



**PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.**

Disponível em: <<http://www.pubvet.com.br/texto.php?id=260>>.

**Leishmaniose visceral**

---

Taís Aline Bregion dos Santos<sup>1</sup>, Mônica Kawahisa Yoshioka<sup>2</sup>, Mirian Liemi Miyagui<sup>2</sup>, Telma Dayane Modenese<sup>2</sup>, Valéria Cardoso de Queiroz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médica Veterinária mestre em Zootecnia – UNESP Botucatu/SP.

<sup>2</sup>Médica Veterinária

---

**RESUMO**

A leishmaniose Visceral é uma infecção que afeta animais e o homem e possuiu larga distribuição em áreas tropicais e subtropicais, se estendendo desde a América central e do Sul até os países mediterrâneos, Africa, Ásia central, Índia e China. Inicialmente, estabeleceu-se em áreas rurais e, recentemente expandiu-se em áreas urbanas. Esta expansão se deve principalmente, a participação do cão como reservatório doméstico, uma vez que a doença é ocasionada por um protozoário do gênero Leishmania, que são parasitas digenéticos, o que significa que seu ciclo de vida se completa em dois diferentes hospedeiros, no caso, um vertebrado e um inseto. Além disso, as transformações do ambiente, provocadas pelo processo migratório, a pauperização consequente da distorção na distribuição de renda, a urbanização crescente, o esvaziamento rural e as secas periódicas acarretam a expansão das áreas endêmicas e o aparecimento de novos focos. As tentativas de tratamento da patologia em cães, não tem apresentado êxito. Vários ensaios

terapêuticos resultaram em fracasso ou até exacerbação da doença, ou há apenas a melhora do estado geral e dos sintomas, mas o parasitismo permanece, continuando o animal a ser uma fonte de infecção disseminando dessa maneira a doença, aumentando o risco de infecção do homem.

Palavras Chave: leishmaniose, cães, zoonoses, leishmania

## **Visceral leishmaniasis**

### **SUMMARY**

The Visceral leishmaniasis is an infection that affects animals and humans and owned large distribution in tropical and subtropical areas, where extending from central and South America to the Mediterranean countries, Africa, central Asia, India and China. Initially, it was established in rural areas, and recently expanded itself in urban areas. This expansion is due mainly to the participation of domestic dog as a reservoir, since the disease is caused by a protozoan of the genus *Leishmania*, which are parasites digenéticos, which means that their life cycle is completed in two different hosts, in the case , A vertebrate and an insect. Moreover, the change in environment, caused by the migration process, the consequent impoverishment of the distortion in the distribution of income, the growing urbanization, emptying rural and periodic droughts lead to expansion of endemic areas and the emergence of new outbreaks. Attempts to treat the disease in dogs, has not succeeded. Several therapeutic tests resulted in failure or even exacerbation of the disease, or just to improve the overall status and the symptoms, but the parasitism remains, continuing the animal to be a source of infection spreading the disease this way, increasing the risk of infection from man.

Keywords: leishmaniasis, dogs, zoonoses, leishmania

## INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral ou Calazar é uma infecção zoonótica que afeta animais e o homem. Está amplamente distribuída em todo o mundo, ocorrendo na Ásia, na Europa, na África e nas Américas.

Na Grécia, no século passado (1935), era conhecida com a denominação de ponos ou haplopinakon e na Índia (1882), era identificada como malária maligna ou ancilostomose. Observou-se na época, uma manifestação de escurecimento da pele, que deu origem ao primeiro nome da doença; febre negra, Kalajwar ou Kalazar. Em 1903, Laveram e Mesnil descreveram, quase ao mesmo tempo, o parasito em material fornecido por Leishman e Donovam. Em 1908, na Tunísia, Nicolle aponta o cão como reservatório, e, em 1915, Mackie, na Índia, identifica o flebótomo como vetor.

Na América do Sul, o conhecimento da doença data de 1913, quando Migone, em Assunção (Paraguai) descreve o primeiro caso em necrópsia de paciente oriundo do município de Corumbá – MS (Brasil). Ao mesmo tempo, Gaspar Viana descobre o uso do tártaro emético para o tratamento de leishmaniose tegumentar. Posteriormente, em 1934 a partir de um estudo realizado por PENNA et al. para o diagnóstico e distribuição da febre amarela no Brasil, 41 casos positivos para o protozoário foram identificados em lâminas de viscerotomias praticadas post-mortem. Esses indivíduos eram oriundos das Regiões Norte e Nordeste. Em 1936, Evandro Chagas aponta o *P. longipalpis*, hoje *Lutzomyia longipalpis*, como vetor, e, em 1937, Castro e Ferreira identificam o cão como reservatório da doença. Em 1956, Deane e Deane encontram a raposa infectada (*Dusicyon [Lycalopex] vetulus*), e, em 1957, Deane e Alencar aconselham o uso do DDT para profilaxia ao lado da eliminação dos cães doentes. Em 1958, Nussenzweig e Alencar indicam a técnica de Wadsworth e Maltaner (fixação do complemento) para diagnóstico.

No Estado de São Paulo a doença era conhecida apenas através de casos importados, aqui diagnosticados. Porém, em 1998, no município de Araçatuba, região oeste do Estado, foram detectados cães com suspeita de

LVA, o que desencadeou uma investigação epidemiológica confirmando a transmissão autóctone de LVA em cães na área urbana de Araçatuba e, em 1999 houve a confirmação do primeiro caso autóctone humano no Estado de São Paulo, no município de Araçatuba.

A Leishmaniose é aceita pela maioria dos autores como sendo uma zoonose que, inicialmente, estabeleceu-se em áreas rurais e, mais recentemente, em áreas urbanas. Esta mudança se deve principalmente, a participação do cão como reservatório doméstico. Além disso, as transformações do ambiente, provocadas pelo processo migratório, a pauperização conseqüente da distorção na distribuição de renda, a urbanização crescente, o esvaziamento rural e as secas periódicas acarretam a expansão das áreas endêmicas e o aparecimento de novos focos.

### **AGENTE ETIOLÓGICO**

É um protozoário da família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, com três espécies envolvidas com a infecção na leishmaniose visceral, dependendo da região geográfica: *Leishmania* (L.) *donovani*, na Ásia e África; *Leishmania* (L.) *infantum* na Ásia, Europa e África; e *Leishmania* (L.) *chagasi* nas Américas (incluindo o Brasil), onde a doença é denominada Leishmaniose Visceral Americana (LVA) ou Calazar Neotropical.

São parasitas digenéticos, o que significa que seu ciclo de vida se completa em dois diferentes hospedeiros. No caso, um vertebrado e um inseto.

As leishmanias apresentam duas formas: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor ou em meios de cultura apropriados, essa forma é fusiforme, mede cerca de 15 micrômetros e possui núcleo, citoplasma, cinetoplasto e um flagelo livre; e outra aflagelada ou amastigota, que é intracelular obrigatória, sendo encontrada nas células do sistema fagocítico mononuclear (SFM) do hospedeiro vertebrado, é arredondada ou oval, medindo 4 a 6 micrômetros de comprimento por 2

micrômetros de diâmetro, contendo núcleo, cinetoplasto e um vacúolo.

Em ambos os casos, o ciclo de vida consiste em divisão assexuada, ou seja, divisão binária.

## VETOR

O vetor da LVA é um inseto da família Phlebotominae, cuja a principal espécie é a *Lutzomyia longipalpis* (figura 3), nas Américas e no Brasil, nas cidades de Corumbá e Ladário, no estado de Mato Grosso do Sul, a *Lutzomyia cruzi* vem sendo a responsável pela transmissão da doença.

**Figura 3-** *Lutzomyia longipalpis*



Fonte: [www.vet.uga.edu/upp/nsep/Brazil2002/leishmania/Port](http://www.vet.uga.edu/upp/nsep/Brazil2002/leishmania/Port)

Os insetos desta subfamília são pequenos (medem cerca de 2,5-3,0mm), de cor palha e, e, posição de repouso, suas asas permanecem erectas e semi-abertas. Devido a essas características são popularmente conhecidos como mosquito palha, asa dura, birigui mosquito pólvora ou cangalhinha.

## BIOLOGIA

A oviposição é feita em número de 40-70 ovos, agrupando-se em locais úmidos, sombreados e ricos em matéria orgânica, onde ficam aderentes ao substrato.

À temperaturas de 25-28°C, o desenvolvimento do ovo à fase adulta ocorre em cerca de 30 dias, sendo que a eclosão dos machos ocorre antes das fêmeas, ocorrendo preferencialmente à noite. Ambos os sexos necessitam de carboidratos como fonte de energia que são extraídos de néctar de flores e

frutos.

## **COMPORTEAMENTO**

Somente as fêmeas são hematófagas obrigatórias, pois necessitam de sangue para o desenvolvimento dos ovos. Ambos os sexos tendem a não se afastar muito de seus criadouros ou locais de abrigo, podendo se deslocar até cerca de um quilômetro, com a expressiva maioria não indo além dos 250 metros.

Em matas fechadas, devido a pouca luz em seu interior, podem ser visto mesmo durante o dia, inclusive ativos à procura de possíveis animais ou o próprio homem para ser sugado.

