REVISTA SAÚDE DOS VALES

ISSN: 2674-8584 V.1 - N.1 – 2019 (Páginas 19-37)

PATOLOGIA E PATOGÊNESE DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA

PATHOLOGY AND PATHOGENESIS OF HUMAN VISCERAL LEISHMANY

[1]Andréia Teixeira Oliveira Santos;

Química, Farmacêutica e Biomédica- Doutora em Biocombustíveis pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE. Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni/MG.

[2]Aliny Gonçalves Batista

Enfermeira pela Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Vale do Rio Doce, Especialista em Gestão de Saúde Pública e Epidemiologia; Especialista em Gestão Microrregional em Saúde; Especialista em Regulação em Saúde no SUS; Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni/MG.

[3]Elaine Cristina Rocha Oliveira

Nutricionista -Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE, Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni/MG.

[4]Paloma Benigno de Morais

Bióloga- Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE, Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni/MG.

[5] Daniel de Azevedo Teixeira

Farmacêutico e Biomédico- Doutorando em Biocombustíveis pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, Mestre em Ciências Biológicas pela

REVISTA SAÚDE DOS VALES

Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE. Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni/MG.

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença crônica e debilitante, de alta letalidade, com aspectos clínicos e epidemiológicos diversos e característicos para cada região, com grande relevância, responsável pela morte de milhares de pessoas (em torno de 60.000 mortes por ano), principalmente crianças menores de 10 anos de idade. A LV é causada pela inoculação do protozoário parasita do gênero *Leishmania (Leishmania) chagasi*, transmitida aos homens e animais através da picada de fêmeas hematófagas, insetos vetores do gênero *Lutzomyia.* O diagnóstico da LV é complexo e baseia-se em sinais e sintomas clínicos, parâmetros epidemiológicos, hematológicos e bioquímicos. Esta revisão aborda os principais aspectos clínicos, imunológicos e patológicos da LV humana, no intuito de reunir conhecimento sobre a sintomatologia da doença, e contribuir com o seu diagnóstico clínico.

Palavras Chave: Leishmaniose visceral humana, Patologia, Patogenia.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (LV) is a chronic and debilitating, highly lethal disease with clinical and epidemiological aspects and characteristics of each region, with great relevance, responsible for the deaths of thousands of people (around 60,000 deaths per year), especially children under 10 years of age. LV is the in vitro protozoan parasite protease of the genus *Leishmania (Leishmania) chagasi*, transmitted to humans and

animals through the bite of hematophagous females, insects vectors of the genus *Lutzomyia.* The diagnosis of LV is complex and is based on clinical signs and symptoms, epidemiological, hematological and biochemical parameters. This review addresses the main clinical, immunological and pathological aspects of LV human in order to gather knowledge about the symptomatology of the disease and contribute to its clinical diagnosis.

Key words: Human visceral leishmaniasis, Pathology, Pathogenesis.

1. INTRODUÇÃO

A LV é uma doença crônica e debilitante, de alta letalidade, com aspectos clínicos e epidemiológicos diversos e característicos para cada região (OLIVEIRA *et al.*, 2010; REY, 2010; CIMERMAN & CIMERMAN, 2010). Na índia é conhecida como Kala-Azar (doença negra) e Febre Dum-dum. Na região do Mediterrâneo é chamada Leishmaniose visceral infantil e na América Latina, Leishmaniose visceral americana ou Calazar neotropical (NEVES, 2012).

A LV ocorre em 76 países dos quatro continentes. A maior parte dos casos ocorre nos países em desenvolvimento, com 200 milhões de pessoas expostas ao risco de infecção. Nas Américas, a doença apresenta taxa de letalidade de 7,9% e no período de 2001 a 2016 foram registrados 55.530 casos humanos. Cerca de 96% dos casos de LV são reportados no Brasil, entretanto observa-se expansão para Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela (MAIA-ELKHOURY *et al*., 2018).

Estima-se uma incidência anual de 500.000 novos casos, onde 90% destes encontram-se na Índia, Nepal, Sudão, Bangladesh e Brasil. Nos anos de 2008 a 2010, a LV foi notificada em 23 dos 27 estados do país. Em 2010, Minas Gerais, Ceará e Bahia foram os estados nos quais ocorreram maiores números de notificações pela enfermidade (BRASIL, 2011; NEVES, 2012). A doença tem grande relevância,

responsável pela morte de milhares de pessoas (em torno de 60.000 mortes por ano), principalmente crianças (OMS, 2010 *apud* NEVES, 2012).

Causada pela inoculação do protozoário parasita do gênero *Leishmania (Leishmania) chagasi*, a leishmaniose visceral é transmitida aos homens e animais através da picada de fêmeas hematófagas, insetos vetores do gênero *Lutzomyia*. O cão (Canis familiaris) é um dos mais importantes hospedeiros desse parasita e o maior reservatório da infecção humana visceral, podendo a prevalência da leishmaniose visceral canina (LVC) atingir mais de 40% desta população (SANTOS 2008).

