Doctoral Thesis. University of Bristol, Faculty of Science, School of Biological Sciences. Bristol, United Kingdom, 1999.
- SANTOS, G.R.; MOTHÉ, C.G. Prospecção e perspectivas da borracha natural, *Hevea brasiliensis*. **Revista Analytica**, [São Paulo], v. 26, p. 32-40, dez. 2006/jan. 2007.
- SARAVIA, N.G. *et. al.* Recurrent lesion in human *Leishmania braziliensis* infection-reactivation or reinfection?. **Lancet**, Londres, v. 18, p. 398-402, ago. 1990.
- SCHILIRO G, RUSSO A, MUSUMECI S AND SCIOTTO A. Visceral leishmaniasis following a skin lesion in a six-year-old Sicilian girl. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. 72(6); 56-57, 1978.
- SCHRIEFER, A. *et. al.* Multiclonal *Leishmania braziliensis* population structure and its clinical implication in a region of endemicity for American tegumentary leishmaniasis. **Infection and Immunity**, Washington, v. 72, p. 508-514, 2004.
- SCHUBACH, A. *et. al.* Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 58, n. 6, p. 824-827, 1998.
- SCOTT, HHA. **History of tropical medicine**. London, Edward Arnold & Co., 2: 27-28, 1939.
- SEN GUPTA, P.C. History of kala-azar in India. **Indian Medical Gazette**, [s.l.], p. 281-286, maio 1947.
- SHAMPO, M.A.; KYLE, R.A. Ernst Ruska – inventor of the electron microscope. **Mayo Clinic Proceedings**. 72(2):148, 1997.
- SHEPPARD, J. Sir Leonard Rogers, FRS (1868-1962) and his papers. **Medical History**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 214-215, 1983.
- SMITH, P.A.J. Long incubation period in leishmaniasis. **British Medical Journal**, Londres, v. 2, p. 1143, 1955.
- SOTO-MANCIPE J, GROGL M, BERMAN JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. **Clinical Infectious Diseases**. 16: 417-425, 1993.
- SOTO J, TOLEDO J, GUTIERREZ P, NICHOLLS RS, PADILLA J, ENGEL J, FISCHER C, VOSS A, BERMAN J. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. **Clinical Infectious Diseases**. 33: E57-E61, 2001.
- SOTO J, ARANA BA, TOLEDO J, RIZZO N, VEGA JC, DIAZ A, ET AL. Miltefosine for New World cutaneous *leishmaniasis*. **Clinical Infectious Diseases**. 38:1266-72, 2004.

- SOTO J, BERMAN J. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis with miltefosine. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.** 100S: S34—S40, 2006.
- SOTO J, TOLEDO J, VALDA L, BALDERRAMA M, REA I, PARRA R, ARDILES J, SOTO P, GOMEZ A, MOLLEDA F, FUENTELES AZ C, ANDERS G, SINDERMANN H, ENGEL J, BERMAN J. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. **Clinical Infectious Diseases.** 44:350–356, 2007.
- SOTO J, REA J, BALDERRAMA M, TOLEDO J, SOTO , VALDA L, BERMAN JD. Short Report: Efficacy of Miltefosine for Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.** 78(2): 210–211, 2008.
- SOUSA, AQ; QUEIROZ, TRBS; POMPEU, MML; VASCONCELOS, AW; VASCONCELOS, IAB; GOMES, TNA; BADARÓ, R. Leishmaniose cutânea difusa por *Leishmania (Viannia) braziliensis* mimetizando sarcoma de Kaposi em um paciente com AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 26(Suppl,1) 229, 1993.
- SOUSA AQ, PARISE ME, POMPEU MM, et al. Bubonic leishmaniasis: A common manifestation of *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in Ceara, Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.** 53:380-385, 1995.
- SOUSA AQ, POMPEU MML, SOLON FRN, FRUTUOSO MS, TEIXEIRA MJ, SILVA TMJ. Disseminated cutaneous leishmaniasis. A patient with 749 lesions. **Brazilian Journal of Infectious Diseases.** 10(3):230, 2006
- SOUSA AQ, VASCONCELOS AW, VASCONCELOS IAB, LIMA FILHO, J H C; QUEIROZ TRBS, ALENCAR JE. *Leishmania Braziliensis braziliensis* Infection presenting initially as fever lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** 82 (Supl.1):82, 1987.
- SOUSA AQ, VASCONCELOS AW, VASCONCELOS IBA, COELHO ICB, QUEIROZ TRBS, COELHO FILHO JM, LIMA JW, ALENCAR JE. Systemic manifestations in early phase of *Leishmania braziliensis braziliensis* (L.b.b.) infection in Ceará State, Northeastern Brazil, Abstract WeS-4-3. In: KAGER & POLDERMAN (Editors). **XIIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Abstract**, Excerpta Medica, International Congress Series 810, Amsterdam, Abstract WeS-4-3, 1988.
- SOUSA, A.Q., FAÇANHA, M.C., POMPEU, M.M.L., VASCONCELOS, I.A.B., BORGES FILHO, G.M., MOMEN, H., VASCONCELOS, A.W. Visceral Leishmaniasis in Ceará caused by *Leishmania braziliensis braziliensis*. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.** 84 (Suppl.2): 35, 1989.
- SOUSA AQ, POMPEU MML, GOMES TNA, COELHO FILHO JM, OLIVEIRA EG, OLIVEIRA FF, VASCONCELOS IAB, PARISE M, MAGUIRE J H, VASCONCELOS AW, DAVID J R. Bubonic leishmaniasis. A new form of *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection

in Ceará State Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 45 (Suppl.3): 96-97, 1991

SOUSA AQ, POMPEU MML, PARISE M, COELHO FILHO JM, OLIVEIRA EG, LIMA FILHO, J H C, COELHO ICB, VASCONCELOS AW, BRAGA DNM, DAVID JR, MAGUIRE J H . Bubonic leishmaniose due to *Leishmania (Viannia) brasiliensis* in Ceará, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 1(Supl 1): 237, 1993.

SOUSA AQ; PEARSON RD. Drought, Smallpox, and Emergence of *Leishmania brasiliensis* in Northeastern Brazil. **Emerging Infectious Diseases**. 15(6):916-921, 2009

SOUSA, A.Q.; PEARSON RD. External manifestations of systemic infections. In: Mendel G. L.(editor-in-chief). **Manifestations of protozoal and helminthic diseases in Latin America. Atlas of Infectious Diseases**, v. 8, cap. 12, p 12.4-12.25, 1997.

SOUSA, A.Q; MENESES DB. José Borges Sales (1911-2006). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 11(1):182, 2007.

SOUZA, IS; NAIFF, RD; GUIMARAES, TC; NAIFF, MF; CUPOLILLO, E; RODRIGUES, WA; SCHETTINI, APM. American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) guyanensis* as an initial clinical presentation of human immunodeficiency virus infection. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. 10:214-217, 1998.

SPLENDORE, A. Leishmaniosi con localizzazione nelle cavità mucosa: nuova forma clinica. **Bulletin de la Société de Pathologie Exotique**. 5: 389-411, 1912.

SREBEL, K.; BOUR, S. Molecular interactions of HIV with human factors. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, [s.l.], v. 13, p. 13-24, 1999.

STONE A.J. Spirals, ropes, and feathers: The iconography of rubber balls in Mesoamerican art. **Ancient Mesoamerica**, Cambridge, v. 13, p. 21-39, 2002.

STORM G, WOODLE MC. Long circulating liposome therapeutics: From concept to clinical reality. In: M. C. Woodle MC, Storm G (ed.), **Long circulating liposomes: Old drugs, new therapeutics**. New York, Springer-Verlag, p. 3-16, 1998.

STUDART G. **Datas e Fatos para a História do Ceará**, Tomo I e II. Fortaleza, Typographia Studart, 1896.

STUDART, G. **Climatologia, epidemias e endemias do Ceará**. Fortaleza: Typographia Minerva, 1909.

SUNDAR S, SINHA PR, AGRAWAL NK, SRIVASTAVA R, RAINEY PM, BERMAN JD, MURRAY HW, SINGH VP. A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 59(1): 139-143, 1998.

SUNDAR S, ROSENKAIMER F, MAKHARIA MK GOYAL AK, MANDAL AK, VOSS A, HILGARD P AND MURRAY HW. Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. **Lancet**. 352:1821-23, 1998a.

SUNDAR S, MAKHARIA A, MORE DK: Short-course oral miltefosine for treatment of visceral leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**. 31:1110-1113, 2000.

SUNDAR S, AGRAWAL G, RAI M, MAKHARIA MK, MURRAY HW. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin B: randomised trial. **British Medical Journal**. 323: 419-422, 2001.

SUNDAR, S. RAI, M. Advances in the treatment of leishmaniasis. **Current Opinion in Infectious Diseases**. 15(6):593-598, 2002.

SUNDAR S, JHA TK, THAKUR CP, ENGEL J, SINDERMANN H, FISCHER C, JUNGE K, BRYCESON A, BERMAN J. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. **New England Journal of Medicine**. 347(22): 1739-46, 2002a.

SUNDAR S, JHA TK, THAKUR CP, MISHRA M, SINGH VP, BUFFELS R. Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. **Clinical Infectious Diseases**. 37: 800-804, 2003.