Os criadouros em ambientes extra domiciliares são representados pelas raízes tubulares de árvores, depressões e buracos de tronco e toca de animais.

No ambiente domiciliar e peridomiciliar são encontrados em chiqueiro de porcos, bananais, tendo algumas espécies grande capacidade de se adaptarem ao ambiente domiciliar humano, quando ocorre destruição do seu habitat natural.

A sazonalidade e a densidade são dependentes de alguns fatores como temperatura, umidade (chuva), velocidade dos ventos, podendo aumentar em número nos meses quentes e úmidos, diminuindo seu número nos meses frios e secos.

Em laboratório, a longevidade da fêmea é estimada, em média, de 20 dias com dietas de açúcares e sangue.

## **EPIDEMIOLOGIA**

A leishmaniose visceral americana é um problema de saúde pública que tem atingido muitos Estados do território brasileiro. Na epidemiologia dessa zoonose, o cão (*Canis familiaris*) atua como principal reservatório do protozoário *Leishmania* (L.) *chagasi* em áreas urbanas.

A leishmaniose tem sua epidemiologia ainda bastante discutida, em vista dos diferentes comportamentos que a doença apresenta nas várias regiões. Entretanto, com os estudos realizados pela equipe do Instituto Evandro Chagas, na Amazônia, e pela equipe do professor Wilson Mayrink, em Minas Gerais, vários aspectos têm sido desvendados. Entre eles, a ressaltar: 1) é uma doença primariamente silvestre, tendo principalmente os roedores como reservatórios; 2) é transmitida por insetos do gênero *Lutzomyia*, cujo grau de antropofilia e horário de hematofagia vão determinar a disseminação do parasito; 3) em zonas não florestais.

São afetados cães de todas as faixas etárias, qualquer raça e ambos os sexos; no entanto, a infecção sintomática é incomum em cães jovens imaturos.

Considerada uma doença emergente em indivíduos portadores da infecção pelos vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), a LVA tornou-se uma das doenças mais importantes da atualidade. Encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo por sua ampla distribuição, principalmente na Ásia, Europa, África e Américas. No Brasil, a LVA está em franca expansão geográfica.

Atualmente a Organização Mundial da Saúde vem chamando a atenção para o aumento do número de casos de co-infecção HIV/Leishmaniose visceral, especialmente no sul da Europa. Tal incidência se deve ao uso de drogas e compartilhamento de agulhas e seringas. Esse tipo de transmissão tem se estendido para os países nórdicos.

A *Leishmania* possui larga distribuição em áreas tropicais e subtropicais, se estendendo desde a América Central e do Sul até os países mediterrâneos, África, Ásia central, Índia e China. A leishmaniose é considerada a segunda principal doença causada por protozoário no mundo, perdendo em incidência apenas para a Malária.

No homem a leishmaniose visceral acomete principalmente crianças e indivíduos imunossuprimidos, podendo progredir para um quadro crônico ou para a morte, caso não haja tratamento adequado.

Originalmente, a leishmaniose visceral americana atingia o ambiente silvestre, envolvendo, principalmente, canídeos silvestres. Em décadas mais recentes tem atingido áreas peri-urbanas, tendo o cão como reservatório doméstico.

Numerosas espécies de canídeos (cães, raposas e chacais), de marsupiais (gambás) e roedores foram incriminadas como reservatórios em regiões endêmicas. Os cães possuem um papel fundamental para a manutenção da doença nas áreas endêmicas, atuando como principal reservatório doméstico e fonte de infecção para os flebotomíneos, com posterior transmissão para o homem.

Já o primeiro caso brasileiro relatado data de 1934 nas regiões Norte e Nordeste, durante pesquisas de febre amarela. Desde então, a doença vem sendo descrita em vários municípios. Até 1980, 90% estavam concentrados no Nordeste, considerada área de alta endemicidade. A partir de 1990, a transmissão da doença vem ocorrendo em diversas cidades de todas as regiões do Brasil, exceto a Sul, em zonas rurais, periurbanas e urbanas de grandes centros, tais como Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP) e Corumbá e Três Lagoas (MS).

Desde o primeiro registro da ocorrência da doença, no homem, no Brasil, em 1913, provavelmente, proveniente de zona silvestre ou rural do Mato Grosso, esta vem se mostrando como um crescente problema de saúde pública (figura 6).

As transformações no meio ambiente - desmatamentos e a migração do homem da área rural para as periferias da cidade, em condições precárias de habitação e saneamento, são alguns dos fatores devem ter contribuído para a

expansão da ocorrência da doença. Os dados da Fundação Nacional de Saúde, para o período de 1984 a 1997 (Fundação Nacional da Saúde - FNS), mostram que a doença ocorre em todas as Regiões brasileiras, exceção à Região Sul, sendo que a ocorrência no Nordeste é a mais significativa, e vem ocorrendo a expansão e urbanização da doença, não só nas capitais e cidades de grande porte nordestinas, mas, também, para outras cidades situadas nas demais regiões, inclusive com mudança do perfil etário da população atingida.

### **MODO DE TRANSMISSÃO**

Tais mosquitos têm hábitos noturnos, atacando suas vítimas para sugar sangue em geral no entardecer e começo da noite.

O mosquito hospedeiro intermediário, do gênero *Flebótomo* (*Phlebotomo*), ao sugar sangue de um animal infectado, também de contamina, e em seus intestinos e glândulas salivares esse protozoário se multiplica, sendo então as chamadas formas de leptomonas encontradas no buco-faringe desses mosquitos. Tais mosquitos, ao sugarem sangue posteriormente, injetam nesse ato também tais formas infectantes da *Leishmania*, a qual caindo da circulação sanguínea desse novo hospedeiro (chamado hospedeiro definitivo) causa a doença.

### **PERÍODO DE INCUBAÇÃO**

É aquele intervalo que vai desde a entrada do agente no organismo até o aparecimento dos sinais clínicos.

Varia de 10 dias a 24 meses, sendo em média dois a quatro meses. Nos animais o período de incubação varia de três a sete meses, podendo se manifestar após anos de terem saído de áreas endêmicas.

### **PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE**

Ocorre enquanto persistir o parasitismo na pele ou no sangue circulante dos animais.

Nos animais o parasita se encontra no sangue periférico, por isso os cães são os grandes reservatórios, enquanto que no homem os parasitas se encontram principalmente no baço, medula óssea e fígado, devido a menor temperatura corpórea.

Além disso, o indivíduo uma vez contaminado, terá para sempre o parasita em seu organismo, podendo haver recidivas em casos de queda de imunidade.

## **ASPECTOS CLÍNICOS**

### **ASPECTOS CLÍNICOS EM HUMANOS**

Dependendo da interação agente – hospedeiro, a infecção por *Leishmania (L.) chagasi* pode resultar em diferentes tipos de infecção e manifestações clínicas, em função da resposta do organismo infectado.

#### **- Infecção assintomática**

Ocorre quando a resposta ao agente é uma reação local com destruição do parasita fagocitado por histiócitos e interação parasita – hospedeiro, com persistência do parasita na forma latente no organismo, por tempo indeterminado.

Esta forma clínica é evidenciada em diferentes estudos clínicos que mostram alta taxa de indivíduos sorologicamente positivos ou reatores no teste intradérmico, sem evidência de doença clínica. Cerca de 30% dos adultos de áreas endêmicas tem teste intradérmico fortemente positivo sem história de doença prévia.

Quando a resposta do organismo se dá através de fagocitose e multiplicação dos parasitas dentro dos macrófagos com disseminação para o sistema reticuloendotelial, dependendo de fatores de risco associados, temos um espectro de doença que varia desde formas oligossintomáticas (“sub-clínicas”) até a síndrome completa ou calazar propriamente dito.

- Infecções oligossintomáticas ou "sub-clínicas"

Esta forma é a mais freqüente nas áreas endêmicas. Devido à presença da Leishmania nos macrófagos teciduais, pulmões, intestinos, linfonodos e, principalmente, nos órgãos hematopoiéticos, surgem manifestações inespecíficas como: febre, tosse seca, diarreia, sudorese, adinamia persistente e discreta visceromegalia, com baço geralmente impalpável e fígado um pouco aumentado. Estes sintomas podem persistir por cerca de 3 a 6 meses com resolução espontânea sem terapêutica específica ou evoluir para calazar clássico no período de 2 a 15 meses.

Entre os fatores de risco associados com o desenvolvimento do calazar estão a desnutrição (crianças desnutridas infectadas têm um risco relativo nove vezes maior de desenvolver calazar quando infectadas do que crianças nutridas) e imunossupressão primária ou secundária (principalmente infecção pelo HIV).

- Forma aguda

A forma aguda disentérica caracteriza-se por febre alta, tosse e diarreia acentuada podendo ser semelhante a quadros sépticos. Pode haver alterações hematológicas e hepatoesplenomegalia discreta, podendo o fígado estar normal e o baço não ultrapassar 5 cm. Geralmente, tem menos de 2 meses de história. O quadro pode ser confundido com o da febre tifóide, malária, esquistossomose mansônica, doença de Chagas aguda, histoplasmose aguda e outras doenças febris agudas.