Outros mecanismos de transmissão são considerados para a LV como: compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas no uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea, transmissão venérea entre cães infectados e manipulação de formas do parasito em laboratório (NEVES, 2012).

O diagnóstico da Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é complexo e baseia-se em sinais e sintomas clínicos, parâmetros epidemiológicos, hematológicos e bioquímicos.

O presente artigo compreende uma breve revisão sobre os principais aspectos clínicos, imunológicos e patológicos da LVH, no intuito de reunir conhecimento sobre a sintomatologia da LVH e contribuir com o diagnóstico clínico e diferencial da doença.

AGENTE ETIOLÓGICO E INSETOS VETORES

As Leishmanioses são um complexo de doenças que acometem o homem e diferentes espécies de mamíferos silvestres e domésticos das regiões tropicais e subtropicais dos chamados Velho e Novo Mundo. São causadas por protozoários digenéticos (heteroxenos) do gênero *Leishmania,* pertencentes à ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae,* transmitidos através da picada de várias espécies de flebotomíneos infectados (RONDON, 2007; CARVALHO, 2011; NEVES, 2012).

Para definir as espécies do gênero *Leishmania,* Laison e Shaw (1987) *apud* Neves (2012) propuseram a organização das espécies que parasitam o homem em dois subgêneros: *Leishmania* e *Viannia*. Os parasitos do subgênero *Leishmania* são aqueles

que se desenvolvem no intestino do inseto vetor, infectando o homem e outros mamíferos e são classificados como *Leishmania (Leishmania) donovani.* Os parasitos do subgênero *Viannia* são aqueles que apresentam as formas paramastigota e promastigota no inseto vetor, infectando o homem e outros mamíferos e são classificados como *Leishmania (Viannia) braziliensis.* O subgênero *Leishmania* é encontrado no Novo e Velho mundo e o subgênero *Viannia* nas Américas (tropical e subtropical) (NEVES, 2012).

A LV é causada por parasitos do complexo *L. donovani*, reunindo duas espécies de *Leishmania*: *Leishmania (Leishmania) donovani* e *Leishmania (Leishmania) infantum.* A doença causada por cada uma das espécies do complexo *Leishmania donovani* têm aspectos clínicos e epidemiológicos diferentes, sendo a *L (L.) donovani* uma antroponose (transmissão restrita aos seres humanos) e a *L (L.) infantum* uma zoonose (comum em homens e animais) (CIMERMAN & CIMERMAN, 2010; WHO 2010; NEVES, 2012).

Anteriormente, a *L. chagasi* era aceita como a espécie responsável pelas formas clínicas da LV no continente americano. A partir dos estudos de Maurício e colaboradores (2000) alguns autores sugerem que as duas espécies, *L. chagasi e L. infantum* devam ser consideradas como sinonímia, não fazendo distinção entre elas por estudos bioquímicos e moleculares. Entretanto, para a Organização Mundial de Saúde (OMS), o status de *L. chagasi* como espécie, está em discussão (MAURICIO *et al.,* 2000; MAURICIO *et al.,* 2001; LUKES *et al.*, 2007; WHO, 2010, REY, 2010). Neste trabalho trataremos o agente etiológico da LV como *L. (L). infantum,* taxonomia mais antiga.

Os parasitos do complexo *L. donovani* são bem adaptados à temperaturas elevadas, em torno de 37º C. Esse fato explica a forte tendência dos parasitos invadirem, com maior intensidade as vísceras com maior riqueza de células do SFM, principalmente baço, fígado, medula óssea e linfonodos (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008; MARZOCHI *et al.*, 2009; CIMERMAN & CIMERMAN, 2010, NEVES, 2012).

O período de incubação da LV é variável, situando-se entre dois a quatro meses, nos casos estudados no Ceará (Brasil). Na índia, a inoculação em voluntários mostrou que a incubação vai de 3 a 8 meses (REY, 2010).

A *Leishmania* é transmitida ao homem e às demais espécies de hospedeiros vertebrados pela picada de pequenos insetos, de cor amarelada: os flebotomíneos. Estes pertencem à ordem *Díptera*, que agrupa, entre outros insetos, os mosquitos e as moscas (MENDONÇA, 2006) e variam de gênero de acordo com a localidade geográfica – *Phlebotomus* na Europa, Ásia e África e *Lutzomyia* no Continente Americano (FRANÇA, 2011).

Os flebótomos apresentam um par de asas e um par de pequenas estruturas chamadas de halteres ou balancins, responsáveis pela estabilidade do voo e zumbido característico. Apresentam voo curto, saltitam na superfície de pouso e mantém as asas eretas (VILELA, 2006).

Durante o dia os flebótomos refugiam-se em esconderijos escuros, úmidos e abrigados, como tronco de árvores e fendas de rochas ou de paredes. Normalmente iniciam suas atividades no crepúsculo vespertino, porém, algumas espécies florestais, como o *Lutzomyiaum bratilis*e o *Psychodopygus wellcomei*, quando perturbadas em seu ambiente natural, podem picar também durante o dia (CIMERMAN & CIMERMAN, 2010).

