

LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Marcos Antônio de Souza¹⁶
 Renan Flávio de França Nunes¹
 Társila da Costa Viana¹
 Maria Jocileide de Medeiros Marinho¹⁷
 Paula Vivianne Souza de Queiroz Moreira³
 Wogelsanger Oliveira Pereira¹⁸

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV), ou calazar, é uma doença crônica grave causada por espécies de parasitos pertencentes ao gênero *Leishmania*, cuja letalidade no homem pode alcançar 10% quando não se institui o tratamento adequado. Dada a relevância da LV, objetiva-se construir uma revisão de literatura com ênfase em seu diagnóstico e tratamento, abordando suas características clínico-patológicas. A pesquisa bibliográfica foi construída com base na análise de artigos oriundos das bases eletrônicas SciELO (Scientific Library Eletronic) e PUBMED, além de livros-texto da área. Nos casos humanos, o diagnóstico é rotineiramente realizado com base em parâmetros clínicos e epidemiológicos, associados aos métodos parasitológicos, sorológicos e imunológicos. De um modo geral, os principais órgãos acometidos pela LV são: baço, fígado, tecido hemocitopoético, pulmões e rins. Quanto ao tratamento, os medicamentos à base de antimônio são, no Brasil, utilizados como primeira escolha na terapêutica da leishmaniose visceral. Diante do exposto, há, ainda, uma imensa lacuna no conhecimento sobre a LV. Muitos desafios necessitam ser superados no combate a essa patologia, mas a ênfase deve ser dada em desenvolvimento científico, tecnológico e em inovação em saúde.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Diagnóstico. Tratamento.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) atinge cerca de 65 países, com incidência estimada de 500 mil novos casos e 59 mil óbitos anuais no mundo. No Brasil, é causada pelo protozoário *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* e transmitida por flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, sendo o cão considerado a principal fonte de infecção no meio urbano.¹

Embora o diagnóstico confirmatório só possa ser firmado através da presença

¹⁶ Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN. Mossoró – RN, Brasil.

² Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal pela Universidade Federal Rural do Semi-Árido - UFERSA. Professora substituta do Departamento de Ciência Animais da UFERSA.

³ Professor Adjunto do Departamento de Ciências Biomédicas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte e pesquisador do Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular – BioMol – pela mesma instituição. End.: Rua Atirador Miguel da Silva Neto, s/n, Bairro Aeroporto, CEP: 59.607-360. Tel.: (84) 3315-2248.

do parasito no tecido infectado, a suspeita diagnóstica da LV deve ser baseada em dados epidemiológicos e nos achados clínicos e laboratoriais.²

Por várias décadas, o tratamento padrão da LV em humanos tem sido puramente medicamentoso, sendo, atualmente, utilizadas duas drogas: antimoniato de meglumina e estibogluconato de sódio, produtos quimicamente similares, com o mesmo grau de toxicidade e usados em esquemas prolongados. A dose do medicamento e o tempo de tratamento dependem da forma clínica da doença e, em alguns casos, os pacientes só evoluem para cura após a tentativa de vários esquemas terapêuticos.^{3,4,5,6}

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho compreende realizar uma revisão de literatura acerca da LV no tocante aos métodos de diagnóstico e tratamento da patologia. Serão abordados os aspectos clínicos, as alterações fisiológicas e histopatológicas da LV, que são indispensáveis na construção da hipótese diagnóstica e na conduta exercida no tratamento dessa doença.

METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida e fundamentada a partir da análise de artigos científicos obtidos nas bases de dados PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e livros-texto da área.

Buscou-se construir uma revisão de literatura acerca das principais características clínico-patológicas da LV, tendo como princípio e direcionamento a apresentação da patologia com ênfase em seu diagnóstico e tratamento.

