

LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: ARTIGO DE REVISÃO

Visceral Leishmaniasis in Brazil: review article

Paulo Fernando Aguiar¹
Raissa Katherine Rodrigues²

Resumo: a leishmaniose visceral é uma zoonose endêmica em algumas regiões brasileiras que readquiriu importância médica, devido a fatores como: surgimento da epidemia da síndrome de imunodeficiência adquirida e urbanização dos vetores, devido a ocupação desordenada dos espaços urbanos e desmatamento em áreas rurais. Objetivou-se com este trabalho, realizar uma revisão de literatura acerca da leishmaniose visceral, com enfoque em aspectos clínicos, métodos diagnósticos e abordagem terapêutica. A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida a partir da análise de artigos científicos, obtidos nas bases de dados PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO), livros-texto da área e documentos elaborados pelo Ministério da Saúde do Brasil. O diagnóstico diferencial é amplo e a apresentação clínica variável, o que exige o desenvolvimento de métodos diagnósticos acurados, de baixo custo e de simples execução para melhor manejo da doença. A escolha da medicação para o tratamento baseia-se na presença de comorbidades, gravidade clínica e no perfil de efeitos colaterais. Publicações recentes do Ministério da Saúde do Brasil expandiram as indicações para tratamento desta condição com formulação lipídica da anfotericina B, a anfotericina B lipossomal, visando a redução de morbimortalidade e efeitos colaterais. Dada sua relevância e taxa de mortalidade constante, conclui-se que uma abordagem diagnóstica efetiva e os tratamentos específico e suportivo adequados devem ser oferecidos aos pacientes com leishmaniose visceral.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; Anfotericina B lipossomal; Antígeno recombinante rK39.

1 Graduação em Medicina e residência-médica pela Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES.

2 Graduação em Medicina pelas Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros - FIPMoc. Residência médica em Clínica Médica pela Santa Casa de Montes Claros. Residente em Geriatria pelo Hospital Universitário Clemente Faria - HUCF.

Autor para correspondência: Paulo Fernando Aguiar
E-mail: paulmedbel@yahoo.com.br

Artigo recebido em: 13/12/2016.

Artigo aceito em: 30/04/2017.

Artigo publicado em: 27/06/2017.

Abstract: visceral leishmaniasis is an endemic zoonosis in some Brazilian regions that has regained medical importance due to factors such as the emergence of the acquired immunodeficiency syndrome epidemic, urbanization of the vectors due to disorderly occupation of urban spaces and deforestation in rural areas. The objective of this paper was to conduct a literature review on visceral leishmaniasis, focusing on clinical aspects, diagnostic methods and therapeutic approach. The bibliographic research was developed from the analysis of scientific articles obtained in the databases PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO), textbooks of the area and documents elaborated by the Brazilian Ministry of Health. The differential diagnosis is broad and the clinical presentation variable, which requires the development of accurate diagnostic methods, low cost and simple execution for better management of the disease. The choice of medication for treatment is based on the presence of comorbidities, clinical severity and side effects profile. Recent publications by the Brazilian Ministry of Health expanded the indications for treatment of this condition with lipid formulation of amphotericin B, liposomal amphotericin B, aimed at reducing morbimortality and side effects. Given its relevance and constant mortality rate, we conclude that an effective diagnostic approach and appropriate specific and supportive treatments should be offered to patients with visceral leishmaniasis.

Keywords: Visceral leishmaniasis; Liposomal amphotericin B; Recombinant antigen rK39.

INTRODUÇÃO

Calazar, palavra de origem hindu, significa febre negra¹. A Leishmaniose Visceral (LV) apresenta ampla distribuição mundial e é classificada primariamente como zoonose, podendo acometer o homem, quando esse entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antropozoonose².

A LV é caracterizada por febre irregular de longa duração, emagrecimento e palidez cutâneo-mucosa, que confere um aspecto escurecido à pele dos indivíduos caucasianos. Associa-se à exuberante hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e trombocitopenia¹.

Nos últimos vinte anos, a leishmaniose visceral reapareceu no mundo de forma preocupante. No Brasil, foram observadas várias epidemias urbanas e a doença tem sido verificada como infecção oportunista em pacientes com AIDS. As complicações infecciosas e as hemorragias são os principais fatores de risco para o óbito na LV. A identificação precoce dos pacientes, que poderão evoluir mal, é de fundamental importância para se reduzir a letalidade por meio da instituição de medidas terapêuticas e profiláticas eficazes².

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho compreende realizar uma revisão de literatura acerca da LV, com enfoque em aspectos clínicos, métodos diagnósticos e abordagem terapêutica.

REVISÃO DA LITERATURA

Epidemiologia

A Leishmaniose visceral ocorre em 69 países distribuídos por todos os continentes, com

exceção da Oceania³, sendo notificados anualmente 500 mil novos casos, dos quais cerca de 90% concentram-se na Índia, Nepal, Sudão, Bangladesh, Etiópia e Brasil⁴. Podemos considerá-la uma doença negligenciada, já que 80% dos casos ocorrem em populações de baixa renda, que sobrevivem com menos de dois dólares por dia⁵.