As fêmeas alimentam-se de soluções açucaradas, pois os carboidratos são utilizados como fonte de energia e amadurecimento dos ovários da maioria das espécies, afetando o desenvolvimento e o estabelecimento das promastigotas no seu tubo digestor (SHERLOCK, 2003). Além da alimentação de açúcares, também são hematófagas, exceto raríssimas espécies autógenas, pois necessitam de sangue humano ou animal para a maturação de seus ovários, daí a importância para a transmissão de agentes patógenos (FORATTINI *et al*., 1976; SHERLOCK, 2003). A maturação de seus ovos ocorre sete dias após o repasto, e, a cada oviposição, a fêmea deposita entre 40 a 70 ovos em solo úmido, rico em matéria orgânica e em baixos níveis de luz. A eclosão dos ovos ocorre entre sete e 17 dias, dando origem às larvas (CIMERMAN & CIMERMAN, 2010;

SANGIORGI *et al*., 2012). Os machos de flebotomíneos se alimentam exclusivamente de alimentos açucarados, especialmente seiva das plantas (VILELA, 2006).

O ciclo de vida de um flebotomíneo compreende as seguintes fases: ovo, larva, pupa e adulto, por isso os flebotomíneos são classificados como insetos holometábolos. Os ovos são pequenos, quase microscópicos, e uma vez eclodidos, geram larvas, que são de difícil visualização a olho nu. As larvas alimentam-se da matéria orgânica presente no solo e passam por quatro fases. No decorrer do desenvolvimento, aumentam seu metabolismo e tamanho, e então se transformam em pupas, período que dura entre 15 a 70 dias. A partir desse momento começa a fase da metamorfose que resultará no inseto adulto, que vive cerca de 15 a 30 dias. Esse ciclo se completa em um período de 30 a 90 dias, podendo variar o tempo, dependendo da temperatura (CIMERMAN & CIMERMAN, 2010; MARGONARI, 2006; LUZ, 2003a; CATTAND *et al.*, 2006; OLIVEIRA; 2008; OMS, 2010 citados por FRANÇA, 2011).

Segundo Neves (2012), existem cerca de 500 espécies de flebotomíneos conhecidos em todo o mundo, no qual apenas 30, foram comprovadas como vetores de doenças. As principais espécies envolvidas são: *Lutzomyia whitmani, L. wellcomei, L. pessoai, L. intermédia, L. umbratilis e L. flaviscutellata, L. cruzi, L. longipalpis,* entre outras. No Brasil, a espécie *L. longipalpis* é encontrada em abundância nas cavernas do sudeste do Brasil e é o único membro do subgênero *Lutzomyia*que se adaptou às condições domésticas e peridomésticas. Em virtude desta adaptação, e devido aos hábitos de alimentação sanguínea, é o inseto hospedeiro mais importante de *Leishmania infantum.*

As leishmanioses transmitidas por diferentes espécies de flebótomos levam a diferentes manifestações clínicas, dependendo das espécies envolvidas de *Leishmania,* bem como das diferenças genéticas e da resposta imunológica do hospedeiro (NASCIMENTO *et al.,* 2009).

No Brasil, o único vetor incriminado comprovadamente na transmissão da LV é o *Lu. Longipalpis* (NEVES, 2012), que se adaptou ao peridomicílio, invadindo casas e abrigos de animais domésticos. Recentemente, o *Lu. Cruzi* foi incriminado como vetor da LV no estado do Mato Grosso do Sul (PITA-PEREIRA *et al.,* 2008).

REVISTA SAÚDE DOS VALES

HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

Uma espécie de *Leishmania* pode ser mantida por diversos hospedeiros (homens, cães e roedores), e um mesmo hospedeiro pode albergar diferentes espécies de *Leishmanias* (SALIBA *et al.,* 1988; STRELKOVA *et al.* 1993).

Várias espécies de animais silvestres são incriminadas como reservatórios primários e secundários (CIMERMAN & CIMERMAN, 2010). O reservatório primário abriga o parasito no ambiente silvestre e é responsável pela manutenção da infecção sem a necessidade da coexistência de outro hospedeiro. O reservatório secundário, diferente do primário, é um animal infectado, porém, incapaz de manter um ciclo enzoótico indefinidamente (SHAW, 1988).

A busca por reservatórios silvestres naturais das leishmanioses tem sido objetivos de pesquisadores em todo o mundo (CARVALHO, 2011; DAVAMI, 2013; BATISTA, 2013). Os roedores recebem grande ênfase, pois algumas dessas espécies foram incriminadas como reservatórios de *Leishmania spp* (NERY GUIMARÃES *et al.*, 1968). Em áreas endêmicas para leishmanioses nas Américas, dentre as dezenas de mamíferos silvestres encontrados naturalmente infectados por alguma espécie de *leishmania*, predominam roedores, marsupiais, endentados, poucos primatas e carnívoros (LAISON & SHAW, 1987).