Vale ressaltar que se optou por trabalhar com artigos científicos publicados em periódicos da saúde pública, já que essa modalidade é a mais facilmente acessada, além de valorizada no conjunto da produção bibliográfica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A LV é uma enfermidade infecciosa generalizada, crônica, caracterizada clinicamente pela manifestação de febre irregular, esplenomegalia e anemia, podendo ser fatal para o homem⁷, cuja letalidade pode alcançar 10% quando não se institui o tratamento adequado.^{3,8}

É causada por espécies do gênero *Leishmania*, pertencentes ao complexo *donovani*. São reconhecidas atualmente três espécies como agentes etiológicos da doença: *Leishmania (Leishmania) donovani*, *Leishmania (Leishmania) infantum*, e *Leishmania (Leishmania) chagasi*. A *L. donovani* é responsável pela infecção em humanos, enquanto que a *L. infantum* e a *L. chagasi* causam a LV tanto em humanos quanto em cães. O gênero *Leishmania* compreende protozoários parasitas com um ciclo de vida digenético (heteroxênico), vivendo alternadamente em hospedeiros vertebrados e insetos vetores, esses últimos sendo responsáveis pela transmissão dos parasitas de um mamífero a outro ^{8,9}

Diagnóstico da Leishmaniose Visceral

Nos casos humanos, o diagnóstico é rotineiramente realizado com base em parâmetros clínicos e epidemiológicos⁴, porém, um dos principais problemas quanto a esse diagnóstico inicial é a semelhança do quadro clínico da leishmaniose visceral com algumas doenças linfoproliferativas e com a esquistossomose mansônica associada à bacteriose septicêmica prolongada¹⁰. Por esse motivo, devem-se utilizar os métodos clínicos associados aos métodos parasitológico, sorológico e imunológico, descritos a seguir, para a construção diagnóstica da LV. Assim, o encontro do parasito constitui o requisito básico para o diagnóstico da doença.

- a) Método Clínico: O diagnóstico clínico é complexo, pois a doença no homem pode apresentar sinais e sintomas que são comuns a outras patologias presentes nas áreas onde incide a LV ⁴. Esse diagnóstico pode ser feito com base em várias indicações, como: febre baixa recorrente, envolvimento linfático, anemia, leucopenia, hepatoesplenomegalia e caquexia, combinados com a história de residência em uma área endêmica ¹¹.
- b) Método Parasitológico: A visualização do parasito pode ser feita em material de biópsia ou punção aspirativa do baço, fígado, medula óssea ou linfonodos, sendo preferência da maioria dos autores a punção esternal (em adultos) ou a punção da crista ilíaca (em crianças). As leishmânias podem ser encontradas no interior de células fagocitárias fixas ou livres, sendo reconhecidas por sua morfologia de amastigotas. A punção hepática

oferece resultados questionáveis, em virtude da menor expressão do parasitismo hepático, enquanto o puncionamento do baço oferece riscos de ruptura. A pesquisa de parasitos no sangue periférico pode ser utilizada, sobretudo, em pacientes infectados com HIV ^{3,5,11,12}.

c) Métodos Sorológico e Imunológico: A LV é caracterizada por uma hipergamaglobulinemia e grande produção de anticorpos, o que facilita o diagnóstico através de testes sorológicos, evitando os invasivos testes parasitológicos. Os procedimentos mais usados são: Método ELISA – uma metodologia moderna que permite a realização de grande número de exames em curto espaço de tempo, sendo o mais utilizado para imunodiagnóstico de LV. Esse teste é sensível, permitindo a detecção de baixos títulos de anticorpos, mas é pouco preciso na detecção de casos subclínicos ou assintomáticos. Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) – apresenta baixa especificidade. Reação de Fixação do Complemento (RFC) – usa como antígeno um extrato acetônico de bacilos da tuberculose, de BCG ou de *Mycobacterium butyricum*. Apesar de apresentar sensibilidade considerável, observam-se reações cruzadas em títulos baixos com outras doenças como a Doença de Chagas. Outro teste utilizado é o Teste Rápido Imunocromatográfico, que é feito com base em imunocromatografia de papel, onde se utiliza o antígeno recombinante (rK39), fixado no papel. Este antígeno reconhece os anticorpos específicos antileishmania, do complexo donovani. Trata-se de um método sensível, específico e de rápida execução (5-10 minutos) que pode ser usado nas condições de campo, porém, ainda se encontra em fase de avaliação. ^{4,5,11,12}