Até os anos 1990, a quase totalidade dos casos ocorria na região Nordeste do Brasil, entretanto, ao longo dos anos, houve uma expansão para as regiões Norte, Sudeste e Centro-oeste⁶.

Diversos fatores contribuem para a expansão e modificação das características epidemiológicas da LV. Situação esta que está intimamente relacionada ao fluxo migratório, com introdução de hospedeiros infectados, onde já havia a presença do vetor, desmatamento e alterações no ecossistema provocadas pelo homem⁵. Outro fator, intimamente relacionado com o aparecimento da leishmaniose visceral, é a susceptibilidade do hospedeiro. Desnutrição, imunossupressão relacionada ao uso de drogas imunossupressoras e transplante de órgãos são condições que facilitam o desenvolvimento da doença, assim como a co-infecção com HIV, ratificado pelo aumento considerável nos casos humanos de leishmaniose visceral, associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) nos países do Mediterrâneo (França, Portugal, Itália e, principalmente, Espanha)⁷.

No período de 2001 a 2014 foram registrados 48.720 casos de leishmaniose visceral nas Américas com média anual de 3.480 casos, dos quais 96,42% (46.976) foram relatados pelo Brasil. Do total de casos notificados em 2014 nas Américas, 64,7%(2.347) eram do sexo masculino, seguindo o padrão dos anos anteriores; 33,4% (1212) dos casos foram relatados em crianças com menos de cinco anos de idade; 31,7% em pessoas entre 20 e

50 anos e 15,7% em maiores de 50 anos. No mesmo ano, foram notificados 242 casos (6,68%) de co-infecção leishmaniose visceral/HIV, dos quais 234 foram relatados pelo Brasil e 8 pelo Paraguai. Sendo assim, 235 mortes por leishmaniose visceral foram notificadas pelo Brasil (230) e Paraguai (5), o que representa uma taxa de letalidade de 6,6% e 4,9%, respectivamente⁸.

Etiologia

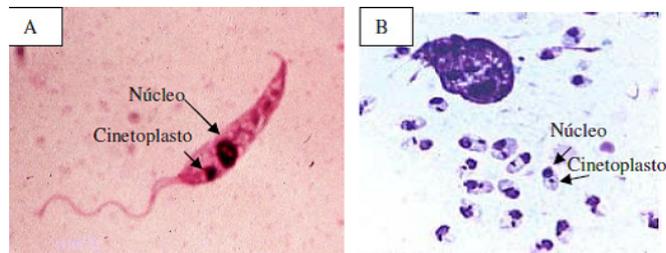
As leishmanioses são causadas por protozoários digenéticos da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*⁹.

As espécies de parasitas responsáveis pela leishmaniose visceral estão divididas mundialmente em três gêneros: *Leishmania (Leishmania) chagasi*, *Leishmania (Leishmania) donovani* e a *Leishmania (Leishmania) infantum*. A *L. infantum* e a *L. donovani* são os agentes causadores da doença nas áreas do mar Mediterrâneo e do Oriente Médio¹⁰ e a *L. chagasi* é responsável pela forma clínica da leishmaniose visceral nas Américas Central e do Sul, incluindo o Brasil¹¹. Por muito tempo, pensou-se que a *Leishmania infantum* e *Leishmania chagasi* fossem organismos diferentes, no entanto, atualmente ambos são tratados como sinônimos, sendo a primeira nomenclatura mais utilizada¹².

As leishmânias são parasitas intracelulares obrigatórios que se reproduzem dentro do sistema fagocítico mononuclear dos mamíferos suscetíveis. Os promastigotas têm uma forma losangular adelgada de 10 a 15 μ com um longo flagelo na extremidade, bastante móvel (figura 1A). As formas amastigotas, em geral, são arredondadas, medem de 3 a 6 μ de diâmetro e não têm flagelo exteriorizado (figura 1B). Nas colorações de Romanovsky, o citoplasma aparece em azul, o núcleo é relativamente grande, excêntrico e cora-se em vermelho. A estrutura mitocondrial é característica e contém uma quantidade substancial de DNA extranuclear. Multiplica-se, exclusivamente, dentro dos vacúolos

de macrófagos por divisão simples¹.

Figura 1 - Micrografia das formas morfológicas mais comuns de *Leishmania* spp. (A) Promastigota; (B) Amastigotas.



Transmissão, vetores e reservatórios

As várias formas da doença são transmitidas de animais silvestres ou domésticos para o homem por intermédio da picada de mosquitos hematófagos do gênero *Lutzomyia*¹³. Entre as condições apontadas como propícias à proliferação vetorial, estão galinheiros, umidade, lixo e matéria orgânica¹⁴.

A *Lutzomyia longipalpis*, presente nos países da América Latina (exceto no Chile), é considerado o principal vetor da *L. chagasi*. Estes mosquitos são dípteros da família *Psychodidae*, subfamília *Phlebotominae*, conhecidas, genericamente, por flebotomíneos¹⁵.