No ambiente doméstico, cães, equinos e muares são encontrados infectados (CIMERMAN & CIMERMAN, 2010), porém os cães têm sido universalmente considerados os principais reservatórios domiciliares e peridomiciliares de *L. (L.) infantum,* sendo responsabilizado pelo surgimento e manutenção de focos endêmicos e epidêmicos da doença nos grandes centros urbanos (SILVA *et al.*, 2001; SILVA *et al.*, 2007). Em áreas endêmicas são frequentes as observações de cães infectados com *L. (V.) braziliensis*e *L. (L.) infantum* (SILVA *et al.,* (2001), GONTIJO *et al.,* (2002), MADEIRA *et al.,* (2003)).

Silva e colaboradores (2009) observaram a transmissão venérea da *L. (L.) infantum* através da copulação entre cães infectados e cadelas sem o parasitismo, na

ausência do inseto vetor. A análise da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) das amostras dos sêmens dos cães infectados foi positiva, mostrando que *L. (L.) infantum* pode ser transmitida sexualmente a partir de cães infectados, para cadelas suscetíveis. Silva (2007) também observou a *Leishmania* em carrapatos coletados em cães infectados. Em seus estudos, a infecção relativamente alta para *Leishmania* em cães, na ausência do vetor, sugere a transmissão dos parasitos entre os cães, através dos carrapatos.

Killick-kendrick e colaboradores (1997) chama a atenção para o grande número de cães assintomáticos com intenso parasitismo cutâneo. Os cães podem viver até sete anos sem apresentar quaisquer sinais da infecção, porém com papel ativo na transmissão da *Leishmania,* por serem fonte constante de infecção para os flebotomíneos (SANTA ROSA & OLIVEIRA, 1997).

O papel do cão como o mais importante reservatório da L. chagasi em áreas endêmicas tem sido contestado, atribuindo também ao homem a responsabilidade de ser um reservatório deste parasito no Brasil (Costa, 1997; Costa *et al*, 2000). Porém, Dantas-Torres e seus colaboradores (2006) e Silva e colaboradores (2007), observaram que os cães preenchem as condições necessárias para serem reservatórios de *L. (L.) infantum* por serem altamente susceptíveis à infecção, por apresentarem intenso parasitismo cutâneo, além de conviver junto ao homem. Por este motivo, diversos estudos têm sido realizados com este grupo.

Da mesma forma que o cão, destaca-se o convívio estreito do gato com o homem. A Leishmaniose em gatos foi descrita pela primeira vez em 1912, na Argélia, onde na mesma residência, também foram infectados um cão e uma criança (MAIA *et al.* 2008 apud MAIA & CAMPINO, 2011). Tal fato mostra a importância em se avaliar, a partir de uma perspectiva epidemiológica e de controle, a real importância dos gatos no ciclo da *Leishmania (*DUARTE *et al*., 2010; MAIA & CAMPINO, 2011).

O gato tem sido associado a evidências que o colocam com grande potencial de ser um reservatório doméstico da *L. (L.) infantum,* no qual se destacam: susceptibilidade natural à infecção albergam parasitas de um modo disponível para infectar o vetor e estão entre os animais de estimação mais populares em todo o mundo, muitas vezes

presentes em áreas onde os ciclos de transmissão peridomiciliar ocorrem (GRAMICCIA & GRADONI, 2005; VIDES *et al.,* 2008 *apud* MAIA & CAMPINO, 2011).

Silva e colaboradores (2007a) apresentaram o primeiro caso de gatos domésticos infectados naturalmente por *L. (L.) infantum q1'* no Brasil, na cidade do Rio de Janeiro. Os autores ressaltaram as características dos gatos como predadores noturnos, podendo fazer um elo entre ambientes silvestres e domésticos, favorecendo a disseminação do parasita. Por essa e outras evidências, também sugeriram a inclusão desse grupo em investigações sorológicas durante as campanhas de controle da *Leishmaniose* em áreas endêmicas.

Segundo Furtado (1994), o homem representa hospedeiro acidental e parece não ter um papel importante na manutenção dos parasitos na natureza. Em 1954, Deane & Deane levantaram a possibilidade de o homem ser reservatório da *L. (L.) infantum.* Entretanto, perceberam que pela escassez de parasitas na pele, comparado com cães e raposas, o homem não seria um bom reservatório e raramente serviria de fonte de infecção para flebotomíneos.

Segundo Saliba & Oumeish (1999), a identificação dos animais que podem servir de reservatório para as *Leishmanias* em uma área endêmica, tem grande relevância na epidemiologia da leishmaniose.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE DA LV

A LV é uma doença que atinge os órgãos internos, principalmente o fígado, o baço, a medula óssea e linfonodos (OLIVEIRA *et al*., 2010).