A elevação de globulinas séricas é marcante com grande concentração de anticorpos específicos IgM e IgG anti-leishmania. O encontro do parasita no mielograma não é tão habitual como nos casos clássicos, porém o parasitismo esplênico e hepático é intenso.

- Calazar clássico

As características desta forma são semelhantes nas diferentes regiões

do mundo, sendo uma doença de evolução prolongada com sinais de desnutrição proteico-calórica e aspecto edemaciado do paciente com abdômen pertuso devido a hepatoesplenomegalia. As alterações de pele (coloração pardacenta ou de cera velha nas Américas e escurecidas na Índia), são freqüentemente observadas.

Nos casos crônicos agudizados pode haver um indício abrupto com febre alta. Os sintomas iniciais são pouco característicos, porém a febre é persistente com 2 a 3 picos diários ou às vezes, intermitentes. Associam-se sintomas gastrointestinais (diarréias, disenteria ou obstipação, náuseas e vômitos), adinamia, prostração, sonolência, mal estar e progressivo emagrecimento. Podem ocorrer manifestações hemorrágicas como epistaxes, petéquias, sangramento gengival e outros, que são incomuns no início do quadro. As manifestações respiratórias lembram um "resfriado comum que não está passando", com tosse seca ou pouco produtiva.

No período de estado as características da doença ficam mais marcantes. A febre quase sempre está presente variando de 37 a 38°C, chegando a 40°C ocasionalmente, quase sempre devido a complicações bacterianas ou virais associadas. É freqüente febre irregular com períodos de apirexia de 1 ou 2 semanas. Há um emagrecimento lento que leva a caquexia acentuada apesar do apetite preservado. Associa-se palidez, cabelos secos e quebradiços, cílios alongados, dificuldade de deambulação, edema de pés e mãos. O abdômen é volumoso às custas de exuberante hepatoesplenomegalia. O baço é de consistência elástica ou levemente endurecida atingindo a cicatriz umbilical ou, em alguns casos, a crista ilíaca do lado oposto. A hepatomegalia pode atingir diversos tamanhos, há o aumento tanto do lobo direito como do esquerdo e, às vezes, fazendo um plastrão único com o baço dando a impressão de uma única víscera no abdômen. A sintomatologia geral é rica e, além da tosse e sintomas gastrointestinais, são comuns: dispnéia de esforço, cefaléia, zumbido, dores musculares, artralgia, retardo da puberdade e amenorréia.

Na fase final os pacientes estão gravemente enfermos, embora tolerem níveis críticos de hemoglobina no sangue periférico (5 – 6g%). São comuns dispnéia os mínimos esforços, sopro sistólico plurifocal e insuficiência cardíaca. A pancitopenia periférica com globulinas elevadas é regra. Estes casos geralmente não respondem prontamente ao tratamento habitual e o óbito é freqüente como consequência de complicações. As causas de óbito mais comuns são broncopneumonias, gastroenterites, septicemias, hemorragias agudas, insuficiência cardíaca devido à anemia grave, caquexia e coagulopatias transfusionais.

- Aspectos clínicos em em cães

A intensidade do parasitismo aparentemente não está associada diretamente à gravidade do quadro clínico, podendo ser observado cães muito infectados com sintomatologia leve.

A enfermidade é de gravidade variável e as lesões cutâneas são as observações mais freqüentes e aparentes, consistindo em áreas de alopecia, com descamação eczematosa, principalmente ao redor dos olhos (óculos, figura 1), nas articulações e pregas de pele. Algumas vezes, observam-se pequenas ulcerações, que podem ou não estar cobertas por crostas, no nariz, pavilhão auricular e dorso. As lesões cutâneas apresentam-se infectadas por grande quantidade de *Leishmania* sp. Podem ser observadas ulcerações nas mucosas nasal e bucal, o que favorece ao vetor um acesso direto aos macrófagos parasitados das lesões cutâneas.

**Figura 1** - Dermatite periocular (óculos)



Fonte: Divisão de Zoonoses Marília, 2004.

Ocorrem, com frequência, conjuntivite, queratite e anemia. O sinal patognomônico da leishmaniose visceral canina e, comum na maioria dos casos sintomáticos, é o crescimento exagerado das unhas ou onicogribose.

Na doença crônica, muitos animais manifestam anorexia, febre irregular, apatia, polipnéia, palidez de mucosas, caquexia, linfadenopatia generalizada, leucopenia, emaciação, hepatoesplenomegalia. Em alguns casos ocorrem edemas em diferentes partes do corpo e hemorragias nasais. Não são raros longos períodos de remissão, seguidos pelo reaparecimento da doença. Mais freqüentemente, a infecção progride lentamente para a morte. As hemorragias por trombocitopenia também podem ser fatais.

Os principais sinais dermatológicos (figura 2) da leishmaniose visceral consistem de descamação, seborréia, onicogribose, ulceração e alopecia, que geralmente é simétrica. Alguns cães com alta carga parasitária não apresentam sinais clínicos. Freqüentemente também ocorre discrepância entre a intensidade da infecção e a condição clínica do animal.

**Figura 2:** Sinais Dermatológicos



Fonte: CCZ Bauru-SP, 2004.

## **DIAGNÓSTICO**

### **Em humanos:**

É baseado em dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

-Dados clínicos: pela pesquisa de sinais e sintomas peculiares.

Normalmente febre, hepatoesplenomegalia, anemia e manifestações hemorrágicas. As formas oligossintomáticas são de difícil diagnóstico fora das áreas de transmissão, devendo-se estar atento, para quadros de tosse persistente, diarreia intermitente por mais de três semanas, adinamia, aumento discreto do fígado e/ou baço, geralmente sem febre. Frequentemente, estes quadros, são confundidos com processos virais ou enteroparasitoses.

-Dados epidemiológicos: (procedência, faixa etária, presença de cães doentes nas vizinhanças, conhecimento acerca do vetor, etc). Avaliar o local de residência ou viagens para áreas endêmicas ou com possibilidade de introdução recente da doença. Também deverão ser avaliadas a ocorrência de casos caninos e a presença do vetor.

-Dados laboratoriais: pelos achados sugestivos no hemograma, eletroforese de proteínas, encontro do parasita em aspirado de medula óssea ou realização de provas sorológicas específicas.

A *Leishmania donovani* pode ser facilmente encontrada em órgãos que contenham células do sistema fagocítico mononuclear. A frequência do encontro do parasita em tais órgãos é, pela ordem, a seguinte: baço (95 a 97%), medula óssea (90%), fígado (75%), gânglios linfáticos (64%), pele, sangue periférico e mucosa nasal. O material obtido deve ser corado pelos métodos de Giemsa, Leishman ou Wright, enviados para cultura (NNN ou Schneider) ou inoculados em hamster (*Mesocricetus auratus*). A inoculação raramente é empregada, estando seu uso restrito a pesquisa, devido ao longo tempo de observação necessário (3 meses). O meio de cultura mais frequentemente empregado é o conhecido NNN, constituído de ágar e sangue de coelho desfibrinado. Os tubos semeados deverão ser conservados à temperatura de 22°C por período de 1 a 4 semanas, mas, geralmente os parasitas podem ser detectados já na primeira semana.

### **Métodos Diretos:**

A punção esplênica só é aconselhável quando o baço está realmente aumentado de volume. E, sempre deve ser realizado com o paciente internado, apesar de os acidentes (hemorragias peritoneais) serem infreqüentes.

A punção medular é feito em qualquer osso que seja rico em medula vermelha: esterno, osso íliaco, epífise inferior do fêmur, epífise superior da tíbia, apófises espinhosas vertebrais. A punção esternal em adultos, a crista ilíaca posterior e a punção tibial em crianças são as mais freqüentemente empregadas. Dentre os métodos diretos, a punção medular, pela simplicidade de execução, deve constituir abordagem de escolha na identificação do parasita.

Usa-se uma agulha com mandril, bisel curto, luz de 1 a 2 mm, bem afiada e conectada a uma seringa bem ajustada e de grande capacidade, a fim de permitir vácuo adequado à aspiração medular. A punção deve ser feita entre o 2º e o 3º espaço intercostal, logo abaixo do ângulo de Louis.

Na punção hepática, pode-se usar a agulha de Vim-Silverman ou Menghini, empregada em biópsia. O fragmento de fígado obtido deve ser usado para realização de esfregaços e inclusão em parafina. Deve ser feito repouso posterior no leito e, antes, provas de coagulação e sangue.

A punção ganglionar é indicada somente em casos de grandes enfartamentos, fazendo-se a pesquisa no suco extraído do centro do gânglio. Devem ser preferidos os gânglios epitrocleanos ou inguinais.

### **Métodos Indiretos:**

Eletroforese de proteínas: há uma acentuada queda do teor de albumina e elevação importante da fração gama, não ocorrendo alterações significativas nas frações alfa e beta. Esses achados se normalizam lentamente após a cura do paciente, período esse que pode ser superior a um ano (Veronesi, 1995), não devendo, portanto, ser usado como critério de cura. Essas alterações são

tão mais intensas quanto maior for a duração da doença.

Dosagem das proteínas e frações pelo método do fracionamento salino: os resultados obtidos vão revelar o que foi mencionado na eletroforese, apenas com a diferença de que as globulinas são dosadas em conjunto. Os níveis de albumina podem variar entre 1,1 e 4,08 g% e os de globulina entre 6,64 e 11,80.

Provas de função hepática: as aminotransferases podem estar discretamente aumentadas (duas vezes acima do valor normal). Destas, a ALT (alanina aminotransferase) é a que mais freqüentemente se altera, podendo estar elevada nos casos de icterícia ou durante o tratamento com antimoniais. Também, dentre as chamadas "provas de função hepática", estão alteradas as seguintes: turvação do timol, cefalina colesterol (Hanger), Takata-ara, formol gel, retenção da bromossulfaleína, tempo de protombina.

A prova de formol-gelificação realiza-se facilmente por adição, em tubo de ensaio, de uma gota de formol a 40% a 1 mililitro de soro do doente. Quando positivas, ocorrem opacificação e gelificação do soro dentro de 24 horas. Todavia, nos soros com alto teor de globulinas, o fenômeno é verificado quase que instantaneamente.

Alterações hematológicas: ocorrem na quase totalidade dos casos. O hemograma mostra anemia do tipo normocítica normocrômica, e uma leucopenia com ausência de eosinófilos é quase uma constante. A trombocitopenia é, via de regra, a última das alterações hematológicas a ocorrer.

Testes imunológicos: os testes sorológicos evoluíram muito desde a utilização, por Jemma e Di Cristina no início deste século, da Reação de Fixação de Complemento, empregando, como antígeno, extratos de baço e fígado de pessoas falecidas com a doença.

Os que se destacam por sua maior sensibilidade e especificidades são, a

RIFI, a contra imunoeletroforese, o ELISA e uma modificação deste, o Dot-ELISA. Este último, emprega como antígeno *Leishmania donovani* adsorvido em discos de nitrocelulose, possuindo a vantagem de não necessitar de equipamentos sofisticados e utilizar soro em papel de filtro. A reação pode utilizar, como antiimunoglobulina humana, tanto IgG quanto IgM conjugada a uma peroxidase. O resultado é visual e se traduz por um ponto (Dot do inglês) sobre o disco de nitrocelulose, quando positivo. Pode ocorrer reação cruzada com Doença de Chagas e leishmaniose cutâneo-mucosa, porém em títulos inferiores aos do calazar. Entretanto, o Dot-Elisa não presta ao controle de cura, uma vez que nenhum dos pacientes apresentou negatificação dos títulos após 12 meses de seguimento. Modificações recentes na técnica da reação vão permitir que o teste possa ser realizado em menos de 5 minutos, o que vai diminuir muito o tempo gasto no diagnóstico da doença.

No calazar clássico são observadas várias alterações no hemograma como: anemia, com hemoglobina inferior a 10g%; leucopenia, com leucócitos podendo ser inferiores a 2.000 células/mm<sup>3</sup> e plaquetopenia, com plaquetas inferiores a 100.000 células/mm<sup>3</sup> e, freqüentemente, abaixo de 40.000 células/mm<sup>3</sup>. Alteração de enzimas hepáticas com transaminases em geral duas vezes o valor normal. As proteínas plasmáticas mostram albumina inferior a 3,5g% e globulinas muito elevadas, acima de 5g%, podendo chegar a 10g%, com aumento específico da fração gama o que é bastante característico e representa a grande quantidade de anticorpos específicos no soro.

No calazar agudo os achados laboratoriais são menos evidentes, com anemia e leucopenia discretas e plaquetas normais, porém as globulinas estão elevadas.

Na forma oligossintomática os exames laboratoriais estão normais ou com discretas alterações comuns as parasitoses intestinais.

### **Em cães:**

O diagnóstico de leishmaniose é dificultado devido à variedade de sinais clínicos, achados histopatológicos inespecíficos e também ao fato das lesões microscópicas observadas poderem ser comuns a outras doenças e alterações imunomediadas.

#### O diagnóstico se divide em três categorias principais:

- Diagnóstico parasitológico
- Diagnóstico imunológico
- Métodos moleculares (PCR)

#### Diagnóstico parasitológico

É o método de diagnóstico mais simples e mais comumente utilizado. É baseado na observação das formas amastigotas pela histopatologia ou citologia utilizando-se esfregaços de medula óssea ou aspirados de linfonodos corados pelo Giemsa. Este método é altamente específico e de baixo custo, mas possui pouca sensibilidade. A utilização da técnica de imunoperoxidase possibilita detecção mais eficiente das formas amastigotas nos tecidos infectados.

De acordo com o Dr. José Rodrigues Gonçalves Neto do Centro de Controle de Zoonoses de Bauru, o exame parasitológico é um exame complicado, pois é feita a punção do linfonodo poplíteo (figura 8) e da medula óssea, só que se o procedimento não for bem coletado (com profissional treinado), ao invés de ele dar um resultado, ele deixará a pessoa em dúvida.

**Figura 3-** Punção do linfonodo poplíteo



Fonte: Divisão de zoonoses de Marília, 2004

Quando o exame parasitológico der positivo, é considerado um animal positivo. Já, quando o exame der negativo, é de se desconfiar, pois pode ser:

- início da doença;
- coleta mal feita;
- laboratório não habilitado/credenciado.

Diagnóstico imunológico

É baseado na detecção de anticorpos (principalmente IgG e especialmente IgG1) anti-*Leishmania* ou respostas celulares específicas. Os quatro principais testes sorológicos aplicados são IFAT, ELISA, DAT e Western Blot. O IFAT é considerado o melhor dos testes, devido à alta especificidade e sensibilidade e apresenta maior repetibilidade e resultados mais confiáveis em relação àqueles que usam antígenos solúveis, como a fixação de complemento. O ELISA é mais sensível, porém menos preciso que o IFAT, pois apresenta reação cruzada com *Trypanosoma cruzi* e *Babesia*.

Métodos moleculares (amplificação/detecção do DNA de *Leishmania*)

O PCR utiliza primers do rRNA para identificar parasitas a partir de grande variedade de amostras, incluindo medula óssea humana e canina, linfonodos, biópsias de pele e amostras heparinizadas de sangue total. Este método é útil para o diagnóstico de *Leishmania*, no acompanhamento de pacientes antes e após o tratamento e na identificação da espécie de parasita

envolvido. Esta é uma técnica muito sensível, mas nem sempre disponível para os diagnósticos de rotina.

Contudo, o de escolha é a demonstração do parasito através de exame direto de amostras de coletas de lesão de pele, biópsia de linfonodo ou medula óssea. Em município em que a transmissão da LVA ainda não tenha sido confirmada deverá ser realizada a identificação da espécie de *Leishmania*, confirmada pelos laboratórios de referência nacional.

O diagnóstico deverá ser feito em todos os cães que compõe a área delimitada nos municípios com transmissão autóctone confirmada de LVA, através de exames sorológicos: Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), kit Biomanguinhos, sendo que o resultado é considerado positivo quando a titulação é igual ou superior a 1:40 (cuidado, pois, pode haver Reações Cruzadas com *Babesia canis e Erlichia canis*), podendo então, dar resultado falso-positivo. Portanto, desde o início deste ano, o Ministério da Saúde exige dois tipos de exames, o RIFI e o Elisa para a confirmação do diagnóstico desta doença.

Então, de acordo com a bióloga Cristiane Camargo do laboratório do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) de Araçatuba é utilizado um papel filtro para se colher o sangue da orelha dos animais suspeitos, e se, o título der igual ou maior que 1:40, o animal é considerado positivo, já se der abaixo de 1:40, é considerado negativo. Na verdade, o RIFI não testa a presença do parasita, e sim, a presença de anticorpos contra o parasita (e só pode produzir anticorpos se você já teve ou tem contato com o parasita). Alguns cães não atingiam o título 1:40, mas se fosse negativo, não teria título algum, daí se soltava o laudo como um cão inconclusivo, aí após 3 meses era coletado novamente o sangue e se fazia o RIFI, e, quase 80% dos cães eram positivos. Por isso, o Elisa elimina um pouco este laudo inconclusivo, porque ele é um teste mais abrangente, mais específico, pegando uma escala maior de títulos. Portanto, todos os cães são triados por Elisa, separando os animais

positivos dos negativos, os negativos do Elisa vão para o RIFI, e normalmente estes dois testes se batem, não ocorrendo resultado falso-positivo. Os resultados dos exames demoram cerca de 60 dias para chegar, e não é tão demorado pela realização, execução do exame em si, mas pela parte burocrática, pois assim que o exame fica pronto no Instituto Adolfo Lutz, ele passa para o Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) e depois chega ao Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) de Araçatuba. Ainda está em andamento o projeto de funcionamento do laboratório para a realização dos exames de Elisa e RIFI no CCZ de Araçatuba, o que irá agilizar os resultados dos exames dos animais, obtendo resultados em poucos dias. E ainda, o proprietário pode fazer a contra prova no período de 10 dias após o resultado, porém, este exame será particular, e a Unesp de Araçatuba faz por R\$ 10,00 a R\$ 15,00 (pesquisa de mercado ano de 2004).

