

Fevereiro, 2006 Ano 3 Número 26

■ Leishmaniose Visceral: situação atual e perspectivas futuras

Visceral leishmaniasis: current situation and future perspectives

José Angelo Lauletta Lindoso¹ e Hiro Goto²

¹Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo (LIM-HC/FMUSP) e Instituto de Infectologia Emílio Ribas da Secretaria de Estado da Saúde (SES-SP); ²Instituto de Medicina Tropical de São Paulo-USP e Departamento de Medicina Preventiva-FMUSP.

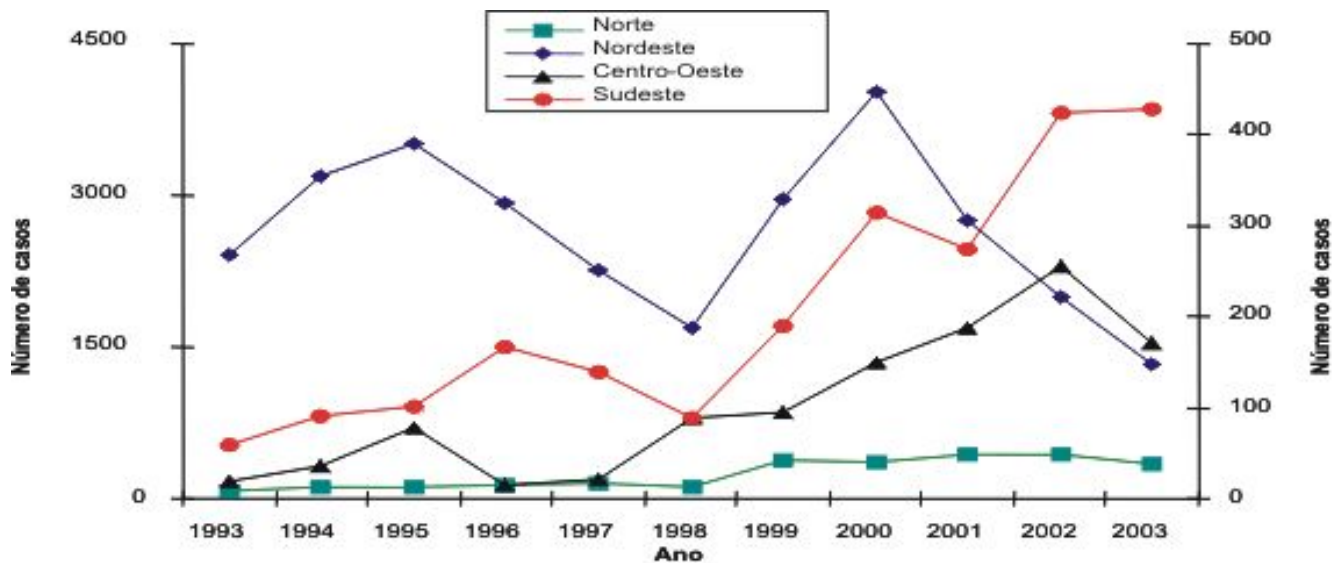
Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença com ampla distribuição mundial, atingindo principalmente as regiões tropicais e subtropicais, sendo que 90% dos casos humanos ocorrem na Índia, Sudão, Bangladesh, Nepal e Brasil. Estima-se que 12 milhões de pessoas vivam em áreas de risco para leishmanioses, com cerca de 500.000 casos novos/ano de LV¹³. Podemos considerá-la uma doença negligenciada, já que 80% dos casos ocorrem em populações de baixa renda, que sobrevive com menos de dois dólares por dia⁵. A LV é transmitida ao homem por vetores flebotômíneos, sendo no Brasil a *Lutzomyia longipalpis* a principal espécie transmissora. Três espécies de *Leishmania* pertencentes ao complexo *Leishmania donovani* são causadoras de doença visceral no mundo, sendo que a *Leishmania (L.) chagasi* é a causadora da LV no Brasil⁸.