A doença pode desenvolver-se de forma abrupta ou de forma gradual, onde a relação parasito/hospedeiro assume caráter variado, podendo resultar em diferentes formas clínicas, como: forma assintomática, aguda e crônica (REY, 2010; CIMERMAN & CIMERMAN, 2010; FRANÇA, 2011).

Na forma assintomática, a evolução da doença é silenciosa, com sintomas discretos, com recuperação espontânea do paciente e equilíbrio da infecção (CIMERMAN & CIMERMAN, 2010; REY, 2010).

Na forma aguda (abrupta), a evolução é rápida e fatal, principalmente em crianças menores de dois anos. Essa forma caracteriza-se por febre alta, tosse improdutiva, diarreia, fraqueza e discreta visceromegalia. No progredir da doença, ocorre emagrecimento progressivo com enfraquecimento geral do paciente, aumentando a suscetibilidade a infecções secundárias e hemorragias. A forma abrupta tem se mostrado preocupante, principalmente em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), diabéticos e outras patologias crônicas, contribuindo para o óbito antes que os sintomas se manifestem (CIMERMAN & CIMERMAN, 2010; NEVES, 2012).

A forma crônica é a mais comum, com evolução lenta da doença, podendo durar anos. É a forma mais encontrada em crianças maiores e entre os adultos, e que melhor responde aos tratamentos. Caracteriza-se pela perda de apetite, palidez, febre, ligeiro aumento de baço e fraqueza. Com o progredir da doença a temperatura aumenta, podendo atingir 41º C, sendo o sintoma mais notável pela sua irregularidade. O volume do baço aumenta rapidamente. O paciente pode apresentar anemia acentuada, hemorragia gengival, edema, alterações respiratórias, anorexia e desnutrição grave. O fígado também aumenta, geralmente em escala menor que a do baço. No período mais avançado da doença são raros os órgãos onde não se encontra o parasito (LUZ, 2003; MAGALHÃES, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2010; REY, 2010; CIMERMAN & CIMERMAN, 2010; NEVES, 2012) O período final da doença caracteriza-se por hemorragias, delírio e complicações infecciosas que condicionam para o óbito. Todavia, a terapêutica específica, quando instituída antes do período final, altera a progressão da parasitose e consequentemente o seu prognóstico (CIMERMAN & CIMERMAN, 2010).

A evolução clínica e o risco de morte nos pacientes com LV estão associados à idade e determinadas características do quadro clínico, como ocorrência de hemorragias e complicações infecciosas (LUZ, 2003; MAGALHÃES, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2010; REY, 2010). Os fatores de risco para o desenvolvimento da LV incluem desnutrição, uso de fármacos imunossupressores, uso de drogas ilícitas e a coinfecção com HIV (NEVES, 2012).

Segundo *Luvizotto* (2006), a desordem imunológica pode originar doenças oportunistas como pneumonias bacterianas, cistites, dermatofitoses, piodermites, etc., sendo as pneumonias as causas mais frequentes de mortes nos casos de LV, principalmente em crianças.

RESPOSTA CELULAR, HUMORAL E PRODUÇÃO DE CITOCINAS NA LV

Aspectos individuais da relação parasito-hospedeiro influenciam de maneira crucial no desenvolvimento da doença. Durante a infecção, a exposição do organismo do hospedeiro a uma série de antígenos do parasito ativam os mecanismos da imunidade celular e humoral. O sistema complemento, atuando em conjunto com os anticorpos nos processos inflamatórios é o principal mediador humoral no sistema de defesa contra a infecção na Leishmaniose, entretanto, moléculas específicas presentes na superfície da forma promastigota contribuem para um dos mecanismos de escape do parasito desta linha de defesa (GRIMALDI e TESH, 1993).

Para a indução da resposta imune curativa contra a *Leishmania*, é necessário que ocorra uma ativação eficiente de células capazes de produzir citocinas protetoras. As citocinas levam à ativação de macrófagos via IFN-γ, resultando na síntese de intermediários reativos de nitrogênio e oxigênio e que causam a morte dos parasitos intracelulares (SALAIZO-SUAZO *et al.,* 1999). Já o controle da infecção por *leishmania*, este é condicionado à resposta imune mediada por células. A citocina IFN-γ, produzida principalmente por células T CD4+ do tipo Th1, e por células NK, estimuladas por IL-12 tem grande importância na resposta imune à *leishmania*.

As manifestações clínicas da doença estão relacionadas ao perfil de susceptibilidade à infecção, à resposta do tipo Th2. Nesse caso, ocorre a proliferação de linfócitos B e produção das citocinas IL4, IL5, IL6, IL10, promovendo plasmocitose e hipergamaglobulinemia que levam à formação de imunocomplexos, causando uma resposta humoral ineficiente e consequente sobrevivência do parasito (BARBIÉRI, 2006). Essas citocinas, por sua vez, inibem a produção das citocinas indutoras da resposta celular, do tipo Th-1, envolvidas com a resistência à infecção, sendo estas a

Interleucina-2 (IL-2), Interferon gama (IFN-γ) e Fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). Da mesma forma a deficiência na produção de IFN-γ após exposição ao antígeno *Leishmania* é frequentemente relatada estando associada ao incremento de células T CD4+ expressando um perfil de citocinas Th-2, com produção de IL-4 e IL-10, mas não de IL-2 ou IL-12 (GAMA, 2004).

