

Abordagem terapêutica da Leishmaniose Visceral no Brasil - revisão para clínicos

Therapeutic approach of Visceral Leishmaniasis in Brazil - a review for the clinicians

Renata Vivas Conti ¹, Vitor Laerte Pinto Junior ²

Resumo

A leishmaniose visceral no Brasil é uma doença zoonótica uniformemente fatal se não tratada sendo causada por protozoários da espécie *Leishmania infantum* (syn *chagasi*). As crianças são as mais acometidas pela LV no Brasil, a maior parte dos casos ocorrem em indivíduos com até dez anos de idade. Clinicamente trata-se de doença de evolução crônica e tem como principais manifestações a febre prolongada, a expressiva perda ponderal acompanhada de aumento progressivo e de grande magnitude do baço e do fígado. Por fim, o paciente evolui para quadro de caquexia e imunodepressão morrendo em grande parte das vezes acometido por infecções bacterianas. Este estudo de revisão da literatura teve o objetivo de descrever as opções terapêuticas disponíveis para a LV no Brasil e a abordagem clínica do paciente adulto e pediátrico. Os antimoniais pentavalentes são as drogas de eleição para o tratamento da LV há mais de 70 anos, em situações especiais indica-se o uso de anfotericina B. O tratamento deve ser preferencialmente ambulatorial havendo indicações de internação em casos graves. Os efeitos adversos das drogas devem ser monitorados por meio de exames complementares e o paciente acompanhado por doze meses. O critério de cura é clínico e o paciente recebe alta após a exclusão de recaídas. O progressivo aumento do número de casos da LV no Brasil torna necessário que todos os clínicos, principalmente pediatras, tenham o conhecimento adequado acerca das opções terapêuticas disponíveis.

Palavras chave: Leishmaniose Visceral, terapia.

Abstract

Visceral leishmaniasis (VL) in Brazil is a zoonotic disease caused by protozoa of the species *Leishmania infantum* (syn *chagasi*) uniformly fatal if untreated. Children are the most affected by VL, most cases occur in individuals with up to ten years old. Clinically it is a chronic disease condition and its main manifestations the prolonged fever, accompanied by significant weight loss and progressive increase of large magnitude of the spleen and liver. Finally, the patient developed

240

1. Médica pediatra do Hospital Regional de Sobradinho, Brasília - DF

2. Médico, doutor, docente do curso de medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: vivas.renata@gmail.com

Recebido em 03/09/2015

Aceito em 07/09/2015

cachexia and immunosuppression, death occurs mainly caused by bacterial infections. In this review study the authors aimed to describe the available therapeutic options for VL in Brazil and clinical management of adult and pediatric patients. Pentavalent antimony are the preferred drugs for the treatment of VL for over 70 years, but in special situations it is indicated the use of amphotericin B. Treatment should be preferably outpatient and hospitalization is indicated only in severe cases. Adverse effects of drugs should be monitored through laboratory tests and the patient accompanied by twelve months. Cure criteria is clinical and the patient is discharged after excluding relapses. The progressive increase in the number of cases of VL in Brazil makes it necessary for all physicians, particularly pediatricians, to have adequate knowledge about the treatment options available.

Key words: Visceral leishmaniasis, therapeutics.

Introdução

A leishmaniose visceral (LV) no Brasil é uma doença zoonótica de evolução clínica crônica uniformemente fatal se não tratada sendo causada por protozoários do gênero *Leishmania sp.* É endêmica em 98 países no mundo e contabiliza-se que ocorram cerca de 300 mil casos novos por ano (90 % em Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Nepal, Sudão do Sul e Sudão) e que a estimativa do número de óbitos gire em torno de 20.000 a 50.000 por ano.¹

A LV é considerada uma doença negligenciada, isto é, além de se encontrar intimamente ligada às populações mais vulneráveis do ponto de vista sócio econômicas, também é fator perpetuador desta condição.² Esta situação se comprova pelo elevado acometimento de indivíduos, nomeadamente da faixa etária pediátrica, em condições de pobreza em países em desenvolvimento e pelo desinteresse por parte

dos laboratórios farmacêuticos no desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