Os flebotomos são pequenos mosquitos de aproximadamente 0,5 cm de comprimento, com pernas longas e delgadas e o corpo densamente piloso. Têm como característica o voo saltitante e a manutenção das asas eretas, mesmo em repouso, ao contrário dos outros dípteros. Geralmente, é de cor parda (“mosquito palha”), sendo que as fêmeas é que são responsáveis pela transmissão, pelo fato do aparelho bucal estar adaptado para picar a pele de vertebrados e sugar o sangue¹³.

Os reservatórios naturais são necessários à manutenção da leishmaniose visceral nos ambientes rural e urbano. O cão (*Canis familiaris*) é o mais importante mantenedor do parasita no ambiente doméstico, enquanto as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyonthous*) e marsupiais (*Didelphis albi-*

ventris) contribuem para a permanência da LV no meio silvestre², sendo o último grupo um elo entre o ambiente silvestre e o domiciliar¹⁶.

Ciclo de vida

A forma infectante para os hospedeiros vertebrados são os promastigotas metacíclicos, que se alojam no intestino anterior e faringe do flebotômíneo fêmea. Os promastigotas metacíclicas são transmitidos aos hospedeiros, durante o repasto sanguíneo e se dirigem para os órgãos linfóides secundários, principalmente no fígado, baço, medula óssea e linfonodos, infectando células do sistema fagocítico mononuclear, como monócitos, histiócitos e macrófagos, onde se transformam em amastigotas. As amastigotas se multiplicam por fissão binária até romperem a célula hospedeira, disseminam-se pelas vias hematogênica e linfática, iniciando uma reação inflamatória e proporcionando a atração de outros macrófagos¹⁷.

Um flebotômíneo não infectado adquire o parasito ao se alimentar do sangue de um mamífero infectado, através da ingestão de amastigotas livres ou intramacrofágicos no tecido subcutâneo⁹. As formas intracelulares são liberadas no trato digestivo do inseto, que se diferenciam para formas promastigotas procíclicas, multiplicando-se por divisão binária. Estas formas procíclicas diferenciam-se para formas infectivas metacíclicas e migram, então, para a probóscide do inseto, de onde poderão infectar um novo hospedeiro mamífero¹⁸.

Aspectos imunológicos

Na Leishmaniose há preferencial expansão dos subtipos de linfócito CD4+, que se polarizam em padrões subtipo Th1 ou Th2. Os linfócitos do sangue periférico, dos pacientes, são incapazes de produzir interleucinas do padrão Th1 (IFN-

1L- γ 2) e produzem, em elevadas quantidades, interleucinas do padrão Th2 (IL-4 e IL-10), sendo reversível, após a cura do paciente. É clássico o padrão eletroforético das proteínas plasmáticas com elevação acentuada na fração γ -globulinas, em decorrência da presença de grande quantidade de anticorpos das classes IgG e IgM¹.

A resposta imune, associada à resistência, está relacionada à proliferação e ativação de células TCD4+ do tipo Th1, em que os macrófagos ativados apresentam uma grande capacidade de destruir os parasitas, com resolução do processo. A susceptibilidade é representada pela resposta do tipo Th2¹⁹.

Em consequência à infecção, ocorre uma resposta tecidual, em que um dos polos (hiperérgico), os sistemas micro e macrofágico do hospedeiro, são capazes de destruir as leishmânias e resolver o processo inflamatório reacional. No outro polo (anérgico), a doença se desenvolve com manifestações sistêmicas exuberantes (curso agudo ou crônico), existindo formas intermediárias de reação (formas oligossintomáticas)¹.

Fisiopatologia

Reagindo ao parasitismo, o sistema reticuloendotelial exibe hipertrofia e hiperplasia. O interstício dos diferentes órgãos apresenta modificações dos seus componentes celulares, fibrilares, da matriz extracelular, além do infiltrado inflamatório (linfócitos, plasmócitos) e reatividade vascular¹.

Há um aumento significativo do fígado, com preservação da arquitetura, congestão e esteatose. O padrão nodular é caracterizado histologicamente pela presença de agregados de células inflamatórias na intimidade dos lóbulos hepáticos e nos espaços-porta. As células de Kupffer revelam discreta ou moderada hipertrofia e hiperplasia, e não mostram formas amastigotas no citoplasma. Acredita-se que

esse padrão representa uma resposta tecidual do hospedeiro mais eficaz frente ao parasito, no sentido de controlar a infecção. O padrão fibrogênico tem como aspecto principal a ampliação do espaço de Disse com aumento da trama reticulínica e proliferação dos feixes colágenos. As células de Kupffer revelam discreta ou moderada hipertrofia e hiperplasia com parasitismo ocasional por formas amastigotas.

Nota-se, também, discreto infiltrado mononuclear portal e intralobular. Ocasionalmente, em casos de longa duração, desenvolve-se fibrose hepática intralobular difusa, sem fibrose portal, sem nódulos regenerativos, conhecida como “cirrose de Rogers”. O fígado, também, pode exibir aspecto reacional às infecções, principalmente, as septicemias. Também, naqueles casos graves de evolução fatal podem ser observadas áreas de necrose centrolobular, consequentes ao choque^{1,20}.