Segundo Mosmann *et al.,* (1989), o fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), IFN-γ e interleucina-2 (IL-2) e a interleucina-3 (IL-3) e linfotoxina (TNFβ), responsáveis pela imunidade mediada por células, pelas reações inflamatórias e estimulação da produção de anticorpos da classe IgG2a., são produzidos pelas células T "helper" tipo 1 (Th1). As células T "helper" tipo 2 (Th2) produzem interleucina4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-13 (IL-13), responsáveis pela mediação da imunidade humoral e reações alérgicas. Já a IL-4, relacionada com a produção de anticorpos da classe IgE, IgG1 e IgG4; e a IL-5, é importante para diferenciação, multiplicação e ativação de eosinófilos.

DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA

O diagnóstico da Leishmaniose Visceral Humana (LVH) baseia-se em sinais e sintomas clínicos, parâmetros epidemiológicos, hematológicos e bioquímicos. A confirmação do diagnóstico ocorre através do encontro de formas parasitárias em amostras biológicas do paciente (LUZ, 2003; BRASIL, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2010; CIMERMAN & CIMERMAN, 2010).

Os métodos de pesquisas laboratoriais são os mais utilizados no diagnóstico da LVH. A pesquisa parasitológica feita a partir da punção de medula óssea é uma técnica simples, que representa pouco risco para o paciente, com sensibilidade em torno de 60 a 70%, porém é pouco utilizada, pois a multiplicação dos parasitos pode levar dias ou semanas. A biópsia hepática oferece resultados não muito confiáveis devido ao menor parasitismo do fígado. A biópsia do baço tem sensibilidade que varia de 90 a 98%, mas há o risco de ruptura do órgão e ocorrência de hemorragias fatais. Por ser um método invasivo e de risco, deve ser substituído (REY, 2010; NEVES, 2012).

A pesquisa de DNA da *Leishmania* em amostras biológicas, através de PCR é um método diagnóstico disponível para a prática da patologia clínica, com alta sensibilidade e especificidade, sendo aplicada para o diagnóstico de *Leishmania,* inclusive a partir de sangue periférico, sendo menos invasivo (REY, 2010, CIMERMAN & CIMERMAN, 2010; NEVES, 2012).

Para a pesquisa imunológica de anticorpos anti-*Leishmania,* utiliza-se o RIFI, o ELISA e o Teste Rápido Imunocromatográfico (TRALd; RICH) (NEVES, 2012).

O RIFI é um dos testes mais utilizados, mas pode apresentar reações cruzadas com outros parasitos causadores de infecção, como esquistossomose, malária, tuberculose pulmonar e LTA, limitando a técnica. Na LV, os títulos de anticorpos são muito mais altos durante a doença (LUZ, 2003; BRASIL, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2010; NEVES, 2012).

Da mesma forma, o método de diagnóstico *ELISA* apresenta reações cruzadas com outros parasitos, devendo-se utilizar antígenos purificados e recombinantes para reverter essa limitação da técnica. Essa metodologia permite fazer um grande número de exames em curto espaço de tempo (OLIVEIRA *et al.*, 2010; REY, 2010).

O Teste Rápido é um método sensível e específico. São testes baseados na avaliação de amostra sanguínea do paciente por meio de método imunocromatográfico em papel com uso de antígeno recombinante (rK39), o qual reconhece os anticorpos da anti-*Leishmania* do complexo *donovani*. O uso de outro antígeno recombinante (rK26) ao teste TRALd proporciona o aumento de sensibilidade, permitindo o diagnóstico em indivíduos assintomáticos não reagentes ao rK39 (NEVES, 2012).

No diagnóstico de LVH, encontram-se também diversas técnicas de diagnóstico molecular a partir da amplificação de ácidos nucleicos do parasito, extraído de amostras biológicas do paciente. Esses métodos apresentam alta sensibilidade. A PCR direcionada para as regiões de DNA no cinetoplasto do parasito é a metodologia mais empregada neste tipo de diagnóstico, sendo possível o seu uso e monitoramento terapêutico em estudos epidemiológicos. Utiliza-se neste método outras técnicas como: Reação em Cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) para detecção de

RNA e hibridização de DNA (BRASIL, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2010; CIMERMAN & CIMERMAN, 2010).

A pesquisa imunológica de anticorpos de anti-*Leishmania* é feita pela RIFI ou pelo ELISA. A pesquisa pela RIFI tem sensibilidade que varia de 80 a 95%, porém no caso de coinfecção LV/HIV esse diagnóstico apresenta-se com baixa sensibilidade, sendo indicada nessas situações a investigação parasitológica.