Alguns cães são não positivos, porque:

- existem cães que levam anos só ficando como inconclusivo, pois tiveram uma boa nutrição, um bom sistema imunológico, foram bem tratado, etc (ele vai estar sempre "brigando" um pouquinho com o parasita e o título não vai aumentar);
- algumas doenças podem dar reação cruzada.

### **Diagnóstico diferencial:**

Febre tifóide, tuberculose, malária, esquistossomose, AIDS, mononucleose infecciosa, hepatite crônica, cirrose, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, endocardite bacteriana, enterobacterioses como a salmonelose, brucelose e forma aguda de doença de Chagas.

## **TRATAMENTO**

### **Tratamento em Humanos**

As opções terapêuticas para o tratamento de humanos são:

#### **A) Antimoniato Pentavalente (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 OMS. A droga disponível no Brasil é apresentada na forma de frascos (ampolas) de 5ml que contêm 1,5g do antimoniato bruto, correspondendo a 405 mg de Sbv, 1ml equivale a 81mg de Sbv .

Tempo de tratamento mínimo 20 dias e máximo de 40 dias.

Todo paciente deve ser avaliado clinicamente antes do início do tratamento. Atenção especial deve ser dada a pacientes acima de 50 anos e àqueles com antecedentes de hepatopatia, nefropatia e pancreatopatia crônicas, risco para doenças cardiovasculares (arritmias, doença coronariana, cardiopatias congênitas, hipertensão arterial crônica, Doença de Chagas etc...).

A dose preconizada é de 20mg/Sbv/kg/dia, por via endovenosa (EV) ou intramuscular (IM). Quando for utilizar a via endovenosa, recomenda-se diluir o produto em 100 ml de soro glicosado e aplicá-lo lentamente. 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. A dosagem diária deve ser calculada em função do elemento antimônio, que constitui o princípio ativo do medicamento.

O sucesso do tratamento é variável em função de amostras de leishmania envolvida e da possibilidade de desenvolvimento de resistência. Existem também evidências de que insucesso seria decorrente de fatores relacionados com a resposta imune do hospedeiro.

Recomenda-se avaliação eletrocardiográfica antes do início do tratamento e semanalmente após o início do mesmo. Durante o tratamento é recomendada a realização de pelo menos um eletrocardiograma semanal até o fim do tratamento. No caso de pacientes que apresentem comorbidades passíveis de complicação, preconiza-se exame eletrocardiográfico duas vezes

por semana.

O ideal é a monitorização cardíaca contínua durante a infusão do medicamento até, no mínimo, 30 minutos após o término do mesmo, deverá ser realizada rotineiramente, principalmente para aqueles pacientes que apresentem maior risco para o desenvolvimento de arritmias cardíacas.

Caso seja(m) verificada(s) alteração eletrocardiográficas durante o tratamento, intensificar monitorização clínica e eletrocardiográfica do paciente; nessas situações avaliar caso a caso a necessidade de suspensão do tratamento.

As alterações cardíacas secundárias ao tratamento mais freqüentemente relatadas são as alterações de repolarização (representadas pelo achatamento ou inversão da onda T e o alargamento do espaço QT) e alterações de ritmo.

Exames bioquímicos (uréia, creatinina, transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), bilirrubinas, fosfatase alcalina, amilase), dosagem de eletrólitos (sódio, potássio) e hemograma devem ser realizados semanalmente a fim de se identificar possíveis efeitos adversos e/ou descompensação de patologias prévias (hepatopatia e nefropatias). Avaliar caso a caso as alterações e as medidas a serem adotadas, dentre as quais a redução ou suspensão da droga.

O uso do antimoníato pentavalente é contra-indicado em gestantes (partos pré-maturos), pacientes com insuficiência renal e/ou hepatocítica, arritmias cardíacas e Doença de Chagas.

## **B) Esquemas alternativos**

Dentre os esquemas alternativos de tratamento incluem-se a Anfotericina B, Anfotericina B lipossomal, Anfotericina B coloidal, Pentamidina.

- Alguns cuidados a serem cuidados:
  - Manuseio da plaquetopenia

Nos casos de plaquetopenia, em que o número total de plaquetas for inferior a 50.000 células / mm<sup>3</sup> (cinquenta mil), recomenda-se que a via de administração parenteral de medicamentos (incluindo-se a do antimonial pentavalente) seja endovenosa (EV). Isso se deve ao fato de que a via intramuscular (IM) oferece grande risco de formação de hematomas (inclusive intramusculares), os quais, além de proporcionar grande desconforto ao paciente, podem ser foco de infecções secundárias.

No caso da adoção da via IM é fundamental observar o surgimento de sinais flogísticos locais (dor, calor, hiperemia, edema/endurecimento). Nestes casos, descartar a região acometida como local de aplicação. Se necessário, reavaliar o número de plaquetas e adotar a via EV.

Em pacientes com plaquetopenia em que o número total de plaquetas for inferior a 10.000 (dez mil) células/ mm<sup>3</sup> recomenda-se considerar a transfusão profilática de plaquetas mesmo na ausência de sangramentos ativos.

Em situações de sangramentos ativos, quando possível, deve-se adotar medidas locais (compressão, tamponamentos , aplicação de gelo etc.).Entretanto, quando medidas locais não forem efetivas e/ou paciente sob risco de vida (hemorragia gastrointestinal, hematúria etc.) a transfusão de plaquetas deve ser considerada.

- Paciente neutropênico febril

Pacientes com LVA freqüentemente apresentam neutropenia (número de neutrófilos inferior a 1000 células/ mm<sup>3</sup>) associada a leucopenia. Nessas situações tais pacientes apresentam risco elevado para infecções bacterianas e fúngicas secundárias, muitas vezes evoluindo para sepse. Diante disso, nessas situações recomenda-se a investigação de possíveis focos infecciosos através de:

a) - Hemograma ( 18,00 reais\*);

- b) - Hemocultura (70,00 reais - no mínimo 3 amostras\*);
- c) - Urina I / EAS (10,00 reais\*);
- d) - Urocultura(25,00 reais\*);
- e) - Raio X de tórax (35,00 reais\*) e seios da face (45,00 reais\*);
- f) - Cultura de escarro (25,00 reais\*);
- g) - Mielograma (citologia, bioquímica e cultura) caso haja sinais de infecção de sistema nervoso central, tais como: cefaléia, náusea / vômito, rigidez de nuca, alteração do nível de consciência, crises convulsivas, etc:

A escolha do antibiótico a ser administrado deve ser fundamentada, sempre que possível, nos microorganismos isolados. Quando houver evidências de infecções secundárias, mas sem o isolamento de microorganismos, optar por antibioticoterapia de amplo espectro.

\*Fonte dos valores dos exames: Pesquisa de Mercado,2004.

#### - Acompanhamento do paciente

A avaliação da resposta à terapêutica é feita através da regressão da febre nos primeiros cinco dias de tratamento, melhora do estado geral e nutricional, regressão da esplenomegalia em aproximadamente 50% e melhora dos parâmetros hematológicos até o término do esquema.

Os critérios de cura clínica são: aumento progressivo de peso, regressão da esplenomegalia (baço residual pode persistir por meses); ausência de febre, a partir da primeira semana de tratamento e, normalização dos exames laboratoriais inespecíficos, a partir da segunda semana de tratamento.

O paciente deverá ter seguimento durante um ano, sendo mensal nos primeiros seis meses e trimestral a partir do sexto mês.

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

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença de crescente importância em

indivíduos portadores da infecção por HIV, o que vem motivando recomendações para que esta doença seja incluída como critério indicativo de diagnóstico de AIDS.

A partir de meados da década de oitenta esta co-infecção tornou-se a principal causa de aumento de incidência de LV na região do Mediterrâneo, tendo sido registrada em 33 países de vários continentes - Ásia, África, América do Sul (inclusive o Brasil) e Europa - com aproximadamente 2.000 casos notificados até o ano 2000, a maioria dos quais em países do sudoeste europeu (Espanha, Portugal, França e Itália).

Com o advento da HAART (Highly active antiretroviral therapy) houve, nos últimos anos, uma significativa mudança na epidemiologia e no prognóstico da co-infecção, com evidente constatação de redução da incidência em países como a Itália, França e Espanha. Em 1994 a Organização Mundial de Saúde (OMS) organizou uma rede de vigilância que incluíam 13 instituições. Em 1998, este número cresceu para 28 instituições que contribuem para melhoria da detecção de ambas as doenças, melhor descrição e manejo destes pacientes. Os números continuam a ser subestimados no entanto, já que a detecção dos casos é passiva e a vigilância médica na maioria das vezes inadequada. A leishmaniose visceral não está incluída na lista de doenças definidoras de AIDS, e conseqüentemente é raramente notificada nos sistemas de notificação de AIDS. A OMS tem utilizado um Sistema de Informações Geográficas (SIG) para mapear e monitorar os casos de co-infecção melhorando as informações epidemiológicas e possibilitado a visualização da cobertura de cada instituição membro da rede. Até 1998, foram relatados à rede, um total de 1440 casos de co-infecção. Oitenta por cento dos casos são de área urbana, com uma predominância dos casos nas áreas costeiras.