Distribuição geográfica

No Brasil, a LV está presente em quatro das cinco regiões, ocorrendo principalmente no Nordeste. No entanto, nos últimos anos houve o reaparecimento em áreas consideradas livre da doença. Até os anos 1990, a quase totalidade dos casos ocorria na região Nordeste do Brasil⁶, entretanto, ao longo dos anos, houve uma expansão para as regiões Norte, Sudeste e Centro-oeste.

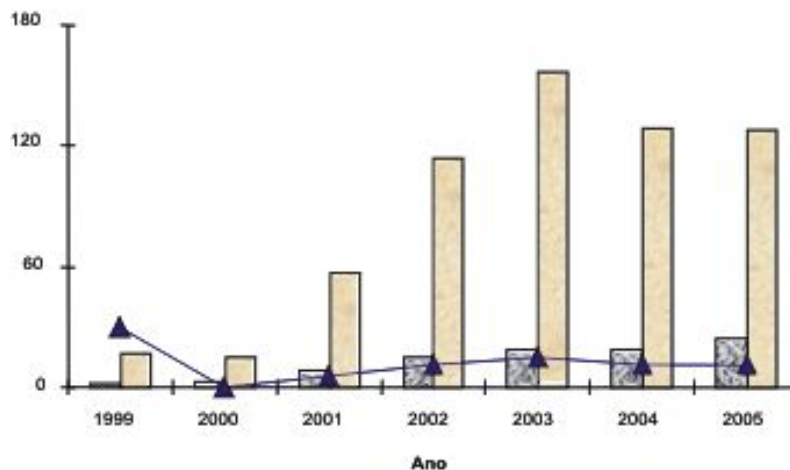
Na avaliação de uma série histórica de 1993 a 2003, observa-se a expansão da doença no País, mantendo-se um número estável de casos no Nordeste e aumento em outras regiões, fato que modificou o perfil de incidência (Figura 1). No ano de 2003, o percentual de casos no Nordeste foi de 58%, enquanto na região Norte foi 15%, na Centro-oeste de 7% e no Sudeste de 19%.



Fonte: MS/SVS; SES e Sinan, disponível em <http://portal.saude.gov.br>.

Figura 1. Série histórica de dez anos. Distribuição dos casos de leishmaniose visceral notificados, segundo região de ocorrência no Brasil.

Outra mudança que se observa é a urbanização de uma doença que antes ocorria basicamente em zona rural, atingindo grandes centros urbanos, tais como São Luís (MA), Teresina (PI), Fortaleza (CE), Natal (RN) e, mais recentemente, Belo Horizonte (MG), Palmas (TO), Campo Grande (MT), Araçatuba (SP) e Corumbá (MS) (fonte: SVS-MS-Brasil). No Estado de São Paulo a LV foi reintroduzida a partir de 1999, quando os primeiros casos humanos foram notificados na cidade de Araçatuba. Atualmente, está presente em 24 municípios, obedecendo, principalmente, uma distribuição ao longo da rodovia Marechal Rondon (fonte: CVE-SES-SP). Analisando-se uma série histórica de 1999 a 2005, no Estado de São Paulo, nota-se a expansão da doença, aumento do número de casos e ainda mortalidade em média de 10% ao longo dos anos (Figura 2).



Fonte: CVE/SES-SP, disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br>.

Figura 2. Série histórica de 1999 a 2005. Distribuição dos casos de leishmaniose visceral (LV) no Estado de São Paulo, segundo o número de casos, número de municípios com casos de LV e letalidade da doença.

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)¹.

Manifestações clínicas

A leishmaniose visceral é uma doença espectral, manifestando-se sob três formas clínicas distintas: forma assintomática, forma oligossintomática e forma clássica². No Sudão, na Etiópia e, principalmente, na Índia encontra-se, ainda, a leishmaniose dérmica pós-calazar, que se manifesta após a cura da doença com o tratamento e é caracterizada por lesões cutâneas com presença do parasito³. A forma clássica de doença plenamente manifesta ocorre em todas as faixas etárias; entretanto, em crianças pode ser comum a associação com infecções bacterianas.