Segundo o MS, os exames sorológicos para a LV podem persistir positivos após o tratamento da doença por um longo período, portanto, o tratamento deve ser autorizado somente com a presença de manifestações clínicas (REY, 2010; BRASIL, 2011). Além desses métodos de diagnóstico, o PCR (amplificação do DNA do parasito) tem se mostrado bastante eficaz, pois apresenta 94% de sensibilidade. Entretanto esse procedimento tem sido mais utilizado para fins de pesquisa (REY, 2010; NEVES, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LV é uma doença de grande importância epidemiológica devido à incidência, distribuição e surgimento de formas graves que conduzem ao óbito, se não tratadas. A doença ocorre nos 70 países dos quatro continentes, sendo a maior parte dos casos nos países em desenvolvimento, com 200 milhões de pessoas expostas ao risco de infecção. Estima-se uma incidência anual de 500.000 novos casos, onde 90% destes encontram-se na Índia, Nepal, Sudão, Bangladesh e Brasil (BRASIL, 2011).

A LV é a terceira enfermidade produzida por vetores, de maior relevância em todo o mundo, responsável pela morte de milhares de pessoas (em torno de 60.000 mortes por ano), principalmente crianças com menos de 10 anos de idade (OMS, 2010).

O caráter endêmico da LV mostra a necessidade de ações que permitam a diminuição do risco para a população, principalmente aquela onde a incidência e a letalidade são maiores, como melhorias no diagnóstico da LV e monitoramento de hospedeiros e reservatórios**,** principalmente da população canina, pela proximidade ao homem.

Os estudos acerca dos aspectos clínicos e patológicos da leishmaniose visceral conduzem a inclusão desta enfermidade no diagnóstico diferencial de outras doenças infecciosas sistêmicas e de caráter crônico. Diagnosticar clinicamente a LV constitui-se um problema para as autoridades de saúde devido ao amplo espectro de sinais e sintomas. O conhecimento sobre a sintomatologia da doença admite inegável importância de se obter um diagnóstico seguro.

REFERÊNCIAS

BARBIERI, C. L. Immunology of canine leishmaniasis. **Parasite Immunology**. V. 28, p. 329-337,2006.

FURTADO, T. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas. Rio de Janeiro: **Editora Médica e Científica Ltda**. 1994.

GAMA, M. E. A.; COSTA, J. M. L.; GOMES, C. M. C.; CORBETT, C. E. P. Subclinical form of the American visceral leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** V. 99. 2004.

GONTIJO, C.M.F.; SILVA, E.S.; FUCCIO, M.B.; SOUSA, M.C.A.; PACHECO, R.S.; DIAS, E.S.; FILHO, J.D.; BRAZIL, R.P.; MELO, M.N. Epidemiological studies of na outbreak of cutaneous leishmaniasis in the Rio Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil. **Acta Trop. 2002**.

GRADONI, L.; SCALONE, A.; GRAMICIA, M. HIV-Leishmania co-infections in Italy: serological data as a indication of the sequence of aquisition of two infections. **Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.** 1993.

GRIMALDI, J.R. G; TESH, R.B. Leishmaniasis of the New World: Current concepts and implications for future research. **Clin Microbiol Rev**. 1993. 121

KILLICK-KENDRICK, M.; FOCHEUX, M.C.; DEREURE, J.; PUECH, M. P.; CADIERGUES, M.C. Protection of dogs from bites of Phlebotomine sandiflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. **Men. Vet. Entomol.** 1997.

LUKES. J.; MAURICIO, I.L.; SCHONIAN, G.; *et., al*.. Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. **Proc Natl Acad Sci** USA 104: 9375-9380. 2007

LUZ, Z.M..P; PIMENTA, D.N.; RABELLO, A.; SCHALL, V. Evaluation of informative materials on leishmaniasis distributed in Brazil: criteria and basis for the production and improvement of health education materials. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 19(2):561-569, mar-abr, 2003. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2003000200023&script=sci_arttext.>. Acesso em 15/09/2013.

MADEIRA, M.F.; UCHOA, C.M.A; LEAL, C.A.; SILVA, R.M.M.; DUARTE, R.; MAGALHÃES, C.M.; SERRA, C.M.B. *Leishmania (viannia) braziliensis* em cães naturalmente infectados. **Ver Soc Bras Med Trop** 2003.

MAGALHÃES, D. F.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; *et. al*., Dissemination of information on visceral leishmaniasis from schoolchildren to their families: a sustainable model for controlling the disease. Informação sobre leishmaniose visceral por escolares aos seus familiares: uma abordagem sustentável para o controle da doença. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, 25(7):1642-1646, jul, 2009.

MAIA-ELKHOURY, A N S *et al*., Organização Pan-Americana da Saúde: Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas: Washington: **Organização Pan-Americana da Saúde**; 2018 Disponível em: www.paho.org/leishmaniasis.