No Brasil, a ampliação da área de distribuição geográfica da AIDS e sua extensão para camadas mais pobres da população e a crescente urbanização

da LV fazem supor que a prevalência da co-infecção LV / HIV venha a aumentar nos próximos anos. Por outro lado, dado que a HAART é amplamente distribuída em nosso país, é possível que também aqui seja verificado impacto na redução da incidência.

A manifestação da leishmaniose como doença associada à AIDS pode ocorrer após infecção primária por *Leishmania* sp ou após reativação de infecção pregressa, reativação esta associada à imunodeficiência causada pelo HIV.

Em algumas regiões de Portugal e da Espanha a LV é a terceira infecção oportunista mais comum em casos de AIDS. Nestes países, a elevada frequência desta associação é devida tanto à reativação da infecção leishmaniótica quanto a uma forma alternativa (antroponótica) de infecção primária, decorrente da inoculação intra-venosa de *Leishmania* sp, por meio de compartilhamento de agulhas e seringas, entre viciados em drogas (transmissão inter-humana). Dentre os casos notificados, cerca de 90% eram do sexo masculino, predominantemente na faixa etária de 31 a 40 anos e, na distribuição da casuística por categoria de exposição ao HIV, houve predomínio de usuários de drogas endovenosas.

- Aspectos clínicos da leishmaniose visceral / HIV

A tríade clássica – febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia – se manifesta em 75% dos casos. Estudo recente comparando 73 casos de LV / AIDS com 39 casos de LV clássica evidenciou menor frequência de esplenomegalia (80.8%) entre os pacientes HIV positivos do que entre os HIV negativos (97.4%). Dentre outros dados observados nesta série cabe destacar que as contagens de linfócitos CD4 resultaram menores que 200 células/ mm<sup>3</sup> em 87.1% dos casos de AIDS.

Da mesma forma que na LV clássica a hipergamaglobulinemia é uma importante alteração laboratorial.

Outros sintomas e sinais comuns são: astenia, emagrecimento e adenomegalias.

O acometimento de trato gastrointestinal é freqüente podendo ocorrer diarreia, disfagia, odinofagia e epigastralgia. O trato respiratório é freqüentemente envolvido, geralmente de forma assintomática. O acometimento cutâneo isolado é incomum, havendo, entretanto, relatos de casos de encontro de amastigotas em pele íntegra, em tatuagens, e em lesões de Sarcoma de Kaposi, herpes simples e herpes zoster.

Devem ser incluídas no diagnóstico diferencial doenças oportunistas tais como: tuberculose disseminada, micobacterioses outras disseminadas, linfomas, histoplasmose, infecção por CMV e outras.

- Diagnóstico da leishmaniose visceral / HIV

Testes usados em estudos epidemiológicos de larga escala, como sorologia e reação de Montenegro têm, notadamente em HIV positivos, baixa sensibilidade. Mais de 40% dos pacientes com co-infecção têm testes sorológicos para *Leishmania* negativos sendo, portanto, a demonstração do parasita, em tecidos, pré-requisito para o diagnóstico e para instituição do tratamento.

O isolamento do agente em amostras de sangue, através de exame direto ou cultura, tem positividade maior do que a observada na LV clássica, mas não se constitui um método diagnóstico de eleição dado que sua sensibilidade é menor do que a verificada em materiais obtidos a partir de medula óssea, sendo que sensibilidade de 70 a 93% e de 60 a 100% são registradas, respectivamente, em exame direto de aspirado e em mielocultura. São, também, relatados em vários trabalhos, isolamento de *Leishmania* sp em material de biópsias de gânglios e de trato gastrintestinal.

Quanto às medidas de vigilância impõem-se, entre outras, o diagnóstico precoce dos casos de co-infecção. Para que este diagnóstico seja

implementado, o Programa Estadual de Controle de DST/AIDS recomenda a realização de teste sorológico anti-HIV em todos os pacientes com leishmaniose visceral maiores de 13 anos que residam nas áreas endêmicas do Estado de São Paulo.

- Tratamento da leishmaniose visceral / HIV

O tratamento utilizado na co-infecção tem sido semelhante ao indicado para a LV em indivíduos imunocompetentes.

- Antimonial pentavalente

A droga de escolha é o antimonial pentavalente (Sbv), na dose de 20mg/Kg/dia, sem limite máximo diário, durante quatro semanas, período que pode ser prolongado dependendo da resposta.

De preferência a via de administração é intravenosa, pois a aplicação intramuscular, além de dolorosa, pode ser impraticável devido ao grande volume da solução.

Quanto aos efeitos colaterais, verifica-se toxicidade pancreática, cardíaca e renal. Dosagem das enzimas pancreáticas, hepáticas, avaliação da função renal e eletrocardiograma devem ser solicitados antes e durante o tratamento. Hiperamilasemia é muito freqüente e pancreatite pode ocorrer, principalmente em imunocomprometidos.

Até o momento, não existem dados suficientes na literatura com relação a interação medicamentosa entre Glucantime e Antiretrovirais. Recomenda-se monitorização laboratorial rigorosa na co-administração de drogas que potencialmente causam pancreatite, como: DDI, d4T e 3TC.

- Anfotericina b

A Anfotericina B é uma alternativa, já que é um potente agente anti-Leishmania que pode ser usado como droga opcional de primeira linha (segunda opção de tratamento, ficando reservada aos pacientes que não

responderam aos antimoniais). A dose é de 0,5mg/Kg/dia até uma dose total de 1,5 a 2,0g. Por serem comuns as reações de hipersensibilidade, recomenda-se que as duas primeiras aplicações sejam feitas com um quarto e , metade da dose, respectivamente. O antibiótico deve ser diluído em 500 ml de soro glicosado e administrado gota a gota durante 6 horas, com o frasco devidamente protegido da ação da luz. Para evitar a flebite, associa-se à solução 100 mg de hidrocortisona ou outro corticosteróide em dose equivalente. Dentre os efeitos adversos mais importante temos a nefrotoxicidade, hipocalcemia, hipomagnesemia e anemia.

- Outros esquemas

Outras drogas já foram testadas, porém com experiência muito limitada, dentre elas: Pentamidina, Itraconazol, Paramomicina, Tetraciclina, Allopurinol, Miltefosina, além da combinação de antimonial com Interferon-gama.

- Profilaxia secundária

A terapia de manutenção está indicada em todos os casos. Dentre os pacientes co-infectados, 60 à 90% apresentam recidivas após 12 meses de tratamento. Não dispomos de estudos randomizados comparando as drogas. O Glucantime tem se mostrado eficaz na terapia de supressão. Em um estudo de 37 pacientes acompanhados durante um ano, 93% não apresentaram recidivas.

Sugere-se a manutenção do Glucantime como primeira opção, na dose de 850 mg/mês. A dose da Anfotericina B não está estabelecida, podendo ser utilizada Anfotericina lipossomal, 03mg/Kg/mês (dose máxima 200mg/mês) ou Pentamidina intravenosa, na dose de 04mg/Kg, 2 à 4 vezes/semana, como alternativas. Alguns trabalhos têm sugerido o uso do Itraconazol, na dose de 400 mg/dia, porém com experiência ainda muito limitada.

Até que sejam realizados estudos conclusivos, a profilaxia secundária não deve ser interrompida mesmo nos casos em que houver melhora da

resposta imune após a utilização de HAART.

### **Tratamento em Cães**

As tentativas de tratamento de cães, utilizando drogas que tem eficácia em humanos, não tem logrado êxito.

Vários ensaios terapêuticos resultaram em fracasso ou até exacerbação da doença, ou então, há apenas a melhora do estado geral e dos sintomas, mas o parasitismo permanece, continuando o animal a ser uma fonte de infecção para o flebotomíneo.

Além disto, o tratamento de cães pode induzir resistência dos parasitas. Portanto, os medicamentos utilizados para tratamento humano NÃO devem ser usados no tratamento canino, a fim de evitar o desenvolvimento de cepas resistentes, o que dificultaria ainda mais o tratamento da doença no homem. Devendo então os cães positivos serem sacrificados.

### **→ CRITÉRIOS DE CURA - Humanos**

São essencialmente clínicos.

A febre se altera precocemente, devendo desaparecer na primeira semana de tratamento. Sua persistência faz pensar em infecções intercorrentes ou falha terapêutica.

A redução das visceromegalias ocorre logo nas primeiras semanas. Contudo, sua completa normalização é feita de forma mais lenta, não sendo rara a presença de baço palpável através de manobras inspiratórias até um ano após a terapêutica.

A melhora das alterações hematológicas dá-se a partir da Segunda semana, com aumento na concentração da hemoglobina e do número de leucócitos. A plaquetopenia, quando presente, desaparecemais cedo, contribuindo para a superação dos fenômenos hemorrágicos.

As alterações vistas na eletroforese de proteínas se normalizam mais lentamente, podendo levar meses.

O estado geral do paciente melhora sensivelmente e de forma precoce, voltando o apetite, a força muscular e a disposição para o trabalho. O peso corporal aumenta nitidamente. Observa-se ainda o desaparecimento da palidez cutânea, do edema e das alterações tegumentares (estomatites, queda de cabelos e descamação da pele.

