

**AC&T - Academia de Ciência e Tecnologia**

**Leishmaniose Visceral: Aspectos Clínicos e Laboratoriais**

**Franciele Peixoto de Souza**

**São José do Rio Preto –SP  
2010**

**Franciele Peixoto de Souza**

**Leishmaniose Visceral: Aspectos Clínicos e Laboratoriais**

Artigo entregue como avaliação final do curso de Hematologia e Banco de Sangue. Academia de Ciência e Tecnologia sob a coordenação do Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum.

COORDENADOR MÉDICO  
Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum

**São José do Rio Preto –SP  
2010**

## Leishmaniose Visceral: Aspectos Clínicos e Laboratoriais

Franciele Peixoto de Souza

### **RESUMO**

Este trabalho apresenta uma abordagem sobre a Leishmaniose Visceral, conhecida como uma doença sistêmica que atinge órgãos importantes do homem como baço, fígado, medula óssea e pele, descrevendo sobre conceitos, histórico e tratamento, dando ênfase nos seus aspectos clínico e laboratoriais. A metodologia utilizada para compreensão do tema foi de caráter qualitativo. Nas considerações finais foram discutidas quais as causas, cuidados a serem tomados na questão da Leishmaniose Visceral

Palavra-chave: Leishmaniose Visceral, Aspectos clínicos, Aspectos laboratoriais.

### **ABSTRACT:**

This paper presents an approach on Visceral Leishmaniasis, known as a systemic disease that affects important organs of man as the spleen, liver, bone marrow and skin, on describing concepts, history and treatment, with emphasis on their clinical and laboratory aspects. The methodology used to understand the theme was qualitative. The final considerations of what was discussed the causes; care should be taken on the issue of Visceral Leishmaniasis

Keywords: Visceral Leishmaniasis, Aspects Clinical, Laboratory Aspects.

## INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença sistêmica que atinge as células do Sistema Monoclonar Fagocitário do homem sendo os órgãos mais afetados o baço, fígado, linfonodos, medula óssea e pele. Outros órgãos e tecidos podem também ser afetados, por exemplo, o intestino e os pulmões. Em casos avançados da doença praticamente todos os órgãos são envolvidos. (Melo N M. Leishmaniose Visceral no Brasil: Desafios e Perspectivas)

A LV é uma síndrome clínica caracterizada por febre irregular de longa duração, acentuada emagrecimento, intensa palidez cutâneo – mucosa, a qual confere um aspecto escurecido da pele nos indivíduos caucasianos (Calazar Clássico, Crônica ou Febre Negra). Associa-se a exuberante hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia, leucopenia e trombocitopenia. (VERONESI. R; FOCACCICI. R; Tratado de Infectologia)

A desnutrição é flagrante, com acentuada hipoalbuminemia e com uma hipergamaglobulinemia. Atualmente, a leishmaniose visceral é o protótipo de uma disfunção imunológica específica, produzindo um espectro amplo de manifestações clínicas e imunológicas reversíveis com o tratamento específico ou espontaneamente nos indivíduos imunologicamente competentes. É uma doença grave, de alta letalidade, cuja mortalidade nos casos humanos não tratados pode alcançar 70 a 90%.

É uma zoonose típica em áreas tropicais e subtropicais, sendo causada por parasitos pertencentes ao subgênero *Leishmania*, com três espécies principais: *Leishmania (Leishmania) donovani*, *Leishmania (Leishmania) infantum*, *Leishmania (Leishmania) chagasi* – agrupadas no complexo *Leishmania donovani*. A LV é endêmica em 62 países dos quatro continentes, Cerca de 90% dos casos mundiais ocorrem na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil.

Nas Américas a LV corre na Argentina, Paraguai, Bolívia, Colômbia, Venezuela, Costa Rica, Guatemala, Guadalupe, Honduras, Martinica, México, El Salvador e Brasil. (Melo N M. Leishmaniose Visceral no Brasil: Desafios e perspectivas)

O Brasil é o país americano com maior número de casos. A doença, considerada inicialmente como uma doença de caráter eminentemente rural, hoje é detectada em áreas rurais e urbanas.

Dados recentes mostram que a LV registrada em 19 das 27 unidades da Federação e que aproximadamente 1600 municípios apresentam casos de transmissão

autóctone (Ministério da Saúde, 2003) (Melo N M. Leishmaniose Visceral no Brasil: Desafios e perspectivas). Sua maior incidência encontra-se no nordeste com mais de 92% dos casos notificados, seguidos pelas regiões sudeste (4%), norte (3%) e centro oeste, (1%)<sup>6</sup>. No final da década de 90 e início dos anos 2000 observou-se um aumento da LV de 2154 casos em 1998 para 3892 casos em 1999 e 4.511 casos em 2000. À medida que a doença se expandiu para outras regiões e atingiu áreas urbanas e periurbanas, observou-se uma redução no número de casos do nordeste em 70% em relação aos casos do país, com aumento em outras regiões.

