

### LEISHMANIOSE VISCERAL (*Leishmania infantum*)

Thalita de Souza Lima  
Gustavo Henrique da Silva  
Maria Heloísa Aquino Alves  
Alexandre Muller Zigmundo da Silva Leite  
Kellvin Costa Maciel  
Risonildo Pereira Cordeiro

### INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV), também conhecida como Calazar (termo de origem indiana, onde a doença é endêmica), possui uma trajetória histórica marcada por descobertas independentes, debates taxonômicos e mudanças significativas em seu padrão epidemiológico global. O reconhecimento do agente etiológico, o protozoário do gênero *Leishmania*, ocorreu no início do século XX (Donovan, 1903; Leishman, 1903).

Em 1900, o patologista escocês William Boog Leishman examinou material *post mortem* do baço de um soldado britânico que havia falecido em Netley, Inglaterra, após ter servido em Dum Dum, próximo a Calcutá, na Índia. Embora tenha identificado os parasitas naquele ano, Leishman publicou sua descoberta apenas em maio de 1903, inicialmente confundindo-os com tripanossomos degenerados. De forma independente, em junho de 1903, o médico irlandês Charles Donovan identificou os mesmos parasitas em amostras de tecido esplênico de pacientes em Madras (atual Chennai), na Índia, confirmando sua associação com a febre letal que devastava a região (Donovan, 1903; Leishman, 1903).

O parasita foi posteriormente denominado *Leishmania donovani* em homenagem a ambos os pesquisadores. Nas Américas, a presença da doença, conhecida como Leishmaniose Visceral Americana (LVA), foi inicialmente reportada em 1913 pelo médico paraguaio Luis Enrique Migone, que observou estruturas semelhantes a leishmanias em material de necrópsia de um paciente italiano oriundo de Boa Esperança, Mato Grosso, Brasil, que havia trabalhado na construção da Estrada de Ferro Noroeste (Migone, 1913).

Posteriormente, em 1926, Mazza e Cornejo confirmaram os primeiros casos autóctones de LV infantil na Argentina (Mazza; Cornejo, 1926). Em território brasileiro, a presença da LV foi formalmente reconhecida em 1934, quando o patologista Henrique Penna, durante análises de viscerotomias realizadas pelo Serviço de Febre Amarela, identificou protozoários do gênero *Leishmania* em 41 lâminas de pacientes falecidos provenientes das regiões Norte e Nordeste (Penna, 1934).

A partir dessa descoberta, Carlos Chagas, então diretor do Instituto Oswaldo Cruz, designou seu filho Evandro Chagas para investigar essa "nova entidade mórbida". Evandro

Chagas e sua equipe desenvolveram extensos estudos sobre a doença no estado do Pará, criando em 1936 o Instituto de Patologia Experimental do Norte (atual Instituto Evandro Chagas) e, em 1937, descrevendo o parasita americano como *Leishmania chagasi*. Atualmente, *L. chagasi* é considerada sinônimo de *Leishmania infantum*, com base em estudos moleculares que demonstraram tratar-se da mesma espécie (Lainson; Shaw, 2018).

O fenômeno de urbanização da LV, iniciado nas últimas décadas do século XX e consolidado no início do século XXI, ampliou significativamente o impacto da doença. Apesar da tendência de redução dos casos de leishmaniose visceral na região das Américas, observa-se uma expansão geográfica da doença. A doença, anteriormente restrita a áreas rurais e silvestres, passou a afetar grandes centros urbanos e suas periferias, expondo populações numerosas ao risco de infecção e criando novos desafios para os sistemas de vigilância e controle (WHO, 2010; PAHO, 2019).

A classificação da Leishmaniose Visceral como doença tropical negligenciada reflete uma realidade complexa que transcende aspectos puramente biomédicos, entrelaçando-se profundamente com determinantes socioeconômicos, políticos e estruturais. A leishmaniose visceral é considerada uma das sete endemias de prioridade para a Organização Mundial da Saúde e integra o grupo de mais de 20 doenças tropicais negligenciadas oficialmente reconhecidas pela OMS. A presença da leishmaniose está diretamente ligada à pobreza, mas outros fatores sociais, além dos ambientais e climáticos, influenciam diretamente sua epidemiologia. Os principais países com os menores índices de desenvolvimento humano (IDH) e a maior carga de doenças tropicais negligenciadas estão nas regiões tropicais e subtropicais do globo terrestre (WHO, 2020).

No Brasil, esse padrão se manifesta de forma clara na distribuição geográfica da doença. As regiões norte e nordeste concentram o maior número das doenças tropicais negligenciadas. Essas regiões, caracterizadas por indicadores socioeconômicos desfavoráveis, infraestrutura sanitária precária, dificuldades de acesso aos serviços de saúde e condições habitacionais inadequadas, apresentam as maiores taxas de incidência e mortalidade por LV no país (WHO, 2020; PAHO/MS, 2024).

## **AGENTE ETIOLÓGICO**

O agente etiológico da Leishmaniose Visceral pertence ao Reino Protista, sendo um protozoário parasita da Classe Kinetoplasta, Ordem Trypanosomatida, Família Trypanosomatidae, Gênero *Leishmania* (Masloy; Lukes, 2012). Apresentando dimorfismo morfológico característico, com duas formas principais no seu ciclo evolutivo: a forma amastigota, intracelular e arredondada, encontrada no hospedeiro vertebrado dentro do sistema fagocítico mononuclear, e a forma promastigota, flagelada e alongada, presente no trato intestinal do inseto vetor e em meios de cultura. As formas amastigotas são imóveis, sem

flagelo livre, medindo aproximadamente 2 a 5 micrômetros de diâmetro, enquanto as promastigotas apresentam tamanho variável entre 16-40 por 1,5-3 micrômetros, com um núcleo esférico geralmente centralizado e um longo flagelo livre anterior. O ciclo de vida é heteroxênico (digenético), necessitando obrigatoriamente de dois tipos de hospedeiros: um inseto vetor (hospedeiro invertebrado) e um mamífero (hospedeiro vertebrado) (Neves, 2017).

O ciclo biológico inicia-se quando a fêmea infectada do flebotomíneo realiza o repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado, inoculando formas promastigotas metacíclicas (infectantes) através da saliva. Estas formas são rapidamente fagocitadas por macrófagos e outras células do sistema fagocítico mononuclear no local da picada. Dentro dos macrófagos, os promastigotas transformam-se em amastigotas, que se multiplicam por divisão binária simples no interior dos vacúolos parasitóforos. Após sucessivas multiplicações, os macrófagos repletos de parasitas se rompem, liberando amastigotas que infectam novos macrófagos ou são disseminados através dos vasos linfáticos e sistema vascular para outros órgãos do sistema reticuloendotelial, particularmente baço, fígado, medula óssea e linfonodos (Neