

## Leishmaniose visceral: Uma revisão literária

### *Visceral leishmaniasis: A literary review*

**Antonio Ricardo Lisboa**

Bacharel em Farmácia. Faculdade São Francisco da Paraíba, FASP, 2015.1. Pós-Graduando em Farmácia Clínica e Dispensação Farmacêutica pela Faculdade Santa Maria FSM. Farmacêutico da Prefeitura Municipal de Triunfo-PB. E-mail: ricadlisboa@gmail.com

**Anderson Angel Vieira Pinheiro**

Doutorando e Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba. Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Campina Grande. E-mail: anderson\_avp@hotmail.com

**Antonia Elinaide Ferreira Dantas**

Bacharel em Serviço Social pela FAFIC; Especialista em Gestão e Avaliação em Políticas Públicas pela FAFIC; Assistente Social no CRAS de Joca Claudino-PB. E-mail: elinaideferreira@hotmail.com

**Itatyane Batista de Oliveira**

Graduada em Enfermagem pela Faculdade Santa Emília de Rodat, 2006,2. Pós-Graduação em Saúde Coletiva, com ênfase em Programa Saúde da Família, Pós-Graduação na Implantação das linhas de cuidado, na Estratégia Saúde da Família, Pós-Graduação em urgência e emergência em Enfermagem. E-mail: Itatyoliveira@hotmail.com

**Tiago Rozendo Evangelista**

Graduado em Enfermagem pela FSM. Técnico em Enfermagem pela UFCG. Enfermeiro do Hospital Regional de Cajazeiras e Enfermeiro Plantonista do SAMU Triunfo-PB. E-mail: tiagorozendo@hotmail.com

**Kennaline Kessia Egidio Andrade Pereira**

Graduada em Enfermagem. Pós-Graduação em Saúde da Família, em Saúde Coletiva, em Gestão da Atenção Básica e de Redes Microrregionais de Saúde, em Urgência e Emergência; Secretária Municipal de Saúde de Triunfo – PB. Enfermeira Plantonista do SAMU, Triunfo- PB. E-mail: kennalinekessia@hotmail.com

**Resumo:** A leishmaniose é uma zoonose relatada principalmente em países de clima tropical e sistêmica transmitida por flebotomíneos. Por ser uma zoonose que afeta tanto o homem quanto os animais e, recentemente, um grande aumento dos seus dados epidemiológicos, objetivou-se estabelecer uma revisão desde aspectos clínico-epidemiológicos até os novos estudos que visam novas substâncias para o tratamento da doença. Para tanto, a literatura consultada se deu a partir do uso do Scopus, PubMed, Web of Science, Periódicos CAPES e bibliotecas acadêmicas. Estudos mostraram os aspectos clínicos que a zoonose acarreta e os dados epidemiológicos do nosso país. No Brasil, a forma infectante é a *Leishmania (L.) chagasi*, sendo que para diagnóstico diferencial, utiliza-se de artifícios bioquímicos, imunológicos e/ou anatomopatológicos. Até o momento as espécies *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* estão relacionadas com a transmissão da doença no Brasil. O principal hospedeiro é o cão (*Canis familiares*) e é a maior fonte de transmissão do parasito para o homem. O diagnóstico laboratorial continua pautado em parasitológico, imunológico/munofluorescência e ELISA. O clínico se baseia em sinais e sintomas, compilados com os laboratoriais. O tratamento se baseia em apenas dois medicamentos: o antimoniatado de N-metil glucamina e a anfotericina B. Desta forma, se faz necessário o investimento para estudos e desenvolvimento de novas drogas, sejam elas derivadas de produtos naturais ou sintéticas e de vacinas para humanos que possam atuar frente a esta zoonose, uma vez que, já se tem observado resistência aos fármacos utilizados. Medidas que visam a redução da transmissão são fundamentais, bem como, o diagnóstico precoce e de alta sensibilidade dos cães infectados para iniciar o tratamento adequado.

**Palavras-chave:** *Leishmania chagasi*; Epidemiologia; Doenças Negligenciadas

**Abstract:** The leishmaniasis is a zoonosis systemic reported mainly in countries with a tropical climated and transmitted by phlebotomines. For being a zoonosis which affects both the man as the animals and, recently, a large increase in its epidemiological data, ruled in establishing a review from clinical-epidemiological aspects until the new studies that aim new substances for the treatment of the disease. Therefore, a literature consulted it was based on the use of Scopus, PubMed, Web of Science, “CAPES” periodicals and academic bibliography. Studies have shown the clinical aspects that the zoonosis entails and the epidemiological data of our country. In Brazil, *Leishmania (L.) chagasi* is the infecting form, being that for differential diagnosis, it uses biochemical, immunological and /or anatomopathological devices. To date the *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia cruzi* species are related to the transmission of the disease in Brazil. The main host is the dog (*Canis familiares*) and is the major source of transmission of the parasite for man. The laboratory diagnosis is based on parasitological, immunological / munofluorescence and ELISA. The clinician relies on signs and symptoms, compiled with the laboratory. The treatment is based on only two drugs: antimoniate n-methyl-D-glucamine and amphotericin B. Therefore, is necessary to invest in studies and development of new drugs, whether they are derived from natural product or synthetic and from vaccines for humans that may act against this zoonosis, since, resistance to the drugs used has already been observed. Measures aimed at reducing transmission are essential, as well as, the early and high sensitivity diagnosis of infected dogs to initiate appropriate treatment.

**Keywords:** *Leishmania chagasi*, Epidemiological, Neglected diseases

Recebido em 23/04/2016

Aprovado em: 02/06/2016



## INTRODUÇÃO

Frente ao grande número de doenças que atingem todo o mundo, destacam-se as leishmanioses, doenças tropicais, em sua grande maioria negligenciadas, causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas por mosquitos da família dos flebotomíneos. Acometem mais de 350 milhões de pessoas que vivem em áreas de risco distribuídas em 88 países, dos quais 72 são classificados como países em desenvolvimento. Afetam principalmente as pessoas mais pobres e com maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde (ROCHA, 2013; OPAS, 2013).