No Brasil a LV acomete pessoas de todas as idades, mas segundo a Fundação Nacional de Saúde a doença é mais prevalente em crianças, com 80% dos casos registrados ocorrendo em crianças com menos de 10 anos. Em alguns focos urbanos há uma tendência de modificação da distribuição dos casos por grupo etário, com ocorrência de altas taxas em adultos jovens. (Melo N M. Leishmaniose Visceral no Brasil: Desafios e perspectivas)

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Histórico**

A primeira descrição do parasito foi feita por William Leishman em 1903, na Índia, que publicou a descrição indicando semelhanças com formas encontradas em infecções por *Trypanosoma*.

Neste mesmo ano (1903), Charles Donovan, confirma a descrição Leishman. Porém, confunde-o com o *Trypanosoma brucei*, causador da doença do sono, já descrito em 1894 por David Bruce. Foram os estudo de experimentais de Bruce, Lavean e Mesnil que fizeram a primeira descrição do novo protozoário, *Piroplasma donovani*, agente causador da febre indiana. Em 1904, Roger isola o parasito em cultivo, descrevendo a forma flagelada da *L. donovani*.

Charles Nicolle, em 1908, demonstra o papel do cão como hospedeiro intermediário do *L. donovani*. Em 1924, R. Knowles, L. Napier e R. Smith identificaram as herptomonas no intestino do *Phlebotomus argentipis*. Somente em 1942, a transmissão da *L. donovani* ao homem pela picada do *P. argentipes* é definitivamente demonstrada fechando o ciclo desta zoonose. De 1905 ate 1950, o calazar foi descrito em varias regiões do mundo,

sendo endêmico no Norte e Leste da África, em quase toda a Ásia, da costa do Pacífico até a Ásia Central, China e Sul da Mongólia até a Índia.

Na América, o primeiro relato de um caso autóctone foi feito por Mignone, em 1913, no Paraguai, de um paciente proveniente do Brasil, do município de Boa Esperança, no Mato Grosso do Sul. Em 1936, Evandro Chagas descreve o primeiro caso diagnosticado in vivo da leishmaniose visceral no Brasil. No ano seguinte, Cunha e Chagas estabelecem o seu agente etiológico no Brasil pela denominação de *L. donovani chagasi*. Até 1953, somente 43 casos de calazar foram diagnosticados in vivo no Brasil, enquanto que mais 300 casos já haviam sido notificados por viscerotemia no Nordeste brasileiro.

Foi realmente no período de 1953 a 1956 que a leishmaniose visceral foi plenamente reconhecida como endêmica no Brasil e de maior expressividade na América Latina.

(VERONESI. R; FOCACCICI. R; Tratado de Infectologia)

### **Agente Etiológico**

Os agentes etiológicos da leishmaniose visceral são protozoárias tripanossomatídeos do gênero *Leishmania*, parasita intracelular obrigatório das células sistema fagocítico mononuclear, com uma forma flagelada e promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra aflagelada ou amastigota nos tecidos dos vertebrados.(VERONESI. R; FOCACCICI. R; Tratado de Infectologia).

Os *Leishmania* estão agrupados no complexo *donovani*, onde são reconhecidas atualmente três espécies dependendo da região geográfica onde a doença ocorra: *Leishmania (Leishmania) donovani* Laveran & Mensil, 1903 foi o parasito originalmente descrito, responsável pela forma visceral clássica (antropnose) e pela leishmaniose dérmica pós-calazar na Ásia; *Leishmania (Leishmania) infantum* Nicolle, 1908 é uma espécie amplamente distribuída no Velho Mundo: Ásia, Europa e África; *Leishmania (Leishmania) chagasi* Cunha & Chagas, 1937 ocorre nas Américas, sendo responsável pela LVA em seres humanos e cães (Lainson & Shaw 1987,Marzochi & Marzochi 1994). (Melo N M. Leishmaniose Visceral no Brasil: Desafios e perspectivas); (NEVES, D.P.; Parasitologia humana/David Pereira Neves); (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo)

## Vetores

Há diferentes agentes transmissores dependendo da espécie de *Leishmania* e região geográfica. São insetos da família *Psychodidae*, sub-família *Phlebotominae*, e cerca de 30 espécies são vetoras da LV no mundo (Desjeux 1996). (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo)

No Brasil, duas espécies, até o momento, estão relacionadas com a transmissão da doença *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*. A primeira espécie é considerada a principal espécie transmissora da *L. (L.) chagasi* no Brasil e, recentemente, *L. cruzi* foi incriminada como vetora no Estado de Mato Grosso do Sul.

Os insetos desta família são pequenos e têm como características: a coloração amarelada ou de cor palha e, em posição de repouso, suas asas permanecem erectas e semi-abertas. Por essas características, são também conhecidos como mosquito-palha e asadura, podendo ser chamados em algumas regiões do estado de São Paulo de birigui, cangalhinha, entre outros. (Manual de vigilância e controle da leishmaniose víscera americana do Estado de São Paulo)

O ciclo biológico do vetor se processa no ambiente terrestre e passa por 4 (quatro) fases: ovo, larva – com 4 (quatro) estágios, pupa e adulto. Desenvolvem-se em locais úmidos, sombreados e ricos em matéria orgânica. O desenvolvimento do ovo à fase adulta ocorre em cerca de 30 dias. As formas aladas abrigam-se nos mesmos locais dos criadouros e em anexos peridomiciliares, principalmente em abrigos de animais domésticos.