- Cura parasitológica

Na maioria dos pacientes, a pesquisa das formas amastigotas no esfregaço se negativa precocemente. Contudo, até 5% dos doentes tratados na China apresentavam o parasita, em aspirado de punção esplênica, duas a quatro semanas após o término do tratamento (Tuckman, 1949). Esse fato também foi observado, em quatro (8%) indivíduos de um grupo de 50 pacientes tratados. Esses doentes apresentavam parasitas viáveis (evidenciados através de inoculação em *hamsters*) em material de aspirado de medula óssea realizado na ocasião da alta. Apesar dessa positividade, nenhum deles apresentou recidiva da doença num seguimento de 12 meses. Esses dados indicam que, na ausência de sinais indicativos de piora ou pelo menos de melhora do paciente, o encontro da leishmania em exame direto não indica, por si só, falha terapêutica. Sugerem, também, que mecanismos imunes devem participar do *clearance* final do parasita no organismo.

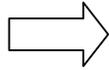
### CUSTO DO TRATAMENTO\*

- Glucantime

1 ampola - 5 ml

1 ml - 81 mg do sal

Dosagem: 20 mg / Kg do sal.

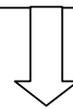


#### Exemplo 1: Criança de 30 Kg

20 mg - 1 Kg

x - 30 Kg

x = 600 mg do sal.

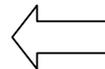


1 ampola - 5ml → 3,50 reais

7,41 - x

x = 25,935 reais = 25,94 reais / dia

25,94 reais X 30 dias = 778,20 reais / mês



1 ml - 81 mg do sal

x - 600 mg

x = 7,41 ml Glucantime

### CUSTO DO TRATAMENTO\*

- Glucantime

1 ampola - 5 ml

1 ml - 81 mg do sal

Dosagem: 20 mg / Kg do sal.

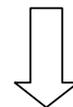


#### Exemplo 2: Adulto com peso médio de 70 Kg

20 mg - 1 Kg

x - 70 Kg

x = 1.400 mg do sal.



1 ampola - 5ml - 3,50 reais

17,30 ml - x

x = 60,55 reais / dia

60,55 reais X 30 dias = 1.816,50 reais/mês



1 ml - 81 mg do sal

x - 1400 mg

x = 17,30 ml Glucantime

- Seringa

10 ml = 0,39 reais / dia

0,39 reais X 30 = 11,70 reais / mês

20 ml = 0,47 reais/ dia

0,47 reais X 30 = 14,10 reais/ mês

- Solução Glicofisiológica

250 ml = 1,10 reais / dia

1,10 reais X 30 = 33,00 reais / mês

- Scalps

1 scalp = 0,27 reais

0,27 reais X 30 = 8,10 reais / mês

- Custos de exames de controle durante o tratamento\*

- Eletrocardiograma

R\$ 30,00 reais cada

Uma vez por semana durante o tratamento: 30,00 reais X 4 = 120,00 reais

Duas vezes por semana durante o tratamento: 30,00 reais X 8 = 240,00 reais

- Exames Bioquímicos

- Uréia: 12,00 reais

- Creatinina: 12,00 reais

- Transaminases (ALT e AST): 24,00 reais

- Bilirrubinas: 17,00 reais

- Fosfatase Alcalina: 12,00 reais

- Amilase: 10,00 reais

- Dosagem de eletrólitos (Sódio e Potássio): 24,00 reais

Uma vez por semana durante o tratamento: 111,00 reais

- Hemograma

- hemograma: 18,00 reais

Uma vez por semana durante o tratamento: 18,00 reais X 4 = 72,00 reais

- HIV: 50,00 reais

- Internação

- Particular: 83,70 reais a diária

Durante todo o tratamento: 83,70 X 30 = 2.511,00 reais

- SUS: 70,00 reais a diária

Durante todo o tratamento: 70,00 reais X 30 = 2.100,00 reais

Fonte: Hospital das Clínicas de Marília, 2004

**TOTAL\*:**

- Particular:

→ ***Criança de 30 Kg***

Eletrocardiograma (uma vez por semana) + Exames Bioquímicos + Internação + Medicação = **R\$3.695,00.**

→ ***Adulto com peso médio de 70 Kg***

Eletrocardiograma (uma vez por semana) + Exames Bioquímicos + Internação + Medicação = **4.735,57 reais**

\*Fonte dos valores: Pesquisa de mercado, 2004.

**MEDIDAS DE CONTROLE DE LVA**

- Controle do reservatório canino

Devem ser eliminados (eutanásia) os cães conforme segue:

- Cães errantes, após o tempo de espera estabelecido para o dono recuperá-lo, independente de qualquer exame;

- Cães com exame sorológico e/ou parasitológico positivo em municípios com transmissão confirmada, uma vez que não há tratamento dos mesmos;
- Cães com identificação de *L.chagasi*, mesmo em municípios em investigação, pois são reservatórios podendo transmitir a doença para o homem.

### **Custos da eutanásia\***

**Tabela 1:** Custo da Eutanásia

|                                 | Particular              | CCZ- Bauru            | CCZ-Araçatuba         |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Tiopental®<br>(frasco)          | R\$ 25,00<br>( 0,62/ml) | R\$ 8,19<br>(0,20/ml) | R\$ 8,19<br>(0,20/ml) |
| Cloreto de Potássio<br>(ampola) | R\$ 2,00                | _____                 | R\$ 0,70              |
| 10ml                            | R\$ 2,00                | R\$ 0,39              | R\$ 0,39              |
| Seringa 20 ml                   | R\$ 2,00                | R\$ 0,45              | R\$ 0,45              |
| 60 ml                           | R\$ 2,00                | R\$ 2,38              | R\$ 2,38              |
| Scalpe                          | R\$ 2,00                | R\$ 0,27              | R\$ 0,27              |

### **Doses:**

Tiopental (frasco-40 ml) : 25 mg/kg

Apresentação: 1g/40 ml

Cloreto de potássio (ampola-10 ml):

- Pequeno porte (até 10 kg): 2 ampolas

- Médio porte (até 20 kg): 3 ampolas

- Grande porte (> 20 kg): 4 ampolas

→ Exemplo: Um cão de 20 kg.

**- Particular:**

Tiopental®:

25mg ----- kg

x mg -----20

x = 500 mg do sal.

1000mg-----40ml

500mg-----x ml

x =20 ml de Tiopental

20 ml x R\$ 0,62= R\$ 12,40

Cloreto de potássio:

3 ampolas x R\$2,00 = 6,00

01 seringa 60ml = R\$ 2,00

01 scalpe = R\$ 2,00

TOTAL: R\$ 22,40 + Consulta (R\$ 35,00) → **R\$ 57,40**

**- CCZ- Bauru:**

Tiopental®:

25 mg ----- kg

x mg-----20 kg

x = 500 mg do sal

1000mg-----40ml

500mg-----x ml

x = 20 ml do Tiopental

20 ml x R\$ 0,20 = R\$ 4,00

- Cloreto de potássio:

3 ampolas x R\$ 0,80 = R\$2,40

01 seringa 20ml = R\$ 0,45

01 scalpe = R\$ 0,25

TOTAL: **R\$ 7,10**

**- CCZ- Aracatuba:**

Tiopental®:

25 mg ----- kg

x mg-----20 kg

x = 500 mg do sal

1000mg-----40ml

500mg-----x ml

x = 20 ml do Tiopental

20 ml x R\$ 0,20 = R\$ 4,00

- Cloreto de potássio:

3 ampolas x R\$ 0,70 = R\$2,10

01 seringa 20ml = R\$ 0,45

01 seringa 60ml = R\$ 2,38

01 scalpe = R\$ 0,25

**TOTAL :R\$ 9,18**

\*Fonte dos valores dos produtos: Pesquisa de mercado, 2004.

- Controle do vetor

O controle do vetor é um dos aspectos mais importantes para o controle da doença. O mosquito é susceptível aos mesmos inseticidas que o mosquito da malária.

Trata-se de uma estratégia de controle integrado cujas atividades visam:

- modificar as condições sanitárias que favorecem a proliferação de *Lu. Longipalpis* em áreas urbanas, intensificando as ações, prioritariamente, nos setores com prevalência canina maior que 2%.

- Reduzir a densidade de *Lu. Longipalpis* a níveis próximos de zero no intradomicílio, por um período de 12 meses, nas áreas onde tenha sido confirmado caso humano autóctone de LVA.

Além disso, hoje há no mercado produtos que controlam o vetor, que seria alguns produtos antipulgas e carrapatos, coleiras específicas e até mesmo vacina contra a doença, todos para ser utilizados em cães.

Em áreas endêmicas deve-se fazer uso de repelentes nos cães, vacinas (que seja indicado por um profissional médico veterinário), telar o canil e manter os cães protegido de mosquitos no período entre uma hora antes do sol se pôr até o nascer do sol no dia seguinte que é quando o mosquito está mais ativo, e a colocação mensal de um inseticida no ambiente (esta deve ser

feita sob rigorosa orientação de um profissional para evitar riscos de envenenamento).

Em áreas não perigosas o melhor mesmo é não levar seu cão para estas áreas. Caso não tenha alternativa, utilize os meios citados anteriormente.