A leishmaniose é uma zoonose sistêmica transmitida por flebotomíneos relatada em mais de 80 países. Em todo o mundo, cerca de 200 milhões de pessoas correm o risco de infecção. Estima-se que 500.000 novos casos ocorrem anualmente, com cerca de 59.000 óbitos em vários países da Europa, Ásia, Oriente Médio, África e Américas, dos quais mais noventa por cento dos casos ocorrem em apenas cinco países: Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil (MATOS et al., 2015; CARNEIRO, 2013).

A região nordeste tem os maiores índices da doença sendo considerada endêmica com episódios de epidemia, principalmente na zona urbana (BATISTA et al., 2014).

A leishmaniose visceral humana é endêmica nas regiões tropicais e subtropicais da Ásia, África, Américas Central e do Sul. No Sul da Europa mais de 70% dos casos em adultos estão associados à infecção por HIV e mais de 9% dos pacientes com AIDS também são acometidos por esta endemia (FONSECA, 2013).

Dentre os diversos tipos de leishmanioses, destaca-se a leishmaniose visceral, também conhecida por calazar, é caracterizada como uma doença infecciosa de caráter zoonótico, causada por protozoários do gênero *Leishmania*. No Brasil, é causada pela espécie *Leishmania chagasi*, transmitida aos seres humanos através da picada de fêmeas infectadas do mosquito flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*. Essa doença continua a ser um grande desafio à saúde pública, pela frequência com que ocorre e pela morbidade e mortalidade que ocasiona. (BARBOSA, COSTA, 2013; BARBOSA, et al., 2013).

Assim, considera-se de extrema importância pesquisar sobre a leishmaniose visceral, uma vez que é uma doença presente em todo mundo. E por apresentar-se como uma zoonose que afeta tanto o homem quanto os animais, necessita de um cuidado mais direcionado a sua evolução, como também controle dos vetores que transmitem esta doença, mostrando assim para a população o quanto devemos estar atentos para o aparecimento frequente desta doença.

Objetivou-se estabelecer uma revisão desde aspectos clínico-epidemiológicos até os novos estudos que visam novas substâncias para o tratamento da doença.

## METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma pesquisa de caráter bibliográfico, de natureza descritiva, realizado por meio de consulta a plataformas de pesquisas como o *Scopus*,

*PubMed*, *Web of Science*, Periódicos CAPES e bibliotecas acadêmicas (monografias, dissertações e teses) nos últimos dez anos.

## REVISÃO

### Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

O espectro clínico da leishmaniose visceral pode variar desde manifestações clínicas discretas até graves, que se não tratadas podem levar a óbito. Primariamente, era uma zoonose caracterizada como doença de caráter rural, entretanto, recentemente vem se expandindo para áreas urbanas de médio e grande porte tornando-se um problema preocupante que afeta a saúde pública no país (BRASIL, 2010).

Os principais determinantes dos níveis epidêmicos da leishmaniose visceral nos grandes centros são: convívio muito próximo homem/reservatório (cão), aumento da densidade do vetor, desmatamento acentuado e o constante processo migratório (LIMA, BATISTA, 2009).

O conhecimento da epidemiologia da doença baseia-se, especialmente, na identificação das espécies de flebotomíneos que ocorrem em uma área endêmica de leishmaniose, nas taxas de infecção por *Leishmania* e nas espécies de parasitas circulantes na região (NETO et al., 2012).

Clinicamente a leishmaniose visceral humana apresenta-se como enfermidade generalizada e crônica. Os sintomas mais comuns são: febre irregular e de longa duração, caquexia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia, hipalbuminemia, emagrecimento, edema e estado de debilidade progressivo (ALVARENGA et al., 2010; LACERDA, 2012).

A evolução das formas clínicas é diversa, nesse intervalo de tempo o indivíduo pode apresentar desde cura espontânea, formas oligossintomáticas e assintomáticas, até manifestações graves. Acredita-se que as taxas de letalidade podem chegar entre 10% e 98% (BARBOSA et al., 2013).

As manifestações clínicas da leishmaniose visceral estão associadas ao tipo de resposta imunológica expressa pelo animal infectado e são consequência das interações de vários fatores como sua antigenicidade, carga parasitária e sistema imunológico do hospedeiro (MAGALHÃES, et al., 2013).

Na leishmaniose visceral canina, geralmente o quadro clínico inicia-se com lesões cutâneas, pequenas úlceras rasas e pelo opaco. Com evolução da doença observa-se onicogifose, esplenomegalia, linfadenopatia, alopecia, dermatites, úlceras de pele, ceratoconjuntivite, coriza, apatia, diarreia, hemorragia intestinal, além de hiperqueratose (FREITAS, 2011). É bem visível que nos cães a pele é primeira região do corpo que mais manifesta os sinais clínicos, pelo fato de ser o local onde acontece a primeira interação entre o parasita e o sistema imune do cão, além de ser o local onde se encontra grandes quantidades de formas amastigotas do parasita (QUEIROZ et al., 2010).

### Agente Etiológico e Formas Parasitárias

A leishmaniose visceral é causada por um protozoário tripanomasomatídeo do gênero *Leishmania*, parasita intracelular das células do sistema fagocítico mononuclear que se reproduzem por divisão binária (FREITAS, 2011). As *Leishmanias* quando são inoculadas na pele do hospedeiro pelos flebotomos, invadem os macrófagos e neles se multiplicam (ECKERT, 2013).

Na América do Sul, as *Leishmanias* estão agrupadas em dois subgêneros *Leishmania* (*Leishmania*) e *Leishmania* (*Viannia*), sendo a *Leishmania* (*L.*) *chagasi* o principal agente da LV e a *Leishmania* (*V.*) *braziliensis* o principal responsável pela LMC. (OLIVEIRA, 2012).

Vasconcelos (2010) afirma que existem *Leishmanias* de diferentes espécies, porém morfológicamente semelhantes. O diagnóstico diferencial atualmente vem sendo realizado frequentemente por métodos bioquímicos, imunológicos, ou até mesmo por métodos patológicos de acordo com a necessidade e gravidade extensiva da doença.

Maia (2013) destaca que as principais espécies envolvidas com a infecção na leishmaniose visceral, dependendo da região geográfica são: *Leishmania* (*L.*) *donovani*, na Ásia e África; *Leishmania* (*L.*) *infantum* na Ásia, Europa e África, e *Leishmania* (*L.*) *chagasi* nas Américas (incluindo o Brasil) e no mundo a *Leishmania chagasi* é a espécie comumente isolada em pacientes.

O parasita transmissor da leishmaniose visceral pode apresentar duas formas principais: a forma promastigota ou flagelada e amastigota, encontrada no tubo digestivo do vetor, ou aflagelada encontrada nos tecidos dos vertebrados (FREITAS, 2011).

A forma promastigotas, caracteriza-se pela sua forma alongada, e presença de um único núcleo, um flagelo anterior e um cinetoplasto. A forma amastigota possui uma forma oval ou mesmo redonda, com 2,5 a 5µm de comprimento e 1,5 a 2µm de largura. Ambas as formas se reproduzem por divisão binária, dentro das células do sistema mononuclear fagocitário em vários locais do organismo, até destruírem a célula hospedeira (MARQUES, 2008).

Atualmente acredita-se que as formas promastigotas secretam um tipo de gel composto por filamentos de proteofosfolipídeos. Este, associado a lesão causada pelas mesmas na válvula estomodeal do vetor, acaba por favorecer a regurgitação durante o repasto sanguíneo, o que culmina na transmissão do agente a mamíferos (SOUZA, 2010).

### Vetores e Hospedeiros

No Brasil, duas espécies, até o momento, estão relacionadas com a transmissão da doença *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*. A primeira espécie é considerada a principal espécie transmissora da *L.* (*L.*) *chagasi* no Brasil e, recentemente, *L. cruzi* foi incriminada como vetor no Estado de Mato Grosso do Sul (ALMEIDA, et al., 2010).

Estes mosquitos vivem em variados habitats, incluindo os desertos, florestas, e em habitações, e além de vetores da leishmaniose são também vetores etiológicos de Bartoneloses e Arboviroses (MARQUES, 2008).

A espécie *L. longipalpis* está bem adaptada ao ambiente peridomiciliar, alimentando-se em uma grande variedade de hospedeiros vertebrados, entre aves, homem e outros animais silvestres ou domésticos. O estudo do comportamento alimentar e do conteúdo intestinal dos flebotomíneos permite a identificação dos hospedeiros, indicando os potenciais reservatórios das leishmanias (MISSAWA, et al., 2008).

Sousa et al., (2012) em um estudo realizado em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, ressalta que a abertura de avenidas acompanhando os cursos dos córregos e a derrubada da vegetação para construção de casas populares foram fatores de mudança do ambiente que podem ter contribuído para o aumento da densidade do vetor *Lutzomyia longipalpis*.

A infecção deste flebotomíneo ocorre durante a hematofagia sobre vertebrados contaminados, representados pelo homem e pelos reservatórios, que em geral são o cão (área urbana), a raposa e os marsupiais (ambiente silvestre) (BARBOSA et al., 2013).

É importante determinar as populações de hospedeiros do parasita para que seja realizado o controle efetivo das leishmanioses. A existência de reservatórios silvestres ajuda na perpetuação do parasito de *Leishmania* spp. numa região endêmica, tendo em vista que seus hábitos sinantrópicos podem propiciar um elo entre o ciclo silvestre e doméstico (OLIVEIRA, 2012).

Tanto na área urbana quanto na rural o principal hospedeiro da leishmaniose visceral é o cão (*Canis familiares*). Estudos demonstram que a infecção em cães tem sido mais prevalente do que em humanos, contudo, quando infectados são potencial fonte de infecção para o vetor, representando, em áreas endêmicas para a doença, a maior fonte de transmissão do parasito para o homem (BRASIL, 2010; ALMEIDA et al., 2010).

### Ciclo Biológico e Modo de Transmissão

Os flebotomíneos apresentam-se sob a forma de ovo, larva, pupa e adulto (NOVO, 2011). Possuem ciclo biológico heteroxênico necessitando assim de dois hospedeiros, um vertebrado, representado por canídeos silvestres e domésticos, além de roedores e humanos, e de um invertebrado, representado pelo inseto vetor (ECKERT, 2013).

Os dois tipos de transmissão existentes para a leishmaniose visceral são: ciclo zoonótico, onde a doença é transmitida ao homem a partir de um vetor que fez o repasto sanguíneo em reservatório animal e o ciclo antroponótico, onde é transmitida de homem para homem através do vetor (SILVA et al., 2013).

Mesmo em regiões onde existem elevadas taxas de infecção em cães, a incidência de doença clínica na população humana é normalmente baixa (MARQUES, 2008).

As *Leishmanias* são transmitidas aos animais e aos homens pela picada dos flebotomíneos pertencentes à ordem díptera da família Psychodidae, denominados flebotomos na linguagem vulgar. Estes insetos são conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros (ECKERT, 2013).

A transmissão ocorre principalmente pela picada dos vetores - *L. longipalpis* ou *L. cruzi* - infectados pela *Leishmania* (*L.*) *chagasi* (BRASIL, 2014).

A multiplicação dos parasitos dentro dos macrófagos favorece o rompimento da membrana celular e liberação dos parasitos, promovendo a infecção de outros macrófagos, protegendo-se da ação do complemento e de outros anticorpos, podendo iniciar nova fase de multiplicação. Os macrófagos parasitados podem disseminar-se para órgãos do sistema fagocitário mononuclear, determinando as várias formas clínicas da doença (LACERDA, 2012).

Só as fêmeas apresentam a capacidade de transmissão da doença aos hospedeiros. A fêmea injeta formas promastigotas na pele do hospedeiro, que em sequência são fagocitadas pelos macrófagos, acumulando-se no interior dos fagolisossomas, não chegando a ser destruídas pelos mesmos (MARQUES, 2008).

Estudos recentes feitos por Boggiatto et al., (2011) e Naucke (2012) mostram que também pode ocorrer a transmissão transplacentária e a transmissão venérea. Maia (2013) relatou que a transmissão iatrogênica também pode ocorrer pela transfusão de sangue contaminado.

Missawa e colaboradores, em um estudo realizado no município de Jaciara no estado do Mato Grosso no ano de 2010, destacam a ocorrência de casos humanos e a presença do *L. cruzi*, tendo em vista que as fêmeas da espécie alimentam-se mais facilmente e preferencialmente em humanos, a ocorrência de cães positivos e a ausência de *L. longipalpis* no município, bem como a detecção de infecção natural por *L. (L.) infantum chagasi*, evidenciam a participação de *L. cruzi* na transmissão da leishmaniose visceral.

### Diagnóstico

Para o Ministério da Saúde o diagnóstico deve ser baseado na história clínica do paciente (sinais e sintomas) e por meio de exames sorológicos (imunofluorescência e ELISA), parasitológicos e outros inespecíficos, como hemograma e dosagem de proteínas. É essencial que seja feito o diagnóstico diferencial com outras doenças que apresentam sintomatologia parecida com a leishmaniose visceral como as doenças causadas por enterobactérias (BRASIL, 2010).

A técnica ELISA é utilizada para a triagem de cães sorologicamente negativos, essa técnica tem-se demonstrado bastante útil em pesquisas epidemiológicas e na utilização em inquéritos caninos (SILVA et al., 2010)

Reações de hipersensibilidade tardia (teste de Montenegro) são negativos quando a doença está em atividade e tornam-se positivas na maioria daqueles indivíduos tratados com sucesso ou cura espontânea (SILVA, 2013).

No Brasil, as estratégias de controle da doença estão baseadas no diagnóstico e tratamento precoce de casos humanos, no controle dos vetores por meio do uso de inseticidas e na detecção dos cães infectados por análises parasitológicas e sorológicas com posterior eutanásia dos animais, quando resultado positivo para leishmaniose visceral canina (QUEIROZ et al., 2010).

### Clínico

O diagnóstico clínico/epidemiológico é realizado considerando os sintomas mais frequentes da doença: febre, hepatoesplenomegalia, emagrecimento e

palidez, bem como se o indivíduo procede de área endêmica para a zoonose (GOMES, 2012).

Frequentemente confundido com outras doenças como a malária, esquistossomose, tripanossomíase africana, tuberculose e desnutrição, além do parasita encontrar-se em tecidos profundos, como baço, medula óssea ou linfonodos o que dificulta ainda mais esse tipo de diagnóstico (REITHINGER et al., 2007; LACERDA, 2012).

Devido à variedade de manifestações clínicas da leishmaniose visceral, entre elas similaridade nos achados clínicos com outras enfermidades, é necessário a realização do diagnóstico laboratorial ou parasitológico para a confirmação da suspeita. (SOUSA, 2012).

### Parasitológico

A identificação de *Leishmania* spp. em hospedeiro vertebrado, é realizada em primeiro plano por meio do teste parasitológico, no qual se identifica diretamente o parasita nos tecidos infectados, diferente dos testes imunohistoquímicos que são utilizados como teste complementares de maior sensibilidade e especificidade (OLIVEIRA, 2012).

O padrão ouro para a confirmação da infecção por *Leishmania* é a visualização de parasitas por microscopia; em um esfregaço de tecido, tal como um aspirado de baço, medula óssea ou biópsia do fígado (STOCKDALE; NEWTON, 2013).

Os testes parasitológicos de diagnóstico podem ser realizados através de diversas técnicas: por punção esplênica e/ou da medula óssea, sendo o material coletado pesquisado em lâminas coradas, inoculado em animais susceptíveis ou em meios de cultura, visando o isolamento do parasita (RAMOS, 2009).

### Imunológico

Os métodos de diagnóstico sorológicos da leishmaniose visceral canina recomendados pelo Programa de Vigilância e controle da Leishmaniose Visceral (PVC-LV) para os órgãos de saúde pública no Brasil são: Inicialmente o teste rápido imunocromatográfico (TRDPP), como triagem e Elisa como confirmatório (DONATO et al., 2013).

O diagnóstico Imunológico é realizado pela pesquisa da presença de anticorpos anti-*Leishmania*, podendo ser por Imunofluorescência Indireta (RIFI, considerado positivo com títulos superiores a 1:80) ou ensaio imunoenzimático (ELISA, que devido à baixa especificidade, não deve ser utilizado como método diagnóstico único, a menos que utilize a proteína recombinante rK39) (DIVE, 2010).

Na presença de dados clínicos e laboratoriais, um teste sorológico reagente reforça o diagnóstico, entretanto, um teste reagente na ausência de manifestações clínicas sugestivas de leishmaniose visceral não autoriza o início do tratamento (BARBOSA; COSTA, 2013).

### Tratamento

Em casos onde não há epidemia, o tratamento deve ser sempre dentro de ambiente hospitalar. O Ministério da Saúde preconiza o tratamento com o antimonial pentavalente: antimoniato de N-metil glucamina, como fármaco de primeira escolha

(Glucantime®) e como tratamento alternativo a anfotericina B (em suas diversas formulações), no entanto, para a escolha do medicamento deve-se levar em conta a faixa etária do paciente, gravidez e co-morbidades. (BRASIL, 2010; ECKERT, 2013).

A leishmaniose visceral canina é mais resistente ao tratamento que a leishmaniose no homem, e apenas uma pequena quantidade de espécies do gênero *Leishmania* são completamente eliminadas pelos fármacos disponíveis (MARQUES, 2008).

Com ausência de drogas apropriadas, a leishmaniose tem representado uma preocupação sanitária tanto pela sua expansão geográfica quanto pela tendência de urbanização, contudo, estudos mais recentes mostram as incessantes tentativas de desenvolver um tratamento mais eficaz para a doença, como é o caso da produção de vacinas, embora ainda apresentam incerta eficácia. Recentemente uma vacina produzida no Brasil foi capaz de inibir a penetração de larvas promastigotas e amastigotas em macrófagos e camundongos *in vitro* (SOUZA, 2010; SILVA et al., 2013).

Ainda existe o fato de que a reconstituição imune com o uso da terapêutica antirretroviral altamente ativa, pode diminuir a possibilidade de recaída nos pacientes coinfectados com o HIV (BRASIL, 2011).

O tratamento para cães não é uma estratégia interessante, uma vez que estes animais podem apresentar uma carga parasitária aumentada mesmo apresentando cura clínica (SOUSA, 2012).

#### Produtos Naturais como fonte de novos fármacos para o tratamento da Leishmaniose

Os produtos naturais são caracterizados como uma fonte valiosa para obtenção de moléculas de aplicação medicinal, uma vez que contemplam diversas oportunidades de estudos nas áreas que buscam o desenvolvimento químico e terapêutico (CAUTAIN et al., 2014; MCDONALD; SCHEIDT, 2015), tornando-se amplos alvos das indústrias farmacêuticas, cosméticas, alimentícios e agroalimentares.

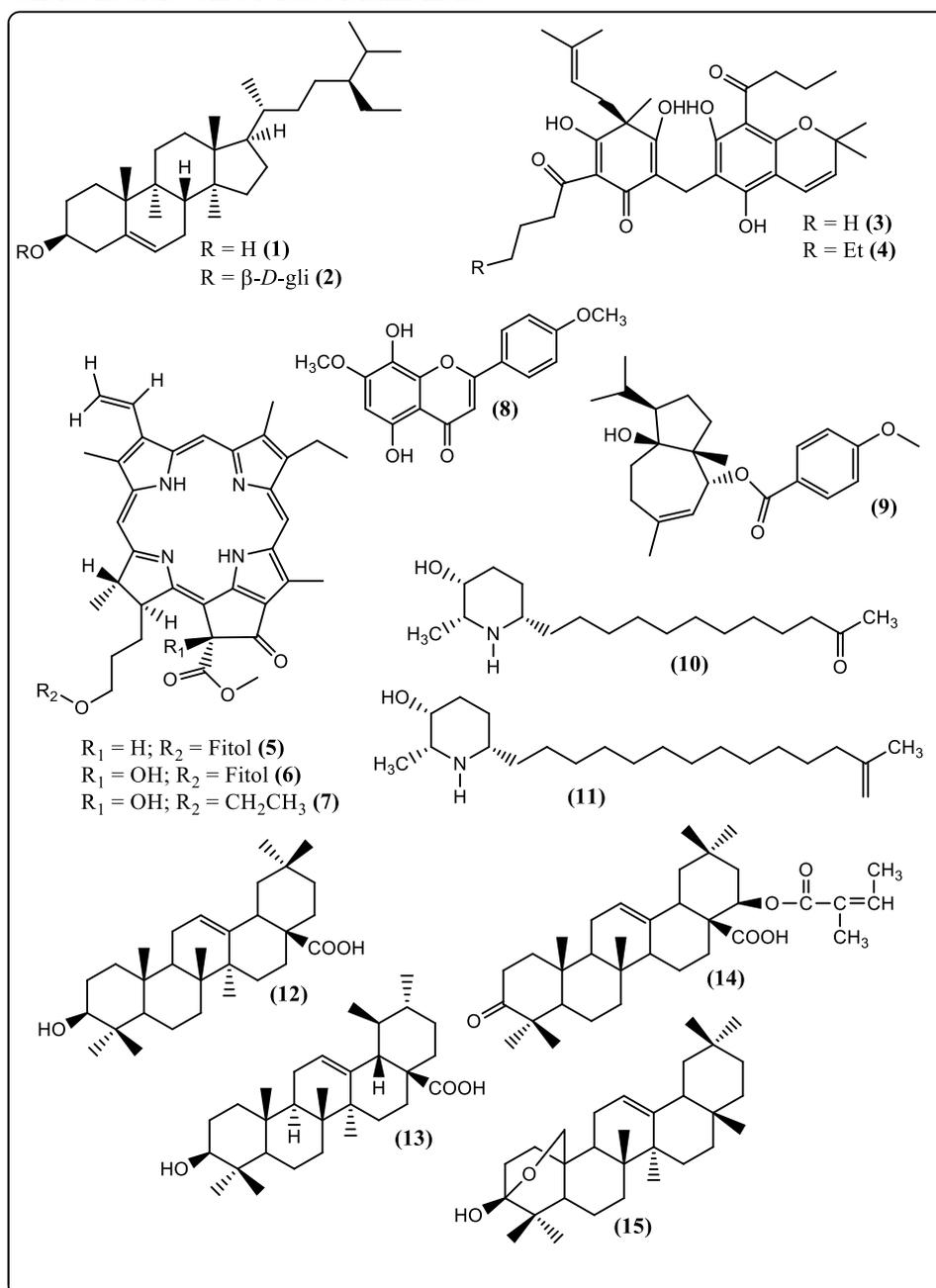
A variação química, os efeitos do processo evolutivo na produção de moléculas biologicamente ativas e a similaridade estrutural das proteínas alvo dos parasitas, fazem dos produtos naturais uma potencialidade para estudos científicos (HARVEY, 2007).

Diversos estudos no contexto da fitoquímica contemplam avaliação da atividade leishmanicida e/ou anti-*Leishmania*, como observado no quadro 01 e na figura 01, servindo como estratégias para obtenção de futuros tratamentos para a leishmaniose.

**Tabela 01.** Substâncias isoladas de espécies de plantas que apresentaram atividade leishmanicida

Espécie (família)	Porção da espécie	Substâncias isoladas com atividade anti- <i>Leishmania</i> identificada	Fonte
<i>Euphorbia peplus</i> L. (Euphorbiaceae)	Partes aéreas	$\beta$ -sitosterol (1) $\beta$ -sitosterol-3- <i>O</i> -glicosídeo (2)	AMIN; MOAWAD; HASSAN, 2016
<i>Elaphoglossum lindbergii</i> (Mett. ex Kuhn) Rosenst (Lomariopsidaceae)	Rizomas e raízes	Lindbergina E (3) Lindbergina F (4) Feofitina (5) 13 <sup>2</sup> -hidroxi-feofitina (6) 13 <sup>2</sup> (S)-hidroxi-17 <sup>3</sup> - etoxifeoforbídeo (7)	SOCOLSKY et al., 2016
<i>Sidastrum paniculatum</i> (L.) (Malvaceae)	Partes aéreas	5,8-dihidroxi-7,4-dimetoxi-flavona (7,4-di- <i>O</i> -metilisoescutellareína) (8)	TELES et al., 2015
<i>Eryngium foetidum</i> (L.) (Apiaceae)	Partes aéreas	Lasidiol <i>p</i> -metoxibenzoato (9)	ROJAS-SILVA et al., 2014
<i>Senna spectabilis</i> (DC.) (Fabaceae)	Flores	Mistura de: (-)-cassina (10) e (-)-espectralina (11) (~7:3)	MELO et al., 2014
<i>Lantana câmara</i> (L.) (Verbenaceae)	Partes aéreas	Ácido oleanólico (12) Ácido ursólico (13) Lantadeno A (14) Ácido lantanólico (15)	GEGUM et al., 2014

Figura 01. Substâncias naturais com atividade leishmanicida



Fonte: Autor, 2016

### Medidas de Prevenção e Controle

As ações de prevenção e controle das doenças endêmicas devem ser desenvolvidas como estratégias de controle integrado, associando manejo ambiental, diagnóstico e tratamento precoce com práticas educativas. A educação em saúde no Brasil ainda recebe poucos incentivos e recursos para mobilização de ações preventivas individuais e coletivas (FRANÇA, et al., 2013).