Somente as fêmeas são hematófagas obrigatórias, pois necessitam de sangue para o desenvolvimento dos ovos e sugam uma ampla gama de animais vertebrados de sangue quente (Morrison et al. 1993). A atividade hematofágica, predominantemente noturna, inicia-se cerca de 1 hora após o crepúsculo (Forattini 1973, amargo-Neves 2004). Tanto o macho quanto à fêmea tendem a não se afastar muito de seus criadouros ou locais de abrigo podendo se deslocar até cerca de 1 quilômetro, com a expressiva maioria não indo além dos 250 metros (Morrison et al. 1993). A longevidade da fêmea é estimada, em média, em 20 dias. (Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral)

A infecção do vetor ocorre quando as fêmeas, ao sugarem o sangue de mamíferos infectados, ingerem macrófagos parasitados por formas amastigotas da *Leishmania*. No trato digestivo anterior ocorre o rompimento dos macrófagos liberando essas formas. Reproduzem-se por divisão binária e diferenciam-se rapidamente em formas flageladas denominadas de promastigota, que também se reproduzem por processos sucessivos de divisão binária. As formas promastigotas transformam-se em paramastigotas as

quais colonizam o esôfago e a faringe do vetor, onde permanecem aderidas ao epitélio pelo flagelo, quando se diferenciam em formas infectantes - promastigotas metacíclicas. O ciclo do parasito no inseto se completa em torno de 72 horas. (Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral)

Após este período, as fêmeas infectantes ao realizarem um novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado liberam as formas promastigotas metacíclicas juntamente com a saliva do inseto. Na epiderme do hospedeiro, estas formas são fagocitadas por células do sistema mononuclear fagocitário. No interior dos macrófagos, no vacúolo parasitóforo, diferenciam-se em amastigotas e multiplicam-se intensamente até o rompimento dos mesmos, ocorrendo à liberação destas formas que serão fagocitadas por novos macrófagos num processo contínuo, ocorrendo então a disseminação hematogênica para outros tecidos ricos em células do sistema mononuclear fagocitário, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea. (Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral)

### **Reservatório**

São animais vertebrados, mamíferos, principalmente canídeos, sendo os mais importantes a raposa, no ciclo silvestre e rural e o cão, no ciclo rural e, particularmente, nas áreas urbanas.

Na área urbana, o cão (*Canis familiaris*) é a principal fonte de infecção. A enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infecção em cães tem sido mais prevalente do que no homem. No ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus e Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*).

No Brasil, as raposas foram encontradas infectadas nas regiões Nordeste, Sudeste e Amazônica. Os marsupiais Didelfídeos foram encontrados infectados no Brasil e na Colômbia. (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo)

### **Modo de Transmissão**

No Brasil, a forma de transmissão é através da picada dos vetores - *L. longipalpis* ou *L. cruzi* – infectados pela *Leishmania (L.) chagasi*.

Alguns autores admitem a hipótese da transmissão entre a população canina através da ingestão de carrapatos infectados e mesmo através de mordeduras, cópula, ingestão



de vísceras contaminadas, porém não existem evidências sobre a importância epidemiológica destes mecanismos de transmissão para humanos ou na manutenção da enzootia.

Não ocorre transmissão direta da LV de pessoa a pessoa. A transmissão ocorre enquanto houver o parasitismo na pele ou no sangue periférico do hospedeiro. Cabe ressaltar, que a infectividade de cães para os flebotomíneos persiste mesmo após o restabelecimento clínico desses animais (Grandoni 1987, Alvar 1994). (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral)

### **Período de incubação**

O período de incubação é bastante variável tanto para o homem como para o cão:

- No homem: 10 dias a 24 meses, com média entre 2 a 6 meses.
- No cão: bastante variável, de 3 meses a vários anos com média de 3 a 7

meses.

(Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral)

### **Suscetibilidade e Imunidade**

A disseminação dos parasitas dentro dos macrófagos depende de mecanismo imune regulatórios, como a capacidade do indivíduo apresentar uma resposta do tipo Th1, elaborando uma resposta celular efetiva. Se o hospedeiro falha em gerar uma resposta imune efetiva, o parasita dissemina da pele para os órgãos via fagócitos mononucleares. Estudos em modelos murinos têm mostrado que a geração de uma resposta imune protetora contra leishmaniose é mediada por células T. Os macrófagos parasitados e outras células apresentadoras do antígeno apresentam antígenos de Leishmania nos linfócitos T do tipo CD4<sup>+</sup>. Estes linfócitos são estimulados a produzirem interleucinas, e dependendo do perfil estimulado ocorre o desenvolvimento de sub-populações de linfócito TH ( T Helper) do tipo Th1, associado à produção de IFN- $\gamma$ , TNF $\gamma$  que são requeridos para a ativação de macrófagos e morte dos parasitas, enquanto no estímulo de linfócito tipo Th2 há produção de grande quantidade de IL-4 marcadores da presença de resposta humoral com produção de grande quantidade de anticorpos produzidos por linfócitos B. A LV é caracterizada por pela grande produção de anticorpos, principalmente IgG, entretanto como a ativação de linfócito B é policlonal, a maioria das imunoglobulinas são inespecíficas. Os anticorpos específicos contra

Leishmania são utilizados principalmente para o diagnóstico. No homem bem como no cão aspectos relacionados à imunidade não estão claramente definidos.