A espécie causadora da doença é a *Leishmania infantum* (syn *L.chagasi*) e o principal vetor da LV no Brasil é a *Lutzomyia longipalpis*, flebotômio amplamente distribuído do México à Argentina. É um inseto pequeno medindo aproximadamente de 2 a 5 mm e apresentam elevada antropofilia, mostrando-se cada vez mais adaptado ao ambiente doméstico. Localiza-se preferencialmente no peridomicílio onde encontram condições adequadas de umidade e presença de matéria orgânica para sua multiplicação. A fêmea necessita de repasto sanguíneo para oviposição, sendo os animais domésticos e o homem suas fontes preferencias.³

A dinâmica da transmissão da LV zoonótica é mantida pelos reservatórios animais da doença e pelos vetores. No ciclo

silvestre o principal reservatório são canídeos selvagens, dentre os quais é bem descrita a participação da raposa do campo (*Pseudalopex vetulus*).⁴ No ciclo doméstico o cão (*Canis familiaris*) é o principal reservatório da doença.⁵

As crianças são as mais acometidas pela LV no Brasil, a maior parte dos casos ocorrem em indivíduos com até dez anos de idade, com período de incubação variando de semanas a vários meses. Clinicamente trata-se de doença de evolução crônica e tem como principais manifestações a febre arrastada, a expressiva perda ponderal acompanhada de aumento progressivo e de grande magnitude do baço e do fígado. O parasitismo do Sistema Retículo Endotelial (SER) causa diminuição da atividade da medula óssea com consequente pancitopenia. Por fim, o paciente evolui para quadro de caquexia e imunodepressão morrendo em grande parte das vezes acometido por infecções bacterianas.⁵

A suspeita clínica de que o indivíduo se encontra com LV deve ser seguida de confirmação diagnóstica por meio de pesquisa direta ou indireta da presença do parasito no organismo. A primeira inclui técnicas de microscopia óptica, de biologia molecular e o cultivo em meios específicos. A segunda consiste em pesquisa de anticorpos do hospedeiro e antígenos do parasita (imunodiagnóstico).⁶

O tratamento de escolha é realizado com antimoniatos pentavalentes, drogas que

começaram a ser utilizadas na década de 20 do século passado e que possuem elevada toxicidade. No Brasil não são descritos fenômenos de resistência do parasito sendo, portanto o uso de drogas alternativas como a anfotericina B restrito às situações definidas pelo programa nacional de controle como crianças menores de seis meses e gestantes.⁷

Até 2005 a maior parte dos casos era oriunda da região Nordeste do País, fenômeno que começou a se modificar a partir da década de 80 quando foi descrito o um grande surto da doença em zona urbana da cidade de Teresina, capital do estado do Piauí.⁸ Novos surtos da doença foram sendo detectados em zonas urbanas de diversos estados inclusive nas capitais, como em São Luís no Maranhão e Belo Horizonte em Minas Gerais e Campo Grande no Mato Grosso do Sul.⁹

Atualmente são notificados cerca de 3.000 novos casos por ano com tendência de crescimento e expansão em todo território nacional. A atual situação epidemiológica da LV impõe que todo o clínico esteja preparado para o diagnóstico e tratamento da doença no Brasil e este estudo de revisão da literatura teve o objetivo de descrever as opções terapêuticas disponíveis para a LV e a abordagem clínica do paciente adulto e pediátrico.

Drogas Disponíveis

Antimoniais Pentavalentes

Os antimoniais pentavalentes são as drogas de eleição para o tratamento da LV há mais de 70 anos, exceto na Índia onde a

resistência chega a 60 %.¹⁰ Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido. Possuem atividade leishmanicida e ação imunomoduladora pró-inflamatória que pode contribuir para a interrupção da progressão da doença.¹¹ São administradas por via intramuscular ou intravenosa. As duas apresentações disponíveis são o estibogluconato de sódio (Pentostan ®) e antimoniato de meglumina (Glucantime ®).

A dose recomendada de antimonial é de 20mg/Kg/dia uma vez ao dia, sendo que a meglumina contém 8,1 % de concentração (81 mg/ml) e o estibocluconato 10 % (100 mg/ml), com dose máxima diária é de 1215 mg (Quadro 1). Os antimoniais tem seu uso contraindicado na gravidez. O tempo de tratamento ótimo não foi estabelecido, sendo a recomendação da OMS de 28 a 30 dias.² A manutenção do tratamento por mais de 30 dias pode ser necessário em alguns casos em que a regressão do tamanho do baço seja mais lenta, podendo se estender até 40 dias. O acompanhamento deste critério para interrupção do tratamento é indicado, pois o baço é considerado um reservatório do parasito e recaídas estão associadas ao tratamento incompleto.¹²