A leishmaniose visceral canina é considerada mais importante que em humanos, devido sua maior prevalência, fato que caracteriza o cão como elo doméstico na cadeia de transmissão da doença. Considerando sua importância como animal de estimação nas áreas endêmicas, representa um importante reservatório capaz de infectar os flebotomíneos. Para tanto, faz-se necessário controle da infecção do cão e o

bloqueio da transmissão da *Leishmania* para os seus vetores (FREITAS, 2011; SOUZA, 2010).

Estudos realizados por Borges et al., (2008) discutiu que as medidas de prevenção e controle adotadas pelos serviços de saúde no Brasil privilegiam o controle do vetor, de reservatórios e o tratamento de doentes e dão pouco enfoque à educação em saúde.

O Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVC-LV) preconiza a realização de ações de forma integrada nas áreas de maior risco, atingindo os três elos da cadeia de transmissão: o vetor, o homem e o cão. Dentro deste contexto, ainda se contesta muito sobre a eutanásia dos animais infectados. Legalmente, o controle das leishmanioses está regulamentado pelo Decreto Federal N. 51.838, de 14 de março de 1963, que dispõe sobre normas técnicas para o Combate as Leishmanioses (DONATO et al., 2013)

A eutanásia de cães soropositivos tem sido adotada como medida de controle. Entretanto, essa medida falha devido, em parte, à baixa sensibilidade de testes de diagnóstico. Medidas que visem a redução da transmissão e aplicação dessas de forma integrada tornam-se fundamentais, como o diagnóstico precoce e de alta sensibilidade dos cães infectados, o tratamento eficaz e o emprego de vacinas (FERNANDES et al., 2013). Tal medida, embora pareça drástica, deve ser orientada e esclarecida à população, tendo em vista o risco de transmissão de uma doença grave para os humanos na área, caso o cão infectado permaneça vivo. Orientar, também, que se evite deslocar o cão sororreagente da área de transmissão, na tentativa de protegê-lo da eutanásia, pelo risco de disseminar a doença por todo o Estado (DIVE, 2010).

O controle vetorial e de reservatórios representam os maiores desafios para o controle da doença. É necessário conhecer o comportamento do vetor no ambiente urbano, as dificuldades operacionais e o alto custo de execução (MAIA-ELKHOURY et al., 2008).

A vigilância epidemiológica é responsável pela análise de qualquer caso notificado suspeito ou confirmado no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) por meio da busca ativa. A partir das informações coletadas, deve-se encontrar estratégias de ação que visem impedir a ocorrência de um surto ou epidemia em determinado período (BATISTA et al., 2014).

De acordo com a Portaria SVS/MS Nº 5, de 21 de fevereiro de 2006, é obrigatória a notificação de todo caso da doença. A investigação epidemiológica deve ser realizada em até 48 horas após a notificação e encerrada até 60 dias após a notificação, cabendo a unidade de saúde notificadora utilizar a ficha de notificação/investigação do SINAN (LIMA, BATISTA, 2009).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, o trabalho evidenciou que a leishmaniose visceral é um desafio à saúde pública, com manifestações clínicas podem aparecer de forma discreta até formas mais graves.

O convívio muito próximo do homem com os reservatórios da doença (cães), o processo migratório do vetor que surge em florestas chega ao ambiente peridomiciliar com facilidade, caracterizando um potencial risco para a população. O conhecimento da espécie e dos ciclos de transmissão é essencial para a forma mais eficiente de tratamento.

Um fato curioso e pouco discutido, relevado neste trabalho, consta da capacidade de apenas as fêmeas do mosquito apresentam a capacidade de transmissão da leishmaniose visceral, através do repasto sanguíneo feito para o reservatório.

Estudos mais recentes, discorrem acerca da transmissão transplacentária, venérea e iatrogênica da leishmaniose visceral, fato que justifica o crescente interesse de muitos pesquisadores por este tema. Observou-se ainda como os produtos naturais estão sendo isolados e estudados, visando a obtenção de novas moléculas com potencial leishmanicida.

Contudo, diante das realidades apresentadas sobre a leishmaniose visceral, esta é uma doença de grande interesse pelos países tropicais, que apresenta cada dia mais avanços quanto ao diagnóstico, tratamento e controle desta zoonose, colocando-a com prioridade para os serviços de saúde de cada região exposta.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.B.P.F., MENDONÇA, A.J., SOUSA V.R.F. Prevalência e epidemiologia da leishmaniose visceral em cães e humanos, na cidade de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Revista Ciência Rural*, v. 40, n. 7, p. 1610-1615, 2010.

ALVARENGA, D. G., ESCALDA, P.M.F., COSTA, A. S. V., MONREAL, M. T. F. D. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 2, p. 194-197, 2010.

AMIN, E.; MOAWAD, A. HASSAN, H. Biologically-guided isolation of leishmanicidal secondary metabolites from *Euphorbia peplus* L. *Saudi Pharmaceutical Journal*, (Aceito e ainda não publicado) 2016.

BARBOSA, I. R., NETO, R.D.S., SOUZA, P.P., SILVA, R. A., LIMA, S.R., CRUZ, I.D.D., COSTA, I.C.C. Aspectos da coinfeção Leishmaniose Visceral e HIV no nordeste do Brasil. *Revista Baiana de Saúde Pública*. v. 37, n. 3, p.672-687 jul./set. 2013.

BARBOSA, R., COSTA, I. C. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Scientia Medica (Porto Alegre)*, v. 23, n. 1, p. 5-11, 2013.