Na verdade a severidade das manifestações clínicas depende intrinsecamente do tipo de resposta imunológica expressada pelo indivíduo infectado. Depende da capacidade de cada organismo montar uma defesa imunológica efetiva a qual está relacionada a fatores ambientais, nutricionais, genéticos e ligados ao próprio parasita, induzindo preferencialmente de Th1 ou Th2, a LV poderá se apresentar sob amplo espectro clínico. (Melo N M. Leishmaniose Visceral no Brasil: Desafios e perspectivas)

### **Aspectos clínicos**

A infecção pela *L.(L) chagasi* caracteriza-se por um amplo espectro clínico, que pode variar desde as manifestações clínicas assintomáticas, oligossintomática ou subclínicas, aguda, e a crônica ou calazar clássico.

### **Formas de infecção pela *L. (L) chagasi***

#### **Infecção assintomática**

È caracterizada por indivíduos sem manifestações clínicas aparentes da doença, somente diagnosticada quando da realização de inquéritos sorológicos em áreas de transmissão; (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006).

#### **Infecção Oligossintomática ou Subclínicas**

È forma mais freqüente da doença e as amastigotas podem ser encontradas em macrófagos do baço, dos pulmões, no intestino, linfonodos e principalmente nos órgãos inespecíficas que se manifesta por febre baixa recorrente, tosse seca, diarreia, sudorese, prostração. (NEVES, D.P.; Parasitologia humana/David Pereira Neves)

Estes sintomas podem persistir por cerca de três a seis meses, podendo evoluir para cura clínica espontânea ou para doença plenamente manifesta em cerca de dois a

15 meses; (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006)

### **Formas Agudas**

Forma semelhante a septimecia e caracterizada por diarreias, febre alta e tosse. Observam-se discretas alterações hematopoiéticas, discreta hepatoesplenomegalia; geralmente não ultrapassa os dois meses de evolução. Confunde-se com febre tifóide, malária, esquistossomo mansônica, doença de Chagas aguda, toxoplasmose aguda, histoplasmose e outras doenças febris agudas que cursam com hepatoesplenomegalia. Os pacientes apresentam altos títulos de IgA e IgG anti-Leishmania. O parasitismo é mais freqüente no fígado e no baço e em menor número na medula.

### **Calazar Clássico ou Crônico**

Em geral, é uma doença de evolução prolongada, a desnutrição protéico-calórica, presença de edema generalizado, abdome aumentado em função da hepatoesplenomegalia e as alterações na pele, na Índia conferindo uma cor escurecida, e nas Américas, uma coloração pardacenta ou de cera velha, os cabelos quebradiços e os cílios alongados compõem o retrato desta protozoose. (NEVES, D.P.; Parasitologia humana/David Pereira Neves); (VERONESI. R; FOCACCICI. R; Tratado de Infectologia)

1) Período inicial: Também denominado de período agudo, caracteriza-se por febre

diária com duração de 15 a 21 dias e estado geral preservado; freqüentemente evidencia-se hepatoesplenomegalia e anemia discreta; (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006)

2) Período de estado: Subseqüente ao período anterior, caracteriza-se por manifestações clínicas exacerbadas, com perda de peso, febre diária, palidez cutâneo-mucosa importante, diarreia, anorexia, adinamia, astenia, edema de membros inferiores, tosse, algumas vezes epistaxe e hepatoesplenomegalia pronunciada com baço maior que o fígado; (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006)

3) Período final: Caracteriza-se por hepatoesplenomegalia proeminente, com baço podendo atingir a fossa ilíaca direita, caquexia pronunciada e anemia intensa. Nesta fase, advém as principais complicações causadoras de óbitos. (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006)

### **Complicações**

As causas de óbito mais comuns são associadas a broncopneumonias, gastroenterites, septicemias e sangramentos graves, tais como: hemorragia digestiva alta ou baixa, insuficiência cardíaca devido à anemia grave, contribuindo para o aumento da mortalidade. (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006)

### **Co-infecção leishmaniose visceral /HIV**

Em pacientes imunossuprimidos e, principalmente, naqueles com AIDS, descrevem-se manifestações clínicas não usuais com comprometimento de trato gastrointestinal, pulmão e pleura, porém a tríade caracterizada por pancitopenia, hepatomegalia e esplenomegalia é mais freqüente nesses pacientes. Na co-infecção LV/HIV a recidiva é mais comum e apresenta maior letalidade. Devido às manifestações clínicas, o diagnóstico diferencial com outras doenças oportunistas deve ser feito, tais como: tuberculose disseminada, micobacterioses não tuberculosas, linfomas, histoplasmose e citomegalovirose disseminada. (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006)

### **Aspectos laboratoriais**

#### **Diagnóstico Laboratorial**

O diagnóstico da Leishmaniose Visceral (LV) é baseado em aspectos clínicos e laboratoriais. Clinicamente, a síndrome clássica de febre, hepatoesplenomegalia e anemia, associada ou não a leucopenia e/ou plaquetopenia é bastante sugestiva de LV. Febre,

discreta anemia e hepatoesplenomegalia, associada ou não a diarreia, podem ser sugestivas da forma oligossintomática da doença, principalmente em área de transmissão. Na forma clássica da LV, no período inicial, os achados laboratoriais são menos evidentes, com anemia e leucopenia discretas e plaquetas normais, porém as globulinas estão elevadas. Na forma clínica plenamente manifesta (período de estado), observam-se as seguintes alterações: (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006).