Aspectos clínicos e alterações: fisiológicas e histopatológicas

O primeiro sintoma da visceralização é uma febre baixa recorrente, frequentemente, com dois ou três picos diários que persistem com remissões durante todo o curso da infecção da doença. A febre é o sintoma mais notável devido a sua característica irregular ou remitente. A segunda manifestação, em importância,

no desenvolvimento do quadro é a esplenomegalia, que costuma ser em maior escala que a hepatomegalia, a qual, por sua vez, também persiste nos achados clínicos. Há, ainda, na maioria dos casos, micropoliadenia (aumento generalizado dos linfonodos), além de uma série de eventos que se iniciam à medida que os órgãos são acometidos, desencadeando alterações de ordem fisiológica e histopatológica, as quais se agravam com o decorrer da doença.^{3,9}

De um modo geral, os principais órgãos acometidos pela LV são: baço, fígado, tecido hemocitopoético, pulmões e rins. Apesar de todas as modificações, a esplenomegalia é o achado mais importante e destacado no calazar. Têm-se, ainda, as alterações hepáticas, que levam a uma severa desproteinemia e, conseqüentemente, a baixos níveis de albumina sérica, que, quando associados aos fatores vasculares locais, podem levar à formação de edema nos membros inferiores. No tocante às alterações do tecido hemocitopoético, ocorre uma desregulação na sua função, levando a uma diminuição da produção celular, com reflexos no quadro hematológico. Dentre esses reflexos, uma das mais importantes e constantes alterações hematológicas é a anemia, que se deve, também, à destruição dos eritrócitos no baço. Ocorre, ainda, leucopenia, e as plaquetas também estão diminuídas.^{3,9} Quanto às alterações pulmonares, a principal representação é a tosse, que ocorre entre 72% e 81% dos pacientes. É decorrente, principalmente, da presença de material antigênico de *Leishmania* nos septos alveolares. Já nos rins, a principal manifestação evidente ocorre devido à presença de imunocomplexos circulantes, os quais podem levar a quadros de glomerulonefrite proliferativa e de nefrite intersticial^{9,13}.

Em pacientes não tratados, a doença progride e pode atingir altos níveis de mortalidade: cerca de 90%. A doença crônica é marcada pelo progressivo emagrecimento e enfraquecimento geral, com aumento da suscetibilidade às infecções secundárias. A evolução pode ser rápida, levando o paciente à caquexia e à morte dentro de algumas semanas ou alguns meses, ou pode assumir caráter crônico. Embora as alterações provocadas pelo parasito possam, por si só, determinar a morte dos pacientes, frequentemente, ela é atribuída a infecções secundárias^{3,9,14}.

Tratamento da Leishmaniose Visceral

Os medicamentos à base de antimônio (antimoniato de metilglucamina) são, no Brasil, utilizados como primeira escolha na terapêutica da leishmaniose. O composto é obtido sinteticamente a partir do ácido antimônico e da N-metilglucamina, sendo a última obtida previamente a partir da adição de grupamentos amina redutora da glicose em presença de metilamina. O composto, de fórmula estrutural não definida, é solúvel em água e pouco solúvel em solventes orgânicos.^{2,15}

O antimoniato de metilglucamina é especialmente eficaz no tratamento de leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral. O medicamento provoca regressão rápida das manifestações clínicas e hematológicas da doença, bem como provoca a esterilização do parasita.¹⁵

Devido às baixas dosagens e tratamentos descontínuos, começaram a ocorrer falhas na terapia e consequente aumento das formas resistentes de parasitas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que as doses de antimoniais não devem ultrapassar 20 mg/kg/dia, não se ultrapassando o limite de 850 mg de antimônio, devido à sua elevada toxicidade. Mialgias, dores abdominais, alterações hepáticas e distúrbios cardiológicos são efeitos colaterais frequentemente associados ao uso dessas drogas¹⁰. As dificuldades quanto à administração e a duração do tratamento (aplicações diárias durante aproximadamente 20 dias), paralelamente aos efeitos colaterais, têm estimulado pesquisadores do mundo todo a buscar novas formas farmacêuticas para esse fármaco^{16,17}.