BATISTA, F. M. A., MACHADO, F.F.O.A., SILVA, J.M.O., BARJA, P. R., MITTMANN, J., SIMIONI, A. R. Leishmaniose: perfil epidemiológico dos casos notificados no estado do Piauí entre 2007 e 2011. *Revista Univap. São José dos Campos-SP-Brasil*, v. 20, n. 35, 2014.

BOGGIATTO, P. M., Katherine Nicole GIBSON-CORLEY, K. N., METZ, K., Jack Michael GALLUP, J. M., HOSTETTER, J. M., MULLIN, K., PETERSEN, A. C. Transplacental transmission of *Leishmania infantum* as a means for continued disease incidence in North America. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 5, n. 4, p.1019, 2011.

BORGES, B. K. A., SILVA, J. A. D., HADDAD, J. P. A., MOREIRA, E. C., MAGALHÃES, D. F. D., RIBEIRO, L. M. L., FIÚZA, V. D. O. P. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n. 4, p. 777-84, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral - 1ª ed. 5ª reimpressão. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica.

- Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso – 8. ed., rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- CARNEIRO, D. D. M. T. Estudo epidemiológico sobre Leishmaniose Visceral em centro urbano de médio porte com transmissão antiga persistente de *Leishmania* *Leishmania infantum*. Tese de Doutorado. Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia, 175f., 2013.
- CAUTAIN, B.; PEDRO, N.; GARZÓN, V.M.; ESCALONA, M.M.; MENÉNDEZ, V.G.; TORMO, J.R.; MARTIN, J.; AOUAD, N.E.; REYS, F.; ASENSIO, F.; GENILLOUD, O.; VICENTE, F.; LINK, W. High-Content Screening of Natural Products Reveals Novel Nuclear Export Inhibitors. *Journal of Biomolecular Screening*, v.19, n.1, p. 57-65, 2014.
- DIVE/SES/SC. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Laboratório Central de Saúde Pública – LACEN/SES/SC. Protocolo de vigilância Epidemiológica, manejo Clínico e aspectos Laboratoriais para Leishmaniose visceral. VERSÃO I. Santa Catarina, 2010.
- DONATO L.R., LIMA JUNIOR, F.E.F., ALBUQUERQUE R., GOMES, M.L.S. Vigilância e controle de reservatórios da leishmaniose visceral no Brasil: aspectos técnicos e jurídicos. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 11, n. 2, p. 18-23, 2013.
- ECKERT, B.S. Tratamento da leishmaniose visceral canina revisão bibliográfica. Monografia (Graduação em Medicina veterinária). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária. Porto Alegre, 32f., 2013.
- FERNANDES, A. P., ANDRADE, E. M., MELO, M. N., COELHO, E. A. F., AVELAR, D., GAZZINELLI, R. T. Leishmaniose visceral canina: Novos antígenos para diagnóstico e vacinas. *Geraiis: Revista de Saúde Pública do SUS/MG - 1ª ed.*, v. 1, n. 1, 2013.
- FONSECA, A. L. Leishmaniose Visceral: Raça Canina e Perfil Lipídico. Tese de Doutorado. Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, 106f., 2013.
- FRANÇA, V.H., MARGONARI, C.S., SCHALL, V.T. Percepção de professores do ensino básico em relação às suas práticas educativas sobre leishmanioses: um estudo em área endêmica de Minas Gerais. *Revista Ensaio Pesquisa em Educação em Ciências*, v. 15, n. 3, p. 35-51, 2013.
- FREITAS, M.R.V. Análise macroscópica de fígado e baço de cães acometidos por leishmaniose visceral. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas, Curso de Ciências Biológicas. Joao Pessoa PB, 30f., 2011.
- GEGUM, S.; AYUB, A.; ZEHRA, S.Q.; SIDDIQUI, B.S.; CHOUDHARY, A.I.; SAMREEN. Leishmanicidal Triterpenes from *Lantana câmara*. *Chemistry & Biodiversity*, v.11, p.709-718, 2014.
- GOMES, M. L. S. Coinfeção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010. Tese de Doutorado. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro, 64f., 2012.
- HARVEY, A.L. Current Opinion in Chemical Biology. Natural Products as a Screening Resource, v.11, n.5, p. 480-484, 2007.
- LACERDA, H. G. Determinantes envolvidos na resposta imune celular humana à infecção por *Leishmania infantum* *chagasi*. Tese de Doutorado Pós-graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 188f., 2012.
- LIMA, M. B., BATISTA, E. A. R. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral Humana em Fortaleza - CE. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 22, n. 1, p. 16-23, 2009.
- MAGALHÃES, L. F. WILSON, T. M., MAGALHÃES, A. P., Quadro clínico de cães com leishmaniose visceral e sua correlação com a sensibilidade do teste parasitológico. *Revista Veterinária Notícias*, v. 18, n. 2, p. 77-72, 2013.
- MAIA, L.S. Leishmaniose visceral canina: Aspectos clínicos e hematológicos de casos suspeitos confirmados atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Brasília em 2011. Monografia. Universidade de Brasília, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária. Brasília – DF, 2013.
- MAIA-ELKHOURY, A. N. S., ALVES, W. A., SOUSA-GOMES, M. L. D., SENA, J. M. D., LUNA, E. A. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n. 12, p. 2941-2947, 2008.
- MARQUES, M.I.L.M. Leishmaniose Canina. Dissertação de mestrado integrado a medicina veterinária. Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa, 2008.
- MATOS, H. J., PINTO, A. Y. N., MIRANDA, A. M. M., SILVA, F. L. C., RAMOS., F.L.P. Reação cruzada nos testes sorológicos entre doença de Chagas e leishmaniose visceral em regiões endêmicas para ambas as doenças. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 6, n. 1, p. 65-68, 2015.
- MCDONALD, B.R.; SCHEIDT, K.A. Pyranone Natural Products as Inspirations for Catalytic Reaction Discovery and Development. *Accounts of Chemical Research*, v.48, n.4, p. 1172-1183, 2015.
- MELO, G.M.A.; SILVA, M.C.R.; GUIMARÃES, T.P.; PINHEIRO, K.M.; MATTA, C.B.B.; QUEIROZ, A.C.; PIVATTO, BOLZANI, V.S.; ALEXANDRE-MOREIRA, M.S.; VIEGAS JÚNIOR, C. Leishmanicidal activity of the crude extract, fractions and major piperidine alkaloids from the flowers of *Senna spectabilis*. *Phytomedicine*, v.21, n.3, p.277-281, 2014.