- **Hematológicas:** hemoglobina geralmente abaixo de 10g% caracterizada por anemia normocítica e normocrômica, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, leucopenia é acentuada, com leucócitos às vezes inferiores a 2.000 células/mm<sup>3</sup>. Já as plaquetas em geral, estão abaixo de 100.000 e com frequência atinge níveis inferiores a 40.000; Os testes de coagulação estão normais ou com discreta alteração. Todavia, na vigência de coagulopatia de consumo, os tempos de tromboplastina parcial, fibrinogênio, coagulação e sangramento são anormais. (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006); (VERONESI. R; FOCACCICI. R; Tratado de Infectologia).

- **Bioquímicas:** pode haver elevação discreta das transaminases, com valores duas vezes maiores que o normal. A albumina está com níveis inferiores a 3.5 g% e as globulinas estão bastantes elevadas com níveis superiores a 5g%, podendo atingir níveis superiores à 10g%. A eletroforese de proteínas evidencia um aumento específico da fração gama, traduzindo a grande quantidade de anticorpos específicos presente no soro. Os eletrólitos estão normais e em alguns pacientes verificam-se alterações urinárias como proteinúrias e hematúria, que refletem comprometimento renal do calazar. (Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, junho 2006); (VERONESI. R; FOCACCICI. R; Tratado de Infectologia).

O diagnóstico deve ser realizado pela detecção de *Leishmania sp*, por meio da pesquisa direta ou cultura do parasito do aspirado de medula óssea. Para o diagnóstico utilizam-se, mais comumente, amostras de medula óssea para pesquisa direta e cultura, embora possam ser utilizadas amostras de linfonodo, baço e fígado. No aspirado esplênico a positividade atinge de 90 a 95 %, porém a sua prática é restrita devido a complicações que podem advir durante o procedimento, tal como sangramento. As amostras para exame direto são preparadas em lâminas com coloração apropriada (Giemsa ou Leishman) e examinadas à microscopia ótica. Este método tem positividade em torno de 85%, quando se faz leitura em pelo menos 200 campos, em cinco a seis lâminas.

No isolamento em cultura, as amostras são semeadas em meio de cultura para o crescimento de leishmania. O meio de cultura mais utilizado é o NNN acrescido de meio líquido, porém os promastigotas crescem bem no meio NNN, LIT, Schneiderss' ou outro meio difásico contendo nutrientes essenciais as leishmanias. Em geral, a positividade se verifica entre cinco a quinze dias, devendo as culturas ser guardadas até trinta dias da inoculação. As culturas são mantidas em estufas a 24-26°C e observadas à microscopia ótica, semanalmente, até a quarta semana. Este procedimento é importante quando não se detecta leishmania por pesquisa direta devido, principalmente, ao número pequeno de parasitos nas amostras. (Manual de Vigilância e Controle da LeishmanioseVisceral Americana do Estado de São Paulo); (VERONESI. R; FOCACCICI. R; Tratado de Infectologia).

Os testes de função da imunidade celular são bastante característicos. A hipersensibilidade retardada a antígenos inespecíficos, tais como candidina, tricofitina, DNCB, estreptoquinase, se preserva no início da doença, porém se deteriora com a progressão da mesma. Porém, o teste de Montenegro ou outros antígenos específicos é sempre negativo durante a fase aguda da doença. A avaliação do perfil de resposta de célula T revelou o perfil típico Th2 com elevação de IL-10, IL-4 e baixa expressão de IFN- $\gamma$  e IL-2. Os testes sorológicos são úteis no diagnóstico de leishmaniose.

Os testes de aglutinação direta (DAT) modificado com azul-de-comassin com títulos iguais ou superiores a 1/3.200 é altamente sugestivo de calazar, do mesmo modo a imunofluorescência indireta, com os títulos iguais ou superiores a 1/400. Nos títulos positivos, porém inferiores a esses limites nesses testes, deve-se criteriosamente afastar reatividades cruzadas com outras doenças, sobretudo a doença de Chagas, tuberculose, lepra, leishmaniose cutânea e histoplasmose. Na década de 1980, os métodos imunoenzimáticos permitiram uma maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico sorológico do calazar com utilização de extrato contendo antígenos da leishmania. O teste de ELISA (Enzyme Lynked Immunosorbent Assay) nas versões *Fast-ELISA* ou *Dot-ELISA*, é bastante sensível com os diversos antígenos utilizados. A especificidade está na dependência do antígeno empregado. Portanto, os testes ELISA negativos praticamente afastam a possibilidade de calazar se o doente não é portador de SIDA (síndrome de imunodeficiência adquirida). Os títulos são bastantes elevados e normalmente estão cinco a dez vezes maiores que o *cut off* usado nas leituras espectrofotométricas.