É frequente o comprometimento pulmonar na LV, com quadro histopatológico típico de pneumite intersticial. O exame macroscópico dos pulmões mostra aumento de volume, congestão e uma consistência mais elástica que a habitual. O exame histopatológico demonstra septos interalveolares espessados por infiltrado inflamatório, constituído de macrófagos, linfócitos e plasmócitos, aumento de células intersticiais com vacúolos de gordura, congestão de capilares septais e leve grau de edema^{1,21}.

As anormalidades de função renal encontradas são proteinúria, hematúria macroscópica, aumento de uréia e creatinina e diminuição do clearance de creatinina. O exame macroscópico dos rins revela um aumento de volume e congestão. A análise histológica constata quadro de nefrite intersticial. As alterações do interstício renal são representadas por edema, infiltrado de plasmócitos e macrófagos. A acidificação urinária foi vista em

66% dos pacientes. Estudos experimentais descrevem uma glomerulonefrite mesangioproliferativa com comprometimento da membrana basal glomerular e grande quantidade de imunocomplexos depositados nos glomérulos¹.

A LV causa grande esplenomegalia, microscopicamente ocorre hipertrofia e hiperplasia do sistema reticuloendotelial, com intenso parasitismo. As células mononucleares parasitadas são abundantes na polpa vermelha e formam grandes agrupamentos, tornando a estrutura sinusoidal pouco evidente. A polpa branca apresenta diminuição da densidade celular, particularmente nas áreas T dependentes, redução dos linfócitos e polimorfismo celular²¹.

Os linfonodos, em geral, não exibem acentuado aumento de volume, mas o exame microscópico revela reatividade dos seios (marginais, intermediários e medulares), com hipertrofia, hiperplasia e parasitismo das células macrofágicas¹.

Na medula óssea, ocorre hiperplasia da série granulocítica e bloqueio de granulócitos na linhagem neutrofílica. A neutropenia seria, então, decorrente de redução da reserva medular, de sequestro esplênico ou de reações de autoimunidade. Há hiperplasia relativa da série vermelha, com predominância de microeritroblastos. A anemia decorreria de bloqueio da produção medular, sequestro esplênico ou hemólise imune. A série megacariocítica revela-se normo ou hipocelular, mas hipoplaquetopênica. A diminuição da maturação medular e a destruição periférica levariam à plaquetopenia. Os macrófagos estão aumentados em número e volume, muito parasitados por formas amastigotas. É expressiva a plasmocitose, os eosinófilos são escassos ou ausentes^{1,21}.

Aspectos clínicos

O período de incubação varia de 10 dias

a 24 meses, com média de dois a seis meses². A tríade clínica, habitualmente, presente na infecção humana constitui-se de febre intermitente, alteração do estado geral e esplenomegalia³.

A leishmaniose visceral é uma doença espectral, manifestando-se sob três formas clínicas distintas: forma assintomática, forma oligossintomática e forma clássica²². Nas áreas endêmicas, a forma oligossintomática é a mais frequente da doença, se caracterizando pela presença de febrícula, tosse seca, diarreia, sudorese e adinamia, associada à discreta visceromegalia¹.

O Calazar clássico em geral é uma doença de evolução prolongada, nos casos agudos pode ter início abrupto com febre alta. A febre é persistente ou intermitente, associando-se, com frequência, a distúrbios gastrointestinais, adinamia, sonolência, prostração, mal-estar e progressivo emagrecimento. Podem ocorrer manifestações hemorrágicas (petéquias, epistaxes, sagramento gengival). As manifestações respiratórias lembram um resfriado comum. No período de estado, a doença assume características mais marcantes: a irregularidade da febre com período de uma ou duas semanas de apirexia tem sido registrada com frequência. O emagrecimento é progressivo e leva o paciente a uma caquexia acentuada que contrasta com o apetite preservado. O abdome é muito volumoso, à custa de hepatoesplenomegalia. Também, é comum o retardo da puberdade e amenorreia. É muito comum dispnéia aos mínimos esforços, sopro sistólico plurifocal e insuficiência cardíaca¹.

Em pacientes imunossuprimidos, e, principalmente, quando associada à síndrome da imunodeficiência adquirida, são descritas manifestações clínicas não usuais, ocorrendo comprometimento de trato gastrointestinal, pulmão e pleura. Porém, a tríade caracterizada por pancitopenia, hepatomegalia e esplenomegalia é mais frequente nestes pacientes. Na co-infecção *Leishmania*/HIV, a recidiva

é mais frequente e apresenta maior letalidade⁷.

Deve ser considerado grave todo paciente de LV com idade inferior a 6 meses ou superior a 65 anos, desnutrição grave, co-morbidades ou uma das seguintes manifestações clínicas: icterícia, fenômenos hemorrágicos (exceto epistaxe), edema generalizado, sinais de toxemia (letargia, má perfusão, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica). A probabilidade de evolução para situações de gravidade será verificada pela presença de sinais de alerta. Estes sinais são definidos como características indicativas de gravidade potencial e incluem as crianças com idade entre 6 meses e 1 ano e os adultos com idade entre 50 e 65 anos, a ocorrência de recidiva, de diarreia, de vômitos, de infecção bacteriana suspeita ou de febre há mais de 60 dias².