Como tratamento alternativo no Brasil, são utilizadas a anfotericina B e suas formulações lipossomais (anfotericina B – lipossomal e anfotericina B – dispersão coloidal), as pentamidinas e os imunomoduladores⁴. Medidas paralelas ao tratamento específico devem ser tomadas com o duplo objetivo: corrigir as manifestações clínicas da própria doença como anemia, desnutrição, fenômenos hemorrágicos, etc e dar solução oportuna às infecções secundárias.^{6,9}

Atualmente, há duas modalidades de tratamento, o tratamento padrão e o secundário, ambos parenterais. O tratamento padrão consiste em injeções diárias de antimoniais pentavalentes durante um período de 28 dias. Em regiões da Índia onde existe uma frequência elevada de resistência ao antimônio, a Anfotericina B, em

doses de 15 a 20 mg/kg de peso corporal, é administrada por via intravenosa durante um período de 30 a 40 dias. No entanto, é de custo elevado e pode requerer semanas de hospitalização, exigindo uma rotina de monitorização clínica e laboratorial. Nos pacientes que podem pagar por Anfotericina B através de lipossomos, faz-se a administração em doses de 5 mg/kg por via intravenosa durante 5 dias, apresentando-se como uma modalidade de tratamento mais curta e menos incidências de reações adversas. Além das formas convencionais de tratamento, há estudos com outras classes de medicamentos que vêm se mostrando clinicamente eficazes no combate à leishmaniose, como é o caso da Miltefosina (hexadecilfosfocolina), um análogo alquilfosfocolina, originalmente desenvolvido como um agente anti-tumoral, mas que, mesmo tendo mostrado boa eficácia contra leishmania *in vitro* e com administração oral em animais, é potencialmente teratogênica e tem efeitos adversos gastrintestinais significativos, tendo seu uso contraindicado em estágios iniciais de gravidez e em mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando anticoncepcionais regularmente. Com caráter promissor, existe ainda um antibiótico da classe dos aminoglicosídeo, a Paromomicina, que tem demonstrado possuir uma relação dose-eficácia de resposta no tratamento da leishmaniose visceral, quando administrada via intramuscular em doses de 12, 16 ou 20 mg de sulfato por peso corporal, diariamente, num período de 21 dias ^{18,19,20}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leishmaniose visceral estava inicialmente associada a áreas rurais, mas em decorrência das diversas mudanças no ambiente, como a urbanização progressiva e desordenada, o desmatamento das regiões peri-urbanas e o processo intenso de migração, tem ocorrido uma maior distribuição da doença para além das áreas endêmicas, fazendo com que a patologia apresente, hoje, um novo modelo de distribuição eco-epidemiológico urbanizado, tendo, atualmente, grande relevância no contexto epidemiológico das principais áreas urbanas do Brasil e do mundo.

No entanto, o conhecimento científico desenvolvido até então sobre a temática não condiz com a sua real importância. Há, ainda, uma imensa lacuna no conhecimento sobre a LV. Muitos desafios devem ser superados no combate a essa patologia, mas a ênfase deve ser dada no desenvolvimento científico, tecnológico e

em inovação em saúde. São necessários mais estudos para a formulação de novas drogas, regimes terapêuticos e protocolos de manejo clínico. Entretanto, mais do que a produção científica em si, é necessário um compromisso social de todos para evitar que a LV se estabeleça definitivamente como um agravo irreparável no cotidiano brasileiro.