A utilização da biologia molecular tem permitido a detecção de técnicas de PCR (Preliminary Chain Reaction) em tecidos de biopsia ou em leucócitos de sangue

periférico de pacientes com infecção pela *L.donovani*. (VERONESI. R; FOCACCICI. R; Tratado de Infectologia)

### **Tratamento**

As opções terapêuticas para o tratamento de humanos são:

#### **Antimoniato Pentavalente (Sbv) (Antimoniato N-metil-glucamina)**

O antimoniato pentavalente (Sbv), comercialmente conhecida como Glucantime, é considerada como droga de primeira escolha e, seu esquema terapêutico é padronizado conforme recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS). A droga disponível no Brasil é apresentada na forma de frascos de 5ml que contêm 1,5g do antimoniato bruto, correspondendo a 405 mg de Sbv, 1ml equivale a 81mg d Sbv.

A dose preconizada é de 20mg/Sbv/kg/dia, por via endovenosa (EV) ou intramuscular (IM). O cálculo da dose se dá a partir de mg/Sbv /kg/dia. O limite máximo é de 3 ampolas (15ml ou 1215 mg Sbv) ao dia

Tempo de tratamento mínimo 20 dias e máximo de 40 dias. Nos casos de recidiva da doença, a FUNASA recomenda um segundo tratamento mais prolongado (30 ou 40 dias) com a mesma droga, antes de considerar que o paciente é refratário ao tratamento com antimônios. (CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA “PROF. ALEXANDRE VRANJAC”, II Informe Técnico, setembro 2003).

Antes de iniciar o tratamento dos pacientes alguns cuidados devem ser observados, entre eles: avaliação e estabilização das condições clínicas, tratamento das infecções concomitantes. Em situações onde existam condições de seguimento, o tratamento pode e deve ser feito a nível ambulatorial.

Em caso de tratamento hospitalar, devem ser observados criteriosamente os seguintes sinais e sintomas: anemia acentuada (hemoglobina inferior a 5g%); diarreia grave ou prolongada; edema generalizado; desnutrição grave; presença de sangramento; infecções concomitantes; doenças associadas (cardiopatia, nefropatia, hepatopatia, hipertensão arterial); ausência de resposta ao tratamento (refratariedade primária); casos de recidiva; presença de icterícia; pacientes com menos de 6 meses de vida ou mais de 65 anos.

As aplicações de injeções dos antimoniais pentavalentes por via intramuscular (I.M), devem ser feitas em locais onde a massa muscular permita (por exemplo, região glútea). Deve-se dar preferência a via endovenosa nos pacientes desnutridos, com pouca massa muscular, e naqueles com trombocitopenia. Vale a pena ressaltar que não existe diferença nos níveis séricos da droga, em relação à sua via de administração. Nos casos de administração endovenosa, a infusão deve ser feita de forma lenta ao longo de 5 a 7 minutos. A dose pode ser diluída em solução glicosada a 5% para facilitar a infusão.

Com o arsenal de drogas atualmente disponível, não existe mais indicação para a esplenectomia como medida terapêutica na leishmaniose visceral.

No momento do diagnóstico, é indicada a realização do eletrocardiograma (ECG) em todos os casos de leishmaniose visceral, e obrigatório nos pacientes acima de 50 anos de idade, no início, durante e após o tratamento.

O principal efeito colateral do antimoniato-N-metil glucamina é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular. Este efeito é dose e tempo dependentes e se traduz por distúrbios de repolarização (inversão e achatamento da onda T e aumento do intervalo QTC). Após o 20.º dia de tratamento, deve-se realizar eletrocardiograma semanal e uma cuidadosa ausculta cardíaca, diariamente, até o término do mesmo, sempre antes de cada infusão, com o objetivo de se detectar arritmias. Em caso de arritmias o medicamento deve ser imediatamente suspenso e o paciente tratado com drogas alternativas.

Outros para-efeitos incluem artralguas; adinamia; anorexia; dor no local da aplicação (IM) e aumento da diurese por perda transitória da capacidade de concentração urinária. Em geral, observa-se alteração dos níveis de amilase sem repercussão clínica que não requer suspensão do tratamento. Deve ser interrompido se ocorrer um aumento, em relação aos níveis normais, superior a 4 vezes para amilase e 15 vezes para lipase. (Manual da Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral; 2006)

### **Tratamentos Alternativos**

Estão incluídos nesta categoria o desoxicolato sódico de anfotericina B e suas formulações lipossomais (anfotericina-B-lipossomal e anfotericina-B-dispersão coloidal), as pentamidinas (sulfato e mesilato), os imunomoduladores (interferon gama e GM-CSF).

Com exceção das duas primeiras drogas, as demais se encontram ainda em fase de investigação. Todas elas só devem ser administradas em hospitais de referência.