Diagnóstico

Devido à inespecificidade dos sintomas e o amplo diagnóstico diferencial da leishmaniose visceral, é necessário utilizarmos métodos complementares para o diagnóstico desta condição²³.

Os métodos diagnósticos podem ser diretos ou indiretos. Aqueles incluem: identificação de amastigotas no aspirado de medula óssea, baço, fígado ou linfonodo; isolamento em cultura; reação em cadeia da polimerase. Entre os últimos, podemos citar: sorologia (ELISA ou imunofluorescência indireta-IFI) e teste imunocromatográfico, com utilização do antígeno recombinante rK39²⁴.

O aspirado de medula óssea é recomendado como método direto, pois apresenta menos riscos quando comparado com aspirado esplênico, sendo que este último apresenta melhor sensibilidade (93-99%)^{23,25}. Segundo Silva, a sensibilidade diagnóstica do aspirado de medula óssea aumenta à medida que aumenta o número de campos observados, bem como o tempo gasto no exame das lâminas, atingindo uma sensibilidade de 89,7% em 20 minutos de

exame e 89% com 1000 campos examinados²⁴. No entanto, descreve-se sua sensibilidade como variável entre 53 e 86 %²³. Além do achado do parasita, outros achados indiretos no aspirado de medula óssea e/ou na biópsia de medula óssea que podem levantar a suspeita de leishmaniose visceral, segundo Dhingra, são: medula hiper celular, aumento do número de células plasmáticas e linfócitos, granulomas medulares, hemofagocitose, mielofibrose, mielodisplasia e transformação gelatinosa da medula²⁶.

A cultura é exame demorado, levando em média 30 dias para obter resultado²⁷.

A reação em cadeia de polimerase, para pesquisa de material genético do parasita no sangue periférico, é o método de alta sensibilidade e especificidade, porém é oneroso e exige estrutura laboratorial complexa²⁷.

A sorologia (ELISA ou IFI) indica contato com leishmânia, atual ou passado, portanto, deve ser interpretada com base no contexto clínico-epidemiológico²³. O ponto de corte, geralmente utilizado, é um título maior que 1:80 para IFI e variável para ELISA²³.

O teste imunocromatográfico pesquisa anticorpos séricos contra o antígeno recombinante rK39. Possui facilidade na sua execução, rapidez no resultado e é econômico¹. Está indicado nas seguintes situações: suspeita de leishmaniose visceral, de qualquer idade, proveniente de área endêmica e com os seguintes sinais e sintomas²³:

1. febre de qualquer duração e esplenomegalia;
2. febre de qualquer duração e hepatomegalia;
3. febre de duração igual ou superior a 14 dias associada a qualquer citopenia.

O teste imunocromatográfico apresenta sensibilidade variável, dependendo da região geográ-

fica. Boelaert encontrou, em metanálise, sensibilidade agrupada, no subcontinente Indiano, de 0.97 (95% CI 0.90 a 1.00), especificidade agrupada 0.90 (95% CI 0.76 a 0.98), valor preditivo positivo de 87% e valor preditivo negativo de 98%. Enquanto na África Oriental, a sensibilidade foi de 0.85 (95% CI 0.75 a 0.93), especificidade de 0.91 (95% CI 0.80 a 0.97), valor preditivo positivo de 86% e valor preditivo negativo de 90%. Dois estudos, não incluídos na metanálise citada, estudaram pacientes HIV positivos, encontrando sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 64.6% e 66.7% em um estudo e 45.7% e 97.1% em outro estudo²⁷.

Sua realização em nosso meio encontra-se condicionada a notificação, através da ficha SINAN-Sistema de Informação de Agravos de Notificação²⁸. Deve estar disponível em todos os níveis de atenção (OPAS). Este teste deve ser interpretado com cuidado em imunodeficientes, pois pode gerar resultados falso negativos, como acima citado²³.

Também, devem ser solicitados exames laboratoriais inespecíficos, tais como: hemograma, proteínas séricas, perfil hepático e provas de função renal. Estes servem para avaliação geral do paciente, bem como contra indicações ou efeitos colaterais dos medicamentos indicados no tratamento²³.

Tratamento

No Brasil, as drogas disponíveis para tratamento da LV são o antimoniato pentavalente e a Anfotericina B. A escolha de cada um deles deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades²⁹. O antimoniato pentavalente tem a vantagem de poder ser administrado em nível ambulatorial o que diminui os riscos relacionados à hospitalização. A anfotericina B é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contra indicações ou que manifestem toxicidade ou

refratariedade, relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes. A anfotericina B é considerada a droga leishmanicida mais potente, disponível comercialmente³⁰. Atualmente, existem duas formulações de Anfotericina B disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, o desoxicolato de Anfotericina B e Anfotericina B lipossomal.