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 freqüente nestes pacientes¹. Na co-infecção *Leishmania*/HIV a recidiva é mais freqüente e apresenta maior letalidade. No Brasil, a urbanização da leishmaniose visceral, assim como a ruralização da Aids, poderá incrementar a co-infecção *Leishmania*/HIV, o que poderá revelar manifestações clínicas atípicas da leishmaniose visceral nessa população, como já visto em outros países.

Tratamento

Apesar da LV ser conhecida há algum tempo, o arsenal terapêutico é limitado. As drogas utilizadas para o tratamento da LV no Brasil são os antimoniais pentavalentes: antimoniato-N-metil glucamina e estibogluconato de sódio e a anfotericina B, havendo três diferentes formulações para uso (desoxicolato de anfotericina B; anfotericina B de dispersão coloidal e anfotericina B de dispersão lipossomal). O desenvolvimento de novos fármacos eficazes contra *Leishmania* é perseguido ao longo dos anos. Pentamidina é fármaco de segunda linha no tratamento da LV, entretanto, devido ao potente efeito tóxico, seu uso é cada vez menos freqüente⁷.

Recentemente, a miltefosina está sendo empregada no tratamento do calazar indiano resistente aos antimoniais, com sucesso^{10,11,12}. No entanto, é mister que ensaios terapêuticos sejam realizados para avaliar a eficácia da miltefosina no tratamento da leishmaniose visceral no Brasil, devido ao fato de não se conhecer a efetividade sobre a espécie prevalente no nosso meio, que é *Leishmania* (*L.*) *chagasi*.

Um ponto a considerar é a associação de drogas, utilizando-se baixas doses de antimonal associado a anfotericina B, o que poderia reduzir os efeitos adversos das drogas utilizadas. Assim também é a utilização, cada vez mais freqüente, de drogas sabidamente eficazes contra leishmaniose e que reduzem o tempo de tratamento da LV, bem como o tempo de internação dos pacientes que assim requererem.

Controle da leishmaniose visceral

O controle da transmissão da LV baseia-se em ações que atuam no inseto vetor, no hospedeiro vertebrado e no diagnóstico e tratamento precoces dos casos humanos. A luta antivetorial é um dos principais pilares, com aplicação de inseticidas e uso de equipamentos de proteção individual (barreiras que empecem o acesso de vetores, tais como redes) em áreas com transmissão de LV. Outro ponto bastante explorado no controle da LV é a identificação de hospedeiros vertebrados (cães) doentes ou infectados e sua subsequente eliminação. O diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos fazem parte do controle da doença com diminuição considerável da morbimortalidade^{3,5}.

O desenvolvimento de estratégias, tanto no campo da terapêutica como no controle do vetor, e eliminação do hospedeiro doméstico, não tem se mostrado eficaz em conter a epidemia. Desta forma, a busca de novas ferramentas que contribuam de forma determinante e efetiva no combate às leishmanioses é imprescindível.

As vacinas são uma das ferramentas utilizadas e almejadas no combate às várias doenças causadas por patógenos infecciosos, inclusive contra leishmanioses, que determine resposta imune protetora eficaz e duradoura. Atualmente, não existe uma vacina eficaz contra leishmaniose visceral humana. Os resultados até o momento obtidos com a vacinação utilizando parasito bruto não demonstram eficácia esperada. A proteção obtida com essas vacinas nas mais variadas formulações é muito baixa em relação ao que se espera de uma resposta vacinal^{14,15}. A busca por moléculas do parasito que sejam potencialmente imunogênicas e possam ser utilizadas na formulação de vacinas seguras e eficazes tem sido a tônica das pesquisas atuais.

Recentes avanços no desenvolvimento da vacinas contra leishmaniose foram feitos no campo da biologia molecular, caracterização de possíveis antígenos imunogênicos ou utilização de componentes do inseto vetor ou, ainda, o uso de parasitos atenuados⁴. Um dos problemas a ser considerado no desenvolvimento de vacinas contra leishmaniose é o fato de que as até hoje desenvolvidas, sejam as de parasitos vivos, mortos ou atenuados e ainda as frações antigênicas candidatas à vacina, são todas provenientes da forma promastigota, enquanto que a amastigota é a causadora da patogenia no hospedeiro. Talvez este fato dificulte o desenvolvimento de uma vacina protetora com estas últimas formas.