## **Anfotericina B**

A anfotericina B é a droga leishmanicida, que atua nas formas promastigotas e amastigotas do parasita, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Seu mecanismo de ação se dá através da ligação preferencial com ésteres (ergosterol ou episterol) presentes na membrana plasmática da *Leishmania*.

A experiência clínica acumulada com seu uso no tratamento da leishmaniose visceral vem aumentando ao longo dos últimos anos tanto no Brasil quanto na Índia. Tem sido demonstrado que doses menores do medicamento podem ser utilizadas sem prejuízo da eficácia com conseqüente diminuição de sua toxicidade. Nos casos de resposta insatisfatória aos antimoniais, a anfotericina B deve ser utilizada na dose de 1mg/kg/dia, em dias alternados (máximo de 3g de dose total). Doses acima das recomendadas podem ser usadas em casos especiais. Em crianças, a anfotericina B deve ser utilizada na dose total de 15 a 25 mg/kg de peso, administrada em dias alternados.

É comercializada sob a forma liofilizada em frascos contendo 50mg de desoxicolato sódico da droga. Em decorrência de sua baixa solubilidade a mesma deve ser reconstituída em 10ml de água destilada no momento do uso, podendo ser mantida em refrigeração (2°C a 8°C) por um período de até 7 dias. No momento da administração a solução deverá ser diluída em soro glicosado a 5% na proporção de 1mg para 10ml. Devido ao risco de precipitação, a anfotericina B não deve ser misturada a outros medicamentos ou soluções que contenham eletrólitos. Sempre administrá-la por via endovenosa em infusão lenta de 4 - 6 horas com limite máximo de 50mg/dose/dia.

Os efeitos colaterais da anfotericina B são inúmeros e freqüentes, todos, dose-dependentes, sendo altamente tóxica para as células do endotélio vascular, causando flebite, considerada um paraefeito comum. Durante a infusão poderá ocorrer cefaléia, febre, calafrios, astenia, dores musculares e articulares, vômitos e hipotensão. A infusão rápida (menos de 1 hora) é responsável pela instalação de hiperpotassemia, determinando alterações cardiovasculares, às vezes com parada cardíaca. Ao longo do tratamento, poderão surgir sobrecarga hídrica e hipopotassemia. Alterações pulmonares, como desconforto respiratório, dispnéia e cianose também são descritos. Estes paraefeitos seriam secundários à ação direta da anfotericina B sobre células mononucleares e células do endotélio vascular com liberação de ácido aracdônico, cujos metabólitos (prostaciclina e tromboxano A<sub>2</sub>) causariam vasoconstrição e hipertensão pulmonar.

As complicações renais com o uso da anfotericina B são as mais importantes – graus variados de comprometimento renal ocorrem em praticamente todos os pacientes ao longo do tratamento. A filtração glomerular diminui em aproximadamente 40% na maioria dos pacientes, estabilizando-se ao redor de 20-60% dos valores normais. Estas alterações seriam devido a uma vasoconstrição renal com conseqüente isquemia cortical e diminuição da filtração glomerular. Ao longo do tratamento pode ocorrer hipopotassemia devido à perda aumentada deste eletrólito no túbulo contornado distal, perda essa que pode ser agravada pela presença de acidose tubular renal em alguns pacientes. Entretanto, as alterações renais são totalmente reversíveis, quando a droga é usada nas doses recomendadas.

Recentemente, novas formulações da anfotericina B (anfotericina-B-lipossomal e anfotericina-B-dispersão coloidal) tornaram-se disponíveis comercialmente. A Anfotericina

B Lipossomal apresenta custo elevado, impossibilitando o seu uso na rotina do serviço.

Está sendo indicada aos pacientes graves de leishmaniose visceral, que desenvolveram insuficiência renal ou toxicidade cardíaca durante o uso do Antimoniato de N-metil glucamina e de outras drogas de escolha não obtendo melhora ou cura clínica. Para o tratamento de leishmaniose visceral, a dose recomendada é de 1,0 a 1,5 mg/Kg/dia durante 21 dias, ou como alternativa a dose de 3,0 mg/Kg/dia durante 10 dias. (Manual da Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral; 2006)

### **Outras drogas**

Diversos medicamentos têm sido usados no tratamento da leishmaniose visceral, entre eles as pentamidinas (isotionato e mesilato) principalmente na Europa e África. Sua eficácia é inferior a dos antimoniais pentavalentes e anfotericina B e seus para efeitos maiores.

A dose utilizada é de 4mg/kg/dia em dias alternados no total de 15 doses, não devendo ultrapassar a 2g como dose total. Seus efeitos colaterais mais comumente encontrados são anorexia, astenia, náusea, dor abdominal, hipoglicemia prolongada, taquicardia e outras arritmias, insuficiência renal em 25% dos pacientes, geralmente reversível e pancreatite que pode levar ao aparecimento de diabetes mellitus, em 10 a 15% dos casos. Recentemente uma droga oral (miltefosine) vem sendo utilizada na Índia, com resultados

promissores no tratamento do calazar indiano. (Manual da Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral; 2006)

## CONCLUSÃO

A leishmaniose visceral se apresenta como uma doença com aspectos clínicos caracterizados por severas alterações fisiopatogênicas. Ocasionalmente uma disfunção imunológica celular e humoral, com febre irregular de longa duração, manifestações hemorrágicas. Como conseqüências alterações laboratoriais de importância relevante.