- MISSAWA, N. A., VELOSO, M. A. E., MACIEL, G. B. M. L., MICHALSKY, E. M., DIAS, E. S. Evidência de transmissão de leishmaniose visceral por *Lutzomyia cruzi* no município de Jaciara, Estado de Mato Grosso, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 44, n. 1, p. 76-78, 2010.
- MISSAWA, N.A., LOROSA, E.S., DIAS, E.S. Preferência alimentar de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz, Neiva, 1912) em área de transmissão de leishmaniose visceral em Mato Grosso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 41, p. 365-368, 2008.
- NAUCKE, T.J., LORENTZ, S. First report of venereal and vertical transmission of canine leishmaniasis from naturally infected dogs in Germany. Parasites & Vectors, v. 5, n. 1, p. 67, 2012.
- NETO, E. R., LIMA, E. S., ESPÍNDOLA, A. S., SANTOS, M. F. C., Detecção de infecção natural em flebotomíneos capturados em área urbana de campo grande. Anuário de produção de iniciação científica discente, v. 1, n. 4, p. 145-153, 2012.
- NOVO, S.P.C. Levantamento da fauna de flebotomíneos, vetores de leishmanioses, na Ilha de Marambaia, município de Mangaratiba, Rio de Janeiro, Brasil. Tese de Doutorado. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro; s.n.; 41p.2011.
- OLIVEIRA, F.M. Morcegos como hospedeiros de *Leishmania spp.* em áreas endêmicas para leishmaniose visceral. Dissertação de Mestrado (Graduação em Medicina Veterinária), Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária. Araçatuba: [s.n], 54f., 2012.
- ORAGANIZACIÓN PARAMERICANA DE SALUD. 2º Reunión de los Programas Nacionales de Leishmaniasis en las Américas. Informe Final. Ciudad de Panamá, Panamá, 2013.
- QUEIROZ, N. M. G. P., ASSIS, J. D., OLIVEIRA, T. M. F. S., MACHADO, R. Z., NUNES, C. M., STARKE-BUZETTI, W. A. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina pelas técnicas de imunistoquímica e PCR em tecidos cutâneos em associação com a RIFI e ELISA-teste. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 19, n. 1, p. 32-38, 2010.
- RAMOS, M.V.G. Análise dos aspectos epidemiológicos dos casos Humanos notificados de leishmaniose visceral Americana no município de Canindé no período de 2002 a 2006. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Vigilância Epidemiológica) - Universidade de Saúde Pública do Ceará, Fortaleza, 35 f., 2009.
- REITHINGER, R., DUJARDIN, J. C., LOUZIR, H., PIRMEZ, C., ALEXANDER, B., BROOKER, S. Cutaneous leishmaniasis. The Lancet infectious diseases, v. 7, n. 9, p. 581-596, 2007.
- ROCHA, M. N. Desenvolvimento de uma metodologia semi-automatizada para busca denovas drogas utilizando *Leishmania amazonenses* fluorescente. Tese de Doutorado. Pós-graduação em ciências da saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Belo Horizonte, 88f., 2013.
- ROJAS-SILVA, P.; GRAZIOSE, R.; VESELY, B.; POULEV, A.; MBEUNKUI, F.; GRACE, M.H.; KYLE, D.E.; LILA, M.A.; RASKIN, I. Leishmanicidal activity of a daucane sesquiterpene isolated from *Eryngium foetidum*. Pharmaceutical Biology, v.52, n.3, p.398-401, 2014.
- SILVA, E. S, GAIOSO, A. C. I. Leishmaniose visceral no estado do Pará. Revista paraense de medicina, v. 27, n. 2, 2013.
- SILVA, E.S., GAIOSO, A.C.L. Leishmaniose visceral no estado do Pará / Visceral leishmaniasis in Pará state. Revista paraense de medicina Belém, Pará, Brasil. v. 27, n.2, 2013.
- SILVA, F. T. S., et al. Aspectos clínicos da Leishmaniose Visceral canina no Distrito de Monte Gordo, Camaçari (BA). Revista Baiana de Saúde Pública, v. 34, n. 4, p. 783-795, 2010
- SILVA, K. L. O. Vacinas Contra Leishmaniose: Uma Revisão. Archives of health investigation, v. 2, n. 4, p. 18-28, 2013.
- SOCOLSKY, C.; SALAMANCA, E.; GIMÉNEZ, A.; BORKOSKY, S.A.; BARDÓN, A. Prenylated acylphloroglucinols with Leishmanicidal activity from the Fern *Elaphoglossum lindbergii*. Journal of Natural Products, v.79, p.98-105, 2016.
- SOUSA, K.C.M. Coinfecção por *Ehrlichia canis*, *Leishmania chagasi* e *Babesia canis* em cães naturalmente infectados em Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias –UNESP. Jaboticabal, São Paulo, 88f., 2012.
- SOUZA, V. A. F. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral americana no município de Bauru, São Paulo. Dissertação de Mestrado. Programa de pós-graduação em Epidemiologia experimental aplicada a zoonoses da Universidade de São Paulo. São Paulo, 88f., 2010.
- STOCKDALE, L. NEWTON, R. A review of preventative methods against human leishmaniasis infection. PLoS neglected tropical diseases, v. 7, n. 6, p. e2278, 2013.
- TELES, Y.C.F.; CHAVES, O.S.; AGRA, M.F.; BATISTA, L.M.; QUEIROZ, A.C.; ARAÚJO, M.V.; ALEXANDRE-MOREIRA, M.S.; BRAZ-FILHO, R.; SOUZA, M.F.V. Chemical constituents from *Sidastrum paniculatum* and evaluation of their leishmanicidal activity. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.25, p.363-368, 2015.
- VASCONCELOS, D.R.B. Detecção de *Leishmania chagasi* em *Lutzomyia longipalpis* por meio de qPCR em tempo real: triagem de genes e métodos quantitativos. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária. Fortaleza, 2010.