- Manejo ambiental

O manejo ambiental deverá ser priorizado em municípios com transmissão e nos silenciosos receptivos. Consiste na limpeza de peridomicílios, terrenos baldios, praças e parques públicos, a fim de reduzir a quantidade de matéria orgânica e de locais sombreados, condições que favorecem a manutenção de criadouros do vetor. Para tanto serão recomendadas as seguintes medidas de manejo aos responsáveis pelos imóveis: podar árvores, arbustos e gramados, capinação e eliminação de matéria orgânica.

Para sistematizar ações de orientações e de vigilância voltadas aos responsáveis por imóveis que apresentem condições favoráveis à proliferação de formas imaturas de *Lu. longipalpis* (imóveis de risco), em áreas urbanas, deve ser realizado o levantamento ambiental que visa mapear esses imóveis.

O levantamento deverá ser realizado pelas equipes municipais responsáveis pelo controle de vetores. Sugere-se que seja realizado durante as visitas da atividade casa a casa do Programa de Controle de Dengue. As informações obtidas nessas visitas deverão ser registradas em boletim padronizado "Boletim para a Avaliação das Condições de Saneamento dos Imóveis". Durante as visitas realizadas ao longo do ano, os moradores deverão ser orientados pelos agentes, sobre os cuidados com os jardins e quintais para evitar criadouros de *Aedes* e de flebotomíneos.

A seleção dos imóveis de risco deverá ser realizada a partir do diagnóstico ambiental, e a limpeza deverá ser executada pelo município, com apoio da Prefeitura principalmente para o transporte e destino final do

material removido (coleta lixo, limpeza).

Em setores com prevalência canina superior a 2%, as ações dirigidas aos imóveis de risco deverão ser intensificadas, por meio de visitas específicas para acompanhamento das condições sanitárias e reforço das orientações para a manutenção adequada do peridomicílio desses imóveis.

Em áreas de ocorrência de casos humanos, devem ser intensificados as ações de manejo ambiental, precedendo a borrifação de inseticida.

- Borrifação com inseticida de ação residual

A aplicação do inseticida de ação residual deverá ser realizada preferencialmente no período de janeiro a abril, de modo a reduzir a densidade de *Lu. Longipalpis* a níveis próximos de zero no intradomicílio. Esta atividade deverá ser executada pelo município, uma vez que a delimitação das áreas que receberão uma aplicação anual de inseticida de ação residual será definida pelo município em conjunto com o nível regional da SES.

O inseticida atualmente recomendado pelo Ministério da Saúde e utilizado para esse fim, no Estado de São Paulo, é a cipermetrina (R\$ 45,00\* litro), do grupo dos piretróides sintéticos. São empregados as formulações pó molhável ou concentrado emulsionável, de acordo com o acabamento das paredes a tratar, na dosagem de 125mg de cipermetrina/m<sup>2</sup> de superfície tratada.

A pulverização de casas e abrigos dos animais com inseticidas só terá impacto na transmissão se o vetor for restrito às áreas intra ou peridomiciliar.

- Ações educativas

- Notificação de insetos suspeitos

Ações educativas que estimulem a população a notificar insetos incômodos podem ser programadas, principalmente em municípios silenciosos não receptivos vulneráveis e poderão resultar na intensificação da vigilância para detecção da presença de *Lutzomyia longipalpis* nesses municípios.

- Cuidado com os cães

Estabelecer no desenvolvimento das atividades de controle de zoonoses e doenças transmitidas por vetores, ações educativas com abordagem sobre transmissão de doenças cujo reservatório é o cão, dando ênfase ao **agravante** que o **abandono** deste animal na cidade representa na problemática dessas doenças. No conceito "posse responsável" de cães buscar:

- Mudança de atitude, onde ser um proprietário responsável inclui a adoção legal de procedimentos e cuidados que garantam não só o bem estar do animal, como também de criá-los de tal forma para que não sejam causa de qualquer espécie de constrangimento a pessoas ou risco à saúde pública e, especificamente para LVA, cuidados no que se refere à não permanência do cão intradomicílio, visando reduzir o contato homem-vetor. Inclui, além de cuidados com sua alimentação e higiene, até o estabelecimento de um registro geral do animal (RGA) como alternativa de identificar o proprietário.

- Envolvimento dos profissionais veterinários e das instituições não governamentais, principalmente as de proteção de animais para atuar em ações de esclarecimentos sobre posse responsável de cães para controle da LVA.

- Saneamento domiciliar

Estabelecer o desenvolvimento de ações educativas com enfoque em saneamento domiciliar que venham a garantir: mobilização da população e formação educacional.

- Mobilização social: as ações de mobilização da população em áreas de

risco de LVA deverão ser contínuas e intensificadas de forma coordenada ao desenvolvimento das ações de vigilância e controle da doença, envolvendo:

- Agentes de saúde: é fundamental que a área de Informação, Educação e Comunicação - IEC participe das atividades de capacitação dos agentes, principalmente no que se refere ao componente educativo de manejo ambiental;

- Grupos organizados, poder público e entidades de classe: utilizar os eventos na comunidade (reuniões, feiras de saúde, festas regionais, cultos, missas, etc) e recursos disponíveis de divulgação (mídia, carro de som, exposições dialogadas, material, etc.).

- Formação educacional: as ações deverão ser destacadas nas disciplinas de Meio Ambiente e Saúde dos parâmetros curriculares nacionais (PCN), que estão em vigor na rede de ensino do estado de São Paulo com enfoque em ações de manejo ambiental, principalmente no que se refere à necessidade de limpeza de quintais e terrenos bem como à telagem das residências e canis para minimizar a problemática da LVA. Desta forma, é fundamental a articulação da área de IEC com a coordenação pedagógica das Diretorias de Ensino na definição das estratégias e metas relacionadas com as questões acima apontadas. A avaliação deve ocorrer durante todo o desenvolvimento dos trabalhos implementados. É fundamental garantir um processo permanente de discussão das práticas educativas, numa perspectiva de troca de conhecimentos entre equipe da saúde e comunidade, propondo a criação de instrumentos de divulgação e eventos para envolvimento e participação efetiva da sociedade no controle da LVA, interagindo com um meio ambiente saudável e conseqüentemente, melhor qualidade de vida.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Não existe tratamento comprovado que possibilite a cura dos animais. O fato do cão continuar fonte de infecção para o vetor faz com que essa sobrevivida não seja desejável. Obrigatório ressaltar a possibilidade de que tratamentos empíricos administrados a estes cães possam selecionar cepas de

Leishmania resistentes. Esse acontecimento provocaria um grande impacto sobre o tratamento da leishmaniose humana, uma vez que as drogas adotadas e consideradas eficientes são hoje bem restritas e com grande número de efeitos colaterais.

É preciso reconhecer que, apesar de todo envolvimento emocional e vontade de preservar a vida do animal de estimação, cabe ao veterinário a responsabilidade de esclarecer ao proprietário os riscos e conseqüências da manutenção de um animal positivo e que, por mais que seja doloroso ter que sacrificar um ente tão próximo, o bem individual não pode se sobrepor ao bem da comunidade.

De acordo com a tabela abaixo, verificamos que o custo médio de tratamento de um homem adulto, fica oneroso. Portanto, devemos investir na prevenção.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Informe técnico: Revista de Saúde Pública, vol. 38, nº 01, São Paulo

Santa Rosa, I.C.A., Leishmaniose Visceral: breve revisão sobre uma zoonose reemergente. Clínica Veterinária, ano II, nº99, novembro/dezembro, 1997.

[http://www.sucen.sp.gov.br/.../leish\\_teg/flebo\\_pele.jpg](http://www.sucen.sp.gov.br/.../leish_teg/flebo_pele.jpg)

[http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish\\_visc/texto\\_leish\\_visc\\_pro2.htm](http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish_visc/texto_leish_visc_pro2.htm)

<http://fly.to/phlebotomus>

<http://www.saudeanimal.com.br/artigo99.htm>

<http://www.nossoscaesegatos.hpg.ig.com.br/leishmaniose.htm>

<http://www.vet.uga.edu/vpp/nsep/Brazil2002/leishmania/Port>

<http://whippetp.no.sapo.pt/leishmaniose.htm>

<http://www.especialpet.com.br/Script/CepCaesLeishmaniose.asp>

<http://afasta.org/quem/leishm.htm>

[http://www.mgar.vet.br/zoonoses/aulas/aula\\_leishmanise.htm](http://www.mgar.vet.br/zoonoses/aulas/aula_leishmanise.htm)

<http://www.saude.ms.gov.br/saude/outros/leishmaniosevisceralamaricana.htm>

<http://www.ufrs.br/para-site/imagensatlas/protozoa/leishmania.htm>

Santos, T.A.B., Yoshioka, M.K., Miyagui, M.L. et al. Leishmaniose visceral. PUBVET, V.2, N.25, Art#260, Jun4, 2008.

[ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/zoo/if\\_2lva0409.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/zoo/if_2lva0409.pdf)

VERONESI, R. Leishmaniose Visceral (calazar).In: Doenças Infecciosas e parasitárias.1.ed.Guanabara Koogan, 1991. p.706 – 717.