No Brasil, há tratamento com o antimonialo de N-metil glucamina, tratamento imunológico e outros. Qual possui um critério de cura variável e devendo ser observados outros aspectos: curva térmica normal, redução da hepatoesplenomegalia, alterações hematológicas, alterações protéicas séricas, melhora no estado geral, negatificação do parasitismo

Há perspectivas em relação ao controle de LV .Teoricamente as estratégias de controle parecem adequadas, mas na pratica a prevenção de doenças transmitidas por vetores biológicos é bastante difícil, ainda mais quando associada á existência de reservatórios domésticos e silvestres e aos aspectos ambientais, incluindo aspectos físicos de utilização do espaço habitado.

Um dos fatores de riscos mais importantes na aquisição da LV é a exposição ao inseto vetor. *Lutzomyia longipalpis* é uma espécie de fácil adaptação em diferentes biótipos. O controle do vetor tem sido baseado no uso de inseticida, direcionado para as formas adultas, uma vez que os criadouros da espécie são pouco conhecidos.

O inseticida de ação residual é aplicado no interior da habitação e abrigos de animais, sendo esta medida considerada eficaz para diminuir a população de flebotomíneos e conseqüentemente os níveis de transmissão.Porém no Brasil foram ações descontinuas devidos razoes diversas, como por exemplo problemas orçamentários e escassez de recursos humanos capacitados. Tais medidas não atingidas os efeitos esperados ocasionando a reinfestações dos ambientes e ressurgimento de casos humanos e caninos de LV. Há outras experiências baseadas no controle do vetor centradas no reservatório canino, como os experimentos recente com coleiras impregnadas com deltametrina, que têm mostrado resultados promissores na proteção dos animais, com conseqüência na transmissão. E ainda o

controle canino através da remoção e sacrifício dos cães soropositivo, qual levanta discussões a respeito por se mostrarem de eficácia duvidosa. Pois, não existe tratamento eficaz ou profilático para o cão infectado.

## Referencias bibliográficas

Fundação Nacional de Saúde. **Leishmaniose visceral (LV)**. In: Ministério da Saúde Guia de Vigilância Epidemiológica. Volume II, 4a edição, Brasília, p.36-49, 1998. Melo, N. M., Leishmaniose Visceral no Brasil: desafios e Perspectivas. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária 23:41-45, 2004.

**Secretaria de Saúde do estado de São Paulo**. Centro de vigilância epidemiológica “prof. Alexandre Vranjac” superintendência de controle de endemias instituto Adolfo lutz coordenação do programa estadual de dst/aids instituto Pasteur. II Informe técnico, leishmaniose Visceral Americana. 2003.

Secretaria de Saúde do estado de São Paulo. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo. 2006

NEVES, D.P.; **Parasitologia humana**/David Pereira Neves. – 10ª ed. – São Paulo: Editora Atheneu .56:72, 2000.

VERONESI. R; FOCACCICI. R; **Tratado de Infectologia**. – 2ª edi. – São Paulo: Editora Atheneu 1254:1279,2002 .

Ministério da Saúde. **Secretaria e Vigilância em Saúde**. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Série A, Normas e Manuais Técnicos, Brasília, 2003.

**Ministério da Saúde**. [http:// www.saude.ms.gov.br/Saude/Destaques/Leishmaniose visceral Americana. htm](http://www.saude.ms.gov.br/Saude/Destaques/Leishmaniose%20visceral%20Americana.htm),2004.

**Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde Sistema de informação de agravos de notificação [internet].Brasília; 2006 [acesso em 7 março 2010]. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinsnweb/novo/> 3. Gama MEA, Costa JML, Gomes CMC, Corbett CEP.

**Subclinical form of the American visceral leishmaniasis**. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99:889-93.

Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção Leishmania-HIV**. Brasília; 2004.

Ministério da Saúde.Secretária de Vigilância em Saúde.**Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Série B Textos Básicos de Saúde. Doenças infecciosas parasitárias. Guia de Bolso. Brasília, 2008.

Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB. **Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica**. Jornal de Pediatria 80:141-146, 2004.

Rego Jr FA, Nunes VLB, Pereira MJS, Cavalheiros MEM, Silva RP, Barros E. **Ocorrência de casos de leishmaniose em cães no município de Corumbá-MS.** In: Resumos do VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia, São Paulo p.2, 1983.

Silva AR, Viana GMC, Varonil C, Pires B, Nascimento MDSD, Costa JML. **Leishmaniose visceral (calazar) na Ilha de São Luís, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 30:359-368, 1997.

Silva ES, Gontijo CMF, Pacheco RS, Fiuza VOP, Brazil RP. **Visceral leishmaniasis in the metropolitan region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 96:285-291, 2001.

Melo N M. **Leishmaniose Visceral no Brasil: Desafios e perspectivas.** Revista Brasileira Parasitologia Veterinária., v.23, suplemento 1,2004,41:45.