HUMAN VISCERAL LEISHMANIASIS: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) or kala-azar, is a serious chronic disease caused by species of the genus *Leishmania*, whose lethality may reach 10% when no proper treatment is instituted. Given the relevance of the VL, the objective of this article is to construct a literature review with emphasis on diagnosis and treatment, addressing their clinical and pathological characteristics. The literature search was constructed based on analysis of articles from electronic databases of SciELO (Scientific Electronic Library), PUBMED, and textbooks in the area. In human cases, diagnosis is performed routinely based on clinical and epidemiological methods associated with parasitological, serological and immune systems. In general, the major organs affected by the LV are spleen, liver, hemocitopoético, lungs and kidneys. In Brazil, the drugs used as first choice for the VL treatment is of antimony-based. Given the above, there is still a huge gap in knowledge about the LV. Many challenges must be overcome in combating this disease, but the emphasis should be given in scientific, technological and innovation in health.

keywords: Visceral Leishmaniasis. Diagnosis. Treatment.

REFERÊNCIAS

1. Werneck GL. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. Abr 2010; 26(4): 644-5.
2. Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Carneiro-Sampaio MMS. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *J. Pediatr. (Rio J.)* Abr 2002;78(2):120-7.
3. Rey L. *Bases da Parasitologia Médica*. 3ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2011.
4. Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev. bras. epidemiol.* Set 2004;7(3):338-49.
5. Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *Jornal de Pediatria*. 2004; 80(2).
6. Pelissari DM, Cechinel MP, Sousa-Gomes ML, Lima Júnior FEF. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*. Mar 2011;20(1):107-10.

Leishmaniose Visceral...

7. Alvarenga DG, Escalda Patrícia Maria Fonseca, Costa Alexandre Sylvio Vieira da, Monreal Maria Tereza Ferreira Duenhas. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Abr 2010;43(2):194-7.
8. Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Jan 2003;36(1):71-80.
9. Neves DP, Melo AL, Genaro O, et al. *Parasitologia Humana*. 12^a ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
10. Santos MR, Krignl CJ, Nava A, Reik CMS, Silva FEB, Roman SS. Avaliação do efeito cumulativo do antimoniato de meglumina sobre a prole de camundongos swiss: ensaio biológico. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008;54(1):13-6.
11. Assis TSM, Braga ASC, Pedras MJ, Barral AMP, Siqueira IC, Costa CHN et al. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. *Epidemiol. Serv. Saúde.* Jun 2008;17(2):107-16.
12. Drumond KO, Costa FAL. Forty years of visceral leishmaniasis in the State of Piauí: a review. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* Fev 2011;53(1):3-11.
13. Costa CHNery, Werneck GL, Costa DL, Holanda TA, Aguiar GB, Carvalho AS et al. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Ago 2010;43(4):386-92.
14. Oliveira JM, Fernandes AC, Dorval MEC, Alves TP, Fernandes TD, Oshiro ET et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Abr 2010;43(2):188-93.
15. Rath S, Trivelin LA, Imbrunite TR, Daniela MT, Marcelo NJ, Percy CM, et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Quím. Nova.* 2003;26(4):550-555.
16. Soares-Bezerra RJ, Leon L, Genestra M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* Jun 2004;40(2):139-149.
17. Borges AS, Machado AA, Ferreira MS, Figueiredo JFCastro, Silva GF, Cimerman S, et al. Concomitância de leishmanioses e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): estudo de quatro casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Dez 1999;32(6):713-9.
18. Sundar S et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *New England Journal of Medicine.* 2002;347:1739-46.
19. Sundar S et al. Injectable paromycin for visceral leishmaniasis in India. *New England Journal of Medicine.* 2007;356:2571-81.
20. Regional strategic framework for elimination of kala-azar from the South East Asia Region (2005-2015). New Delhi, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia (SEA-VBC-85, Rev.1;a).

Recebido em: 09.07.12 Aceito em: 11.10.12
--