Considerações finais

A LV é uma doença de notificação compulsória. Porém, estima-se que ocorra subnotificação da doença, devido, principalmente, ao não reconhecimento da mesma por parte de alguns profissionais de saúde. O controle da LV é dependente de vários fatores: ações governamentais, utilização de métodos cada vez mais acurados para o diagnóstico, educação continuada de profissionais de saúde, utilização de ferramentas eficazes para controle do vetor e, ainda, desenvolvimento de drogas efetivas.

Ao longo dos anos nota-se que a LV está em franca expansão no Brasil, e isto é bem claro em São Paulo, desde a doença reinstalou-se no Estado. É notório que a partir do momento em que a LV se instalada numa região dificilmente consegue-se erradicá-la. Isto é sustentado pela dificuldade em controlar os vetores, utilizando-se somente inseticidas disponíveis. Além disso, é imperioso o manejo adequado do solo, o que torna importante à participação da comunidade dos locais onde ocorra caso autóctone de LV. Também é necessária a avaliação de possíveis outros vetores que poderiam ser potenciais transmissores da Leishmania.

Além dos vetores, também contribui para dificultar a erradicação o aparecimento de casos novos em humanos, que às vezes depreende-se muito tempo para o diagnóstico, aliado ao fato de poder haver casos em pacientes imunodeficientes, favorecendo o aparecimento de manifestações atípicas, dificultando e retardando mais ainda o diagnóstico. É necessário que tratemos a LV como doença atual e tragamos sua importância para a esfera das discussões de doenças que causam impactos na saúde pública e impactos econômicos para o Brasil.

Bibliografia

1. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10 (2): 298-319.
2. Badaro R, Jones T, Lorenço R et al. A prospective study of visceral Leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J. Inf. Dis.* 1986; 154: 639-649.
3. Berman JD. Human Leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24: 684-703.
4. Coler RN and Reed SG. Second-generation vaccines against Leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2005; 21 (5): 244-249.
5. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative Immunology, Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 27: 305-318.
6. Evans TG, Teixeira MJ, McAuliffe IT et al. Epidemiology of visceral Leishmaniasis in Northeast Brazilian. *J. Inf. Dis.* 1992; 166: 1124-1132.
7. Guerrin PJ, Olliaro P, Boelaert M et al. Visceral Leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2 (8): 494-501.
8. Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters W; Killick-Kendrick R. *The Leishmaniasis in biology and medicine*. Eds. London, Academic Press Inc., 1 (cap.7):

p.1-120, 1987.

9. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral. Brasília (DF) 2004.
10. Murray HW. Treatment of visceral Leishmaniasis in 2004. Am J Trop Med Hyg. 2004; 71 (6): 787-94.
11. Rosenthal E and Marty P. Recent understanding in the treatment of visceral Leishmaniasis. J Postgrad. Med. 2003 49:61-82.
12. Singh S and Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of Leishmaniasis. J Infect Chemother 2004; 10 (6): 307-15.
13. World Health Organization. Division of control of tropical disease. Leishmaniasis control. Geographical distribution. 2005. WHO/CTD. Disponível em:
14. Moddaber, F. Development of vaccines against Leishmaniasis. Scand. J. Infect. Dis. 1990; 76: 72-78.
15. Momeni AL, Jalayer T, Emamjomeh M et al. A randomised, double-blind, controlled trial of a killed L. major vaccine plus BCG against zoonotic cutaneous Leishmaniasis in Iran. Vaccine 1998; 17: 466-472.

Correspondência/Correspondence

José Angelo Lauletta Lindoso

Instituto de Medicina Tropical

Avenida Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 500, sala 3, 4º andar – Prédio II – CEP: 05403-000

Telefone: (+55) 11 3865 2040, e-mail: jlindoso@usp.br



Bepa

Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, s. 135

São Paulo - SP - tels.: (11) 3066-8823 / 3066-8825

e-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Fale conosco