O principal fator limitante do uso dos antimoniais é a sua toxicidade manifesta na elevada incidência de eventos adversos que tendem a aumentar no decorrer do tratamento. Os efeitos mais comuns são mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, dor abdominal. Alterações eletrocardiográficas como achatamento e

inversão de onda T e alargamento do intervalo QTc (400 ms em homens e 450 ms em mulheres), são observadas e estão associadas em um minoria de casos a arritmias graves e morte súbita. Mais raramente ocorre aumento das enzimas hepáticas e pancreatite. O paciente deve ser monitorado por meio de provas bioquímicas do sangue e ECG periodicamente durante o tratamento.^{10,12}

Anfotericina B

A anfotericina B age no ergosterol da membrana celular dos parasitas causando sua disfunção com consequente morte celular. Tem ação leishmanicida e também imunomoduladora, com taxas de cura de 60 % nas formas mais graves e 95 % nas formas brandas e moderadas.¹³ A anfotericina B desoxicolato tem sido utilizada na LVH como alternativa aos antimoniais pentavalentes desde a década de 60, tendo como indicações a falha terapêutica (não reposta, recaída ou toxicidade), formas graves de acordo com os critérios adotados pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil (descrito na seção acerca da clínica) e quando o custo do tratamento justifique o seu uso em detrimento aos antimoniais. Como não foi documentada até o momento resistência aos antimoniais no Brasil, a anfotericina B é considerada droga alternativa.¹⁴

A anfotericina B mostra-se menos tóxica em relação aos antimoniatos, no entanto o desoxicolato de anfotericina pode desencadear reações adversas durante a

infusão como reações alérgicas, febre, calafrios e flebite. O surgimento de apresentações lipídicas, nomeadamente da lipossomal, trouxe mais segurança com diminuição dos efeitos adversos, no entanto o principal fator limitador é o elevado custo, sendo indicada somente nas formas graves e de intolerância aos antimoniatos. O uso prolongado de qualquer apresentação se associa à diminuição da função renal, reversível com a retirada da droga.¹⁵

O MS do Brasil disponibiliza para o tratamento da LV a Anfotericina B desoxicolato recomendado na dose de 0,75 a 1 mg/Kg/dia e a Anfotericina B Liposomal na dose de 3-4 mg/Kg/dia por 5 a 7 dias para tratamento de casos graves e pacientes gestantes (Quadro 1).⁷

Miltefosina

Inicialmente desenvolvida para tratamento contra o câncer, demonstrou atividade leishmanicida, sendo licenciada em 2002 para tratamento da doença na Índia. O seu mecanismo de ação não foi totalmente elucidado. Sua biodisponibilidade após administração oral chega a 82 % da concentração e seu metabolismo se dá no fígado por meio da ação do citocromo P450 sendo eliminada quase que completamente por via hepática.¹⁶

Os efeitos colaterais incluem manifestações gastrointestinais como perda do apetite, náuseas e vômitos que podem ser suficientemente intensos, obrigando a

diminuição da dose ou interrupção do tratamento. Esse efeito se dá pela ação detergente da miltefosina na mucosa gastrointestinal, a tomada da medicação com alimentos, preferencialmente gordurosos, elimina quase totalmente esse desconforto. Seu uso é contraindicado na gravidez sendo provado que causa efeito teratogênico em fetos humanos. A droga é comercializada na forma de cápsulas de 10 e 50 mg para uso humano (há a forma líquida para uso veterinário). A dose recomendada para tratamento da LV em monoterapia é de 2.5 mg/Kg/dia por 28 dias (Tabela 1).¹⁶

A terapia combinada para LV tem sido muito defendida e a miltefosina tem sido um elemento preferencial para esta estratégia. Um dos esquemas propostos é a combinação com a anfotericina B (uma dose única de 5 mg/Kg), o que diminui o tempo de uso da miltefosina de 28 para 7 dias.¹⁷ O uso desta droga não é autorizado no Brasil.