O Ministério da Saúde recomenda, como droga de primeira escolha, o antimoniato pentavalente, e, em situações especiais, recomenda a Anfotericina lipossomal como droga de primeira escolha²⁹, tais como: idade menor que 1 ano; idade maior que 50 anos; escore de gravidade clínico maior ou igual a 4 ou clínico laboratorial maior ou igual a 6; insuficiências renal, hepática e cardíaca; transplantados renais, hepáticos ou cardíacos; intervalo QT corrigido, maior que 450 milissegundos; uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT; hipersensibilidade ao antimoniato; infecção pelo HIV; comorbidades que comprometem a imunidade; uso de medicação que compromete a imunidade; falha terapêutica ao antimoniato; gestantes. Estas recomendações estão em conformidade com recomendações da Organização Panamericana de Saúde³¹.

Antimonial pentavalente

Mecanismo de ação: o exato mecanismo de ação dos antimoniais é pouco conhecido¹. Pensou-se, classicamente, que os efeitos antiparasitários dos antimoniais ocorriam mediante a inibição do catabolismo da glicose e da oxidação de ácidos graxos. Entretanto, estudos recentes sugerem que os fármacos operam interferindo no sistema redox tripanotona, causando, deste modo, uma significativa perda do potencial de redução por tióis nas células³².

Efeito colateral, monitorização: monitorizar enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase séricas. Realizar eletrocardiograma no início, du-

rante e ao final do tratamento para monitoramento do intervalo QT corrigido, arritmias e achatamento da onda T²⁹. Segundo Moore, 67% dos pacientes desenvolvem uma elevação dos níveis de amilase sérica, enquanto 85% desenvolvem elevação dos níveis séricos de alanina aminotransferase, especialmente na terceira semana de tratamento, indicando uma toxicidade cumulativa. Segundo este mesmo autor, 10% dos pacientes desenvolvem prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma³³.

Contraindicação: insuficiências renal, hepática e cardíaca; uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT; gravidez; idade maior que 50 anos; hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Regime recomendado: 20 mg/Kg/dia, endovenoso ou intramuscular, uma vez ao dia, por 30 dias. A dose prescrita refere-se ao antimônio pentavalente com apresentação de 81 mg/ml. A dose máxima é de 3 ampolas ao dia. Alguns autores recomendam curso mínimo de 20 dias, preferencialmente 28 dias³³. A resistência das leishmanias aos antimoniais pentavalentes tem sido documentada *in vitro*, com taxas de recidiva na Índia em torno de 30%, após tratamento com antimoniais¹. A natureza antroponótica da epidemiologia da LV, na Índia, favorece o desenvolvimento de resistência, pois o fato do homem ser o principal reservatório para novas infecções favorece a exposição das leishmânias a cursos inadequados de tratamento³⁴. Apesar desta preocupação, o Ministério da Saúde ainda, recomenda o antimonial pentavalente como droga de primeira escolha no tratamento da LV, embora amplie as indicações para anfotericina B lipossomal, conforme descrito anteriormente.

Anfotericina B desoxicolato

Mecanismo de ação: é um antibiótico polienico que tem uma excelente atividade *in vitro* na destruição de leishmanias intra e extracelular, atra-

vés de uma interferência no episterol precursor do ergosterol da membrana do parasito¹.

Efeito colateral, monitorização: febre, cefaléia, náuseas, vômitos, hiporexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia e alteração da função renal. Monitorizar função renal, potássio e magnésio. Na disfunção renal, com níveis de creatinina acima de duas vezes o maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados, quando os níveis de creatinina reduzirem²⁹.

Contraindicação: insuficiência renal; hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Regime recomendado: 1mg/Kg/dia por 14 a 21 dias. A decisão quanto à duração deve basear-se na evolução clínica. Dose máxima de 50 mg/dia. A apresentação é em fracos de 50 mg de Anfotericina desoxicolato liofilizada. O pó deve ser reconstituído em 10 ml de ABD e a seguir diluído em SGI 5% na proporção 10 ml de soro glicosado isotônico para cada 1 mg de anfotericina. A infusão deve ser realizada em 2 a 6 horas. A anfotericina deve ser mantida sob refrigeração e protegida da luz. Estes cuidados não são necessários durante a infusão. Na disfunção renal, com níveis de creatinina duas vezes acima do maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados, quando os níveis de creatinina reduzirem.

Anfotericina B lipossomal

Mecanismo de ação: mecanismo de ação idêntico ao da anfotericina B desoxicolato, porém com formulação encapsulada dentro de lipossomos, minimizando os efeitos colaterais¹.

Efeito colateral, monitorização: seguir orientação referente a anfotericina B desoxicolato.

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Regime recomendado: classicamente recomenda-se 20mg/Kg em 5 doses administrado em 10 dias³³. O Ministério da Saúde recomenda 3mg/Kg/dia por 7 dias ou 4 mg/Kg/dia em infusão venosa, em uma única dose diária²⁹ por 5 dias. Reconstituir o pó com 12 ml de ABD, obtendo uma solução final de 4mg/ml de anfotericina B lipossomal. Reconstituir em soro glicosado isotônico a 5% na proporção de 4mg para 1 a 19 ml de soro e infundir em 30 a 60 min.