SUNDAR S, CHATTERJEE M. Visceral leishmaniasis - current therapeutic modalities. **Indian Journal of Medical Research**. 123: 345-352, 2006.

SUNDAR S, JHA TK, THAKUR CP, SINHA PK, BHATTACHARYA SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. **New England Journal of Medicine**. 21;356(25):2571-2581, 2007.

TEIXEIRA R. Experiencias **Vidas com a Leishmaniose Visceral – 1954 – 1980, Aspectos Epidemiológicos, Sorológicos e Evolutivos**. Tese. Salvador, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, 1980.

THEOPHILO, R. **Varida e Vacinação no Ceará**. Fortaleza: Oficinas typographicas do Jornal do Ceará, 1904.

TRAVI, B.L.; OSORIO, Y.; SARAIVA, N.G. The inflammatory response promotes cutaneous metastasis in hamsters infected with *Leishmania (Viannia) panamensis*. **International Journal for Parasitology**, [s.l.], v. 82, p. 4547, 1996.

TREMBLAY, M; OLIVIER, M.; BERNIER, R. Leishmania and the pathogenesis of HIV infection. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 12, p. 257-261, 1996.

TURETZ ML, MACHADO PR, KO AI, ALVES F, BITTENCOURT A, ALMEIDA RP, MOBASHERY N, JOHNSON WD JR, CARVALHO EM. Disseminated Leishmaniasis: A

New and Emerging Form of Leishmaniasis Observed in Northeastern Brazil. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 186, p. 1829-1834, 2002.

VAN BLITTERSWIJK WJ, VERHEIJ M. Anticancer alkylphospholipids: mechanisms of action, cellular sensitivity and resistance, and clinical prospects. **Current Pharmaceutical Design**. 14(21):2061-74, 2008.

VAN DER LUIT AH, VINK SR, KLARENBECK JB, PERRISSOUD D, SOLARY E, VERHEIJ M, VAN BLITTERSWIJK WJ. A new class of anticancer alkylphospholipids uses lipid rafts as membrane gateways to induce apoptosis in lymphoma cells. **Molecular Cancer Therapeutics**. 6(8):2337-45, 2007.

VAN DER MEIDE WF, SABAJO LO, JENSEMA AJ, PEEKEL I, FABER WR, SCHALLIG HD, FAT RF. Evaluation of treatment with pentamidine for cutaneous leishmaniasis in Suriname. **International Journal of Dermatology**. 48(1):52-8, 2009.

VASCONCELOS IA, VASCONCELOS AW, MOMEN H, GRIMALDI G JR, ALENCAR JE. Epidemiological studies on American leishmaniasis in Ceará State, Brazil. Molecular characterization of the *Leishmania* isolates. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**. 82(6):547-54, 1988.

VASCONCELOS IAB A, SOUSA AQ, VASCONCELOS AW, DIOGENES MJ, MOMEN H, GRIMALDI JUNIOR G, MENEZES DB, SLEIGH AC. [Cutaneous parasitism by *Leishmania Leishmania chagasi* during South American visceral leishmaniasis]. **Bull Soc Pathol Exot**. 86(2):101-5, 1993

VASCONCELOS IAB, VASCONCELOS AW, N. M. FE FILHO NM, QUEIROZ RG, SANTANA EW, BOZZA M, SALLENAVE SM, VALIM C, DAVID JR, LOPES UG. The Identity of *Leishmania* Isolated from Sand Flies and Vertebrate Hosts in a Major Focus of Cutaneous Leishmaniasis in Baturite, Northeastern Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 50: 158-164, 1994.

VENAZZI, E.A.S. et. al. Detection of *Leishmania (Viannia)* DNA in blood from patients with American cutaneous leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, [s.l.], v. 115, p. 399-402, 2007.

VERGEL, C. et. al. Evidence for *Leishmania (Viannia)* parasites in the skin and blood of patients before and after treatment. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 194, p. 503-511, ago. 2006.

VIANNA G. Sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar. **Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia**. 2:167-169, 1914.

VIANNA G. tratamento da leishmaniose tegumentar por injeções intravenosas de tártaro emético. In. **Anais do VII Congr. Bras. Med. Cirurg**. 4(3):426-428, 22-26 abril de 1912.

VIANNA, G. Sobre uma nova espécie de leishmania. **Brasil Médico**, [s.l.], v. 25, n. 41, p. 411-412, 1911.