Paramomicina e Pentamidina

A paramomicina é um aminoglicosídeo com excelente atividade antileishmanicida, que utiliza a dose de 11 mg/Kg/Dia por 21 dias obtendo-se taxa de cura de cerca de 95 %. Limitações incluem a via parenteral de administração com incidência de efeitos locais causados pela injeção e oto e nefrotoxicidade. Seu uso é bem tolerado sendo raras as complicações do tratamento.¹⁸ Não é autorizado o uso desta droga para esta indicação no Brasil

O isotionato de pentamidina, utilizado frequentemente no tratamento e na profilaxia da pneumocistose em pacientes soropositivos para o HIV, foi introduzido como alternativa aos antimoniais pentavalentes no tratamento da LV em casos de resistência ou falha terapêutica. Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas acredita-se que tenha ação na inibição do ADN do cinetoplasma do parasita. Pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular em esquemas de 2 a 3 mg/Kg por 4 a 7 dias obtendo-se taxas de cura de cerca de 90 % (Quadro 1). Seu uso é bastante restrito tanto pelos diversos efeitos adversos como indução de diabetes, hipoglicemia, choque, miocardite e toxicidade renal, como pelo aparecimento de resistência.¹⁹ Esta droga não é autorizada para esta indicação no Brasil.

Abordagem Terapêutica

O tratamento deve ser iniciado após a confirmação diagnóstica por meio de avaliação clínica e laboratorial. Em indivíduos moradores de área endêmica com febre e visceromegalia e, portanto considerados suspeitos, a confirmação diagnóstica pode ser determinada pela melhora após terapia de prova.²⁰

A abordagem inicial inclui a avaliação do estado geral do paciente e da coexistência de outras doenças (principalmente

imunossupressão), pode ser necessária a introdução de medidas de reidratação e apoio nutricional. A presença de infecções bacterianas deve ser agressivamente investigada e tratada e a indicação de transfusão de sangue e hemoderivados deve ser individualizada levando-se em consideração as condições clínico-laboratoriais e as características pessoais do paciente.²

O tratamento da LV com drogas específicas deve ter o objetivo principal de curar o paciente, adicionalmente deve-se almejar a redução dos episódios de recaída e de surgimento de resistência parasitária. O paciente deve ser acompanhado diariamente durante o tratamento, preferencialmente em ambiente ambulatorial. A internação está indicada caso estejam presentes os critérios presentes na Tabela 2.²⁰

O critério de cura utilizado para acompanhamento dos pacientes em tratamento é essencialmente clínico. A regressão das manifestações clínicas, evidenciado por ganho ponderal, melhora dos parâmetros hematológicos e regressão da febre são os mais imediatamente notados a partir do quinto dia de tratamento. A redução do tamanho do baço é mais lenta, ao fim do tratamento este pode se apresentar em cerca de 40 % do tamanho aferido na consulta inicial.

Tabela 1 - Esquemas terapêuticos para tratamento da Leishmaniose Visceral em seres humanos.

Droga	Dose	Comentários
Antimoniato de N-metil glucamina Ampola de 5 ml com 405 mg de Sb ⁺⁵ (1ml = 81 mg de Sb ⁺⁵)	20 mg/Kg/dia de Sb ⁺⁵ IM ou IV	O tempo de tratamento é de 20 a 40 dias. A dose máxima diária deve ser de no máximo 850 mg/dia de Sb ⁺⁵ . Tratamento de escolha no Brasil.
Anfotericina B desoxicolato Ampola de 50 mg (liofilizada) Após diluição, infundir em 4h.	0,75 a 1 mg/Kg/dia Somente IV	O tratamento deve ser feito em dias alternados até se alcançar a dose total acumulada de no máximo 3g (geralmente 15 a 20 doses). Em crianças de 15 a 25 mg/Kg de dose total. Uso em situações especiais.
Anfotericina B lipossomal Ampola de 50 mg. Após diluição, infusão em até 2 h.	3 a 4 mg/Kg/dia Somente IV	Dose total de 15 a 25 mg/Kg. 3mg/d - tratamento total de 7 dias. 4 mg/d – tratamento total de 5 dias. Uso em situações especiais.
Miltefosina Cápsulas de 10 e 50 mg.	2,5 mg/Kg/dia crianças de 2 a 11 anos. 50 mg/dia < 25Kg 100 mg/dia 25-50 Kg 150 mg/dia > 50 Kg	Tratamento por 28 dias. Não autorizado o uso no Brasil para esta indicação.
Paramomicina Comprimido de 250 mg	15 mg/kg	Tratamento de 21 dias. Dividir em três doses diárias. Não autorizado o uso no Brasil para esta indicação.