Tratamento de suporte

Uso de antibióticos:

Segundo o Ministério da Saúde, indica-se antibioticoterapia a pacientes com infecções estabelecidas, sendo as principais: infecções cutâneas, do trato respiratório e do ouvido médio e os principais agentes a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus*^{29,34}. Na ausência de um marcador laboratorial acurado para o diagnóstico de infecção bacteriana secundária na LV (29,33), recomenda-se a antibioticoterapia, também, nos pacientes com contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm³. O esquema proposto é a utilização de ceftriaxona, isoladamente ou em combinação com oxacilina²⁹.

Suporte hemoterápico:

Devem ser seguidas orientações para hemoterapia, verificadas em outras condições clínicas como, por exemplo, as neoplasias, devido à escassez de evidências científicas sobre hemoterapia na LV²⁹.

Critérios de cura

São essencialmente clínicos, sendo que se observa melhora do estado geral e desaparecimento

da febre entre o segundo e o quinto dia de tratamento. O ganho ponderal e a redução da visceromegalia podem demorar meses. Os parâmetros hematológicos melhoram a partir da segunda semana. Recidiva é definida como recrudescimento da sintomatologia em até 12 meses do término do tratamento²⁹.

Prognóstico

O Ministério da Saúde do Brasil avalia que a mortalidade associada à leishmaniose aumentou no Brasil, no período de 1994 a 2009, passando de 3,4% para 5,7%²⁹. Atribui-se este aumento, entre outros fatores, a resistência as medicações, toxicidade das drogas ou complicações da própria doença, especialmente em casos de diagnóstico tardio³⁴. Assim, o reconhecimento precoce de pacientes com possibilidade de evolução complicada ou óbito, é fundamental, uma vez que possam ser iniciadas ações terapêuticas e profiláticas adequadas²⁹.

Braga identificou, em estudo retrospectivo

realizado na cidade de Belo Horizonte, os seguintes fatores associados à evolução desfavorável ou óbito, entre crianças com menos de 12 anos de idade: idade < 18 meses (OR 4.20), anormalidades no exame respiratório (OR 9.87) e plaquetas < 85.000 (2.18). Interessantemente, o mesmo autor identificou como fator protetor o fato de ser proveniente da área metropolitana de Belo Horizonte, possivelmente devido ao mais fácil acesso aos serviços de saúde³⁵.

Em metanálise, realizada por Belo *et al.*, foram descritos como fatores associados a pobre desfecho ou óbito: presença de icterícia, trombocitopenia, hemorragia, coinfeção com HIV, diarreia, idade < 5 e > 50 anos, neutropenia grave, dispneia e infecção bacteriana³⁶.

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que se realize o cálculo do escore prognóstico, em pacientes com mais de dois e menos de dois anos, respectivamente, conforme tabelas 1 e 2.

Tabela 1

Variável	Peso no modelo clínico	Peso no modelo clínico e laboratorial
Idade		
2-20	-	-
20-40	1	1
>40 anos	2	2
Sangramento		
1-2 sítios	1	1
3-4 sítios	2	2
5-6 sítios	3	3
AIDS	2	3
Edema	1	1
Icterícia	1	1
Dispneia	1	1
Infecção bacteriana	1	1
Leucócitos < 1.500/mm ³	-	2
Plaquetas < 50.000	-	3
Insuficiência renal	-	3
Pontuação máxima	11	20

Tabela 2

Variável	Peso no modelo clínico	Peso no modelo clínico e laboratorial
Idade		
<12 meses	1	0
>12 meses	1	0
Sangramento		
1-2	1	1
3-4	2	2
5-6	4	4
Edema	1	2
Icterícia	1	-
Dispneia	1	1
AST ou ALT>100 UK/L	-	3
Pontuação máxima	8	11

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução de letalidade, 2011, p. 15-16.

Pacientes com uma pontuação maior ou igual a quatro, baseado apenas nos critérios clínicos, ou pontuação maior ou igual a seis, baseada nos critérios clínicos e laboratoriais, são os que apresentam risco aumentado de evoluir para óbito²⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que devido sua importância epidemiológica em diversas regiões brasileiras, amplo diagnóstico diferencial, variadas formas de apresentação clínica, taxa de mortalidade constante e efetiva resposta ao tratamento, uma abordagem diagnóstica efetiva e os tratamentos específico e suportivo adequados, devem ser oferecidos aos pacientes com leishmaniose visceral.

Trata-se de trabalho não financiado. Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. DUARTE, M.I.S.; BADARÓ, R.S. Leishmaniose visceral (calazar). In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado de infectologia*. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 1707-36.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Leishmaniose visceral grave: normas e condutas*, Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.60 p.
3. FAUCHER, B.; PIARROUX, R. Actualités sur les leishmanioses viscérales. *La Revue de Médecine Interne*, v. 32, n. 9, p.544-551, 2011.
4. DESJEUX, P. Leishmaniasis: public health aspects and control. *Clinical Dermatology*, v. 14, n. 5, p.417-23, 1996.
5. DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative Immunology, Microbiol. Infect. Dis.*, v.27, p. 305-318, 2004.
6. EVANS, T.G. *et al.* Epidemiology of visceral Leishmaniasis in Northeast Brazilian. *J. Inf. Dis.*, v. 166, p. 1124-1132, 1992.