MARGONARI, C.; FREITAS, C.R.; RIBEIRO, R.C.; MOURA, A.C.; TIMBO, M.; GRIPP, A.H.; PESSANHA, J.E.; DIAS, E.S. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil. 2006. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 101: 31-38.

MAURICIO, I.L.; GAUNT, M.W.; STOTHARD, J.R.; MILES, M.A. 2001. Genetic typing and phylogeny of the *Leishmania donovani* complex by restriction analysis of PCR amplified gp63 intergenic regions. **Parasitology** 122: 393-403.

MAURICIO, I.L.; STOTHARD, J.R.; MILES, M.A. The strange case of *Leishmania chagasi*. 2000. **Parasitol Today** 16: 188-189.

MENDONÇA, S. Leishmaniose. Glossário de Doenças. **Laboratório de imunoparasitologia do IOC/Fiocruz.** 2006.

MOSMANN TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. **Annual Review of Immunology** 7: 145-173, 1989

NASCIMENTO, I. P., ROSA, C. G.; SANTANA, Y. T. P.; SOTO, M.; BARRAL-NETTO, M. BCG in the anti-leishmania vaccination. 2009. **Gaz. méd**. Bahia.

NEVES, D.P. Parasitologia Humana. 12ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2012

OERMANN, M. Using health web sites for patient education. **Journal of Wound Ostomy and Continence Nursing**. 30 (4): p.217-223. (2003)

OLIVEIRA, T. M. F. S.; FURUTA, P. L.; CARVALHO, D. C.; MACHADO, R. Z. A. Study of cross-reactivity in serum samples from dogs positive for *Leishmania* sp, *Babesia canis* and *Ehrlichia canis* in enzyme-linked immunosorbent assay and indirect fluorescent antibody test. **Revta Bras. Parasitol**. 2008.

OLIVEIRA, JM, FERNANDES AC, DORVAL ME, ALVES TP, FERNANDES TD, OSHIRO ET, *et al*. Mortality due to visceral leishmaniasis: Clinical and laboratory characteristics. **Ver. Soc. Bras Med Trop** 2010;43:188-93.

OMO - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Control of leishmaniasis. Report of a WHO Expert Committee. Geneva (**WHO Technical Report Series, 118th Session**). 2006.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Control of the Leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases. 2010. In **WHO Technical Report Series**.
ORLANDI, E. P. ***Discurso e leitura*****.** Campinas: **Cortez.** 2000.
PESSOA, S. B. & BARRETO, M. P. Leishmaniose Tegumentar Americana. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional/São Paulo: Serviço de Parasitologia, **Departamento de Medicina,** Faculdade de São Paulo. 1948

PESSOA, S.B. & MARTINS, A.V. **Parasitologia Médica**, 11ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ. Brasil: 78-103. 1982.

PITA-PEREIRA, D; CARDOSO, M.A.B; ALVES, C.R; BRAZIL, R.P; BRITTO, C. 2008. Detection of natural infection in Lutzomyia cruzi and Lutzomyia forattinii (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) by Leishmania infantum chagasi in an endemic area of visceral leishmaniasis in Brazil using a PCR multiplex assay. **Acta Trop** 107: 66-69.

REY, L. Leishmaniose visceral (calazar). **Parasitologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 5-59:

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica** – 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010 127.

RIBAS-SILVA, R.; ALVES, P.F. R.A. Aspectos Epidemiológicos Da Leishmaniose Tegumentar Americana Na Região Centro Ocidental Do Paraná. 2013. v. 8, n. 1..

RONDON, F.C.M; Estudo transversal da Leishmaniose Visceral Canina na cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil, 2007.

SALAIZO-SUAZO, N., et al. Treatment of two patients with diffuse cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania mexicana modifies the immunohistological profile but not the disease outcome. **Tropical medicine and International Health, Oxford**, v. 4, n. 12, p. 801-811, 1999.

SHAW, J.J. Animal reservoirs of *Leishmania* in different ecological situations and their importance in the epidemiology of the disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 1988. 128.

SHERLOCK, I. A. A importância dos flebotomíneos. In: Rangel E.F., Lainson R. Flebotomíneos do Brasil. Rio de Janeiro: **Fiocruz** 2003.

VIDES, J. *et al*. Leishmania chagasi infection in cats with dermatologic lesions from an endemic area of visceral leishmaniasis in Brazil. 2011. **Vet. Parasitol**. DOI: 10.1016

VILELA, M. Os insetos transmissores da Leishmaniose. Glossário de Doenças. **Laboratório de Imunoparasitologia do IOC/Fiocruz**. 2006.

WHO. World Health Organization**. Lutte contre les leishmanioses** Repport dúnt Comité OMS d´Experts. Organisation Mondiale de la Santé. Serie de Rapports Techniques, 793:1 -176, 1990

WHO. World Health Organization. **Programe Report of the UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research & Trainning inTropical Diseases** 2006.