Tabela 2 – Critérios para internação na Leishmaniose Visceral

- Desnutrição intensa;
- Anemia acentuada (< 5 g% de hemoglobina);
- Diarreia intensa ou prolongada;
- Presença de sangramentos;
- Infecções bacterianas
- Comorbidades (cardiopatia, nefropatia, diabetes, icterícia, HIV etc.);
- Sinais de toxemia (letargia, má perfusão, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica)
- Recidiva;
- Menores de 6 meses de idade e maiores de 65 anos.

Fonte: Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, Ministério da Saúde, Brasil, 2014.

O acompanhamento médico é diário durante o curso da terapia farmacológica e após no terceiro, sexto e décimo segundo meses. Um bom indicador de cura é a ausência de recaída após o sexto mês do fim do tratamento.

Conclusão

A LV é na atualidade uma doença presente em cerca de 30 % dos municípios brasileiros, inclusive capitais de estado, e em todas as Regiões do País. O conhecimento acerca da circulação da doença no território e das manifestações clínicas da LV é essencial para a suspeita diagnóstica precoce e instituição de tratamento adequado.

É bem estabelecido que os fatores de risco para a morte para doença decorrem da evolução para quadros graves e que a instituição oportuna da terapêutica da doença e de suas complicações são medidas essenciais para o alcance de bom prognóstico. O clínico no Brasil deve dominar as opções terapêuticas

para doença e as possíveis complicações decorrentes da sua utilização.

A droga de escolha para o tratamento da LV no Brasil é o antimoniato pentavalente; até o momento não foram detectados indícios de resistência do parasita no Brasil. Trata-se de droga com elevada toxicidade podendo causar arritmias e pancreatite. O tratamento deve ser monitorado diariamente e a cura somente estabelecida após a observação de melhora dos parâmetros clínicos e laboratoriais e na ausência de recaída após doze meses. A utilização de esquema alternativo obedece a critérios relacionados à gravidade da doença e características pessoais do paciente.

Estudo financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES-MEC).

Referências

1. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis

- worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7(5):e35671.
2. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. Geneva: WHO press; 2010.
3. Maurício IL, Stothard JR, Miles MA. The strange case of *Leishmania chagasi*. *Parasitol Today*. 2000; 16(5):188-9.
4. Deane L, Deane M. Encontro de Leishmanias nas vísceras e na pele de uma raposa, em zona endêmica de calazar, nos arredores de Sobral, Ceará. *O Hospital*. 1954;45(4):45-7.
5. van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):309-22.
6. Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sudar S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011; 105(1):1-6.
7. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. 1ª edição. Brasília: Editora MS; 2006.
8. Costa CH, Pereira HF, Araújo MV. Visceral leishmaniasis epidemic in the State of Piauí, Brazil, 1980-1986. *Rev Saude Publica*. 1990;24(5):361-72.
9. Harhay MO, Olliaro PL, Costa DL, Costa CH. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. *Trends Parasitol*. 2011;27(9):403-9.
10. Sundar S, Chakravarty J. Antimony Toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7:4267-77.
11. de Saldanha RR, Martins-Papa MC, Sampaio RN, Muniz-Junqueira MI. Meglumine antimonate treatment enhances phagocytosis and TNF- α production by monocytes in human cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012;106(10):596-603.
12. Brustoloni YM, Cunha RV, Cônsolo LZ, Oliveira AL, Dorval ME, Oshiro ET. Treatment of visceral leishmaniasis in children in the Central-West Region of Brazil. *Infection*. 2010;38(4):261-7.
13. de Melo EC, Fortaleza CM. Challenges in the therapy of visceral leishmaniasis in Brazil: a public health perspective. *J Trop Med*. 2013;2013:319234.
14. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Ver*. 2006; 19(1):111-26.
15. Chávez-Fumagalli MA, Ribeiro TG, Castilho RO, Fernandes SO, Cardoso VN, Coelho CS, et al. New delivery systems for amphotericin B applied to the improvement of leishmaniasis treatment. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(3):235-42.
16. Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(11):2576-97.

17.Olliaro PL. Drug combinations for visceral leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2010; 23(6):595-602.

18.Davidson RN, den Boer M, Ritmeijer K. Paromomycin. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009; 103(7):653-60.

19.Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother.* 2004;10 (6):307-15.

20.Brasil, Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas. Brasília: Editora MS; 2006.