- VIEIRA, M.G. *et. al.* B-cell infiltration and frequency of cytokine producing cells differ between localized and disseminated human cutaneous leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, p. 979-983, 2002.
- VILELLA, F. Dados estatísticos sobre a leishmaniose das mucosas em Araçatuba, São Paulo. **A Folha Médica**, Rio de Janeiro, v. 20, p. 243-244, 1939.
- VILELLA, F.; PESTANA, B.R.; PESSOA, S.B. Presença da *Leishmania brasiliensis* na mucosa nasal sem lesão aparente, em casos recentes de leishmaniose cutânea. **O Hospital**, [s.l.], v. 16, p. 953-960, 1939.
- VINK S, VAN BLITTERSWIJK W, SCHELLENS J, VERHEIJV JM. Rationale and clinical application of alkylphospholipid analogues in combination with radiotherapy. **Cancer Treatment Reviews**. 33(2):191-202, 2007.
- WAGENER EH. A skin reaction to extracts of *Leishmania tropica* and to *Leishmania infantum*. **University of California Publications in Zoology**. 20:477, 1923.
- WALTON, B.C. American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. **The leishmaniasis in biology and medicine**. Orlando: Academic Press, v. 2, p. 643, 1987.
- WALTON, B.C.; CHINEL, L.V.; EGUIA, O.E. Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 22, p. 696-698, 1973.
- WALTON, B.C.; VALVERDE, L. Evidence for trauma as a precipitating factor of American leishmaniasis after occult infection [abstract F6 (13)]. In: **International Congress of Parasitology in Munich**, 3., 1974, Vienna. **Proceedings...** Vienna: Facta Publication, 1974. v. 3, p. 1571-1572.
- WEI, X. *et. al.* Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. **Nature**, Londres, v. 373, p. 117-122, 1995.
- WEIGLE KA; SARAVIA NG; DEDAVALOS M; MORENO LH; D'ALESSANDRO A. *Leishmania braziliensis* from the Pacific Coast region of Colombia: foci of transmission, clinical spectrum and isoenzyme phenotypes. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 35, p. 722-731, 1986.
- WEIGLE, K. SARAIVA, N.G. Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in new world cutaneous leishmaniasis. **Clinics in Dermatology**, [Amsterdam], v. 14, p. 433-50, 1996.
- WEINSTEIN, B. **The Amazon Rubber Boom 1850-1920**. Stanford: Stanford University Press, 1983.

- WENYON CM. **Protozoology - A Manual for Medical Men, Veterinarians and Zoologists.** New York, William Wood and Company, 2 vols, 1563 pp, 1926.
- WHITE, S.W.; HENDRICKS, L.D. American cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 21, p. 86-88, 1982.
- WINSHIP KA. Toxicity of antimony and its compounds. **Adv Drug React Acute Poison Rev.** 2: 67-90, 1987.
- WOLDAY, D. *et al.* Role of *Leishmania donovani* and Its Lipophosphoglycan in CD41 T-cell Activation-Induced Human Immunodeficiency Virus Replication. **Infection and Immunity**, Washington, v. 67, n. 10, p. 5258-5264, 1999.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Control of the leishmaniases: report of a WHO expert committee. Technical Report Series 793.** Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Smallpox destruction of variola virus stocks.** Fifty-Eighth World Health Assembly, 14 April 2005. Disponível em: <[http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58/A58\\_10-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/A58_10-en.pdf)>. Acesso em: 25 out. 2009.
- WORTMANN GW, ARONSON NE., MILLER RS, BLAZES D. AND OSTER CN. Cutaneous Leishmaniasis following Local Trauma: A Clinical Pearl. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 31, p. 199-201, 2000.
- WRIGHT JH. Protozoa in a case of tropical ulcer (Delphi sore). **Journal of Medical Research.** 10:472-82, 1903.
- WRIGHT, J.H. Protozoa in a case of tropical ulcer (Aleppo boil). **Journal of Cutaneous Diseases**, [s.l.], v. 2, p. 1-9, 1904.
- YARDLEY V, CROFT SL, DONKER S, DUJARDIN JC, SIDDHARTHA K, MIRANDA C, LLANOS-CUENTAS A, CHAPPUIS F. The sensitivity of clinical isolates of *Leishmania* from Peru and Nepal to miltefosine. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.** 73:272-275, 2005.
- ZAJTCHUK JT, CASLER JD, NETTO EM, et al: Mucosal leishmaniasis in Brazil. **Laryngoscope.** 1989; 99:925-939
- ZIJLSTRA, E.E. et. al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. **Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 87-98, fev. 2003.
- ZINK AR, SPIGELMAN M, SCHRAUT B, GREENBLATT CL, NERLICH AG, DONOGHUE HD. Leishmaniasis in ancient Egypt and Upper nubia. **Emerging Infectious Diseases.** 12(10): 1616-1617, 2006.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)