7. ALVAR, J. *et al.* Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin. Microbiol. Rev.*, v.10, n.2, p.298-319, 1997.
8. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Leishmaniasis: Informe Epidemiológico en las Américas*, Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2016. p.1-7.
9. BASANO, S.A.; CAMARGO, L.M.A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 328-337, 2004.
10. FRASER, C.M. *Manual Merck de Veterinária: um manual de diagnóstico, tratamento, prevenção e controle de doenças para veterinária*. 9. ed., São Paulo: Roca, 2008. p. 543-544.
11. ALMEIDA, M.A.O. *et al.* Clinical and serological aspects of visceral leishmaniasis in Northeast Brazilian dogs naturally infected with *Leishmaniachagasi*. *Veterinary Parasitology*, v. 127, p. 227-232, 2005.
12. SHAW, J.J. Taxonomy of the genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.89, n.3, p.471-478, 1994.
13. CAMARGO, L. M.; BARCINSKI, M. A. Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. *Ciência Cultura*, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 34-37, 2003.
14. PRADO, P.F. *et al.* Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.44, n.5, p.561-566, 2011.
15. GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 7, n. 3, p.338-349, 2004.
16. DIAS, F. O. P. *et al.* Fonte alimentar sanguínea e a peridomiciliação de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Psychodidae, Phlebotominae). *Cadernos de Saúde Pública*, v.19, n.5, p.1373-1380, 2003.
17. REY, L. O complexo “*Leishmania donovani*” e a Leishmaniose Visceral. In.: *Parasitologia. parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
18. SILVA, D.G. *Padronização do cultivo de amastigotas axênicos e intracelulares de Leishmania spp. e análise da atividade leishmanicida de chalconas*. 2008.120 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade de Santa Catarina, UFSC, Florianópolis, 2008.
19. LIEW, F.Y. *et al.* Macrophage killing of *Leishmania* parasites in vivo is mediated by nitric oxide from L-arginine. *Journal of Immunology*, v. 144, p. 4794, 1990.
20. CORBETT, C. E. P. *et al.* Regression of diffuse intralobular liver fibrosis associated with visceral leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.49, p.616-624, 1993.
21. LAURENTI, M. D. *Patologia e patogenia das Leishmanioses*. 2010. 84 f. Tese (Livre-Docência) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP, São Paulo, 2010.
22. BADARO, R. *et al.* A prospective study of

visceral Leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J. Inf. Dis.*, v. 154, p. 639-649, 1986.

23. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Leishmaniose no Brasil: diagnóstico e tratamento. Disponível em <http://www.aulas.cvspbrasil.fiocruz.br>. Acesso em: 31 de maio. 2015.

24. LINDOSO, J. A. L.; GOTO, H. Leishmaniose visceral. In: LOPES, A.C. *Tratado de clínica médica*. São Paulo: Roca, 2006. p. 4121-26.

25. SILVA, M. R. B. *et al.* Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.*, v. 72, n. 6, p. 811-4, 2005.

26. DHINGRA, K. K. *et al.* Morphological findings in bone marrow biopsy and aspirates smears of visceral Kala Azar: a review. *Indian J Pathol Microbiol.*, v. 53, n. 1, p. 96-100, 2010.

27. BOELAERT, M. *et al.* Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane database of systematic reviews*, n. 6, p. 1-121, 2014.

28. CECHINEL, M. P. *et al.* Ofício circular No.: 32. Registro nº 25000. *Orientações quanto à utilização do teste imunocromatográfico humano para diagnóstico de leishmaniose visceral*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2010.

29. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade*, Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 78 p.

30. MARINS, J. R. P. Nota técnica número 52/2011 CGDT/DEVIT/SVS/MS. *Orientações sobre a utilização da anfotericina B para o tratamento de pacientes com as leishmanioses*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, 2011. 2p.

31. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Leishmaniasis em las Américas: recomendaciones para el tratamiento*. Washington (DC): OPS, 2013. 60 p.

32. PHILLIPS, M. A.; JÚNIOR, S. L.S. Quimioterapia das infecções por protozoários: amebíase, giardíase, tricomoniase, leishmaniose e infecções por outros protozoários. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 12.ed. Rio de Janeiro: AMGH, 2012. p. 1419-42.

33. MOORE, E.M.; LOCKWOOD, D.N. Treatment of visceral leishmaniasis. *J Global Infect Dis.*, v. 2, p. 151-8, 2010.

34. ANDRADE, T. M. *et al.* Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.*, v. 162, p. 1354-9, 1990.

35. BRAGA, A. S. C. *et al.* Factors of poor prognosis of visceral leishmaniasis among children under 12 years of age: a retrospectivemonocentric study in belo Horizonte, state of minas gerais, brazil, 2001-2005. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 46, n. 1, p.55-9, 2013.

36. BELO, V. S. *et al.* Risk factors for adverse prognosis and death in american visceral leishmaniasis: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8, n. 7, p. 1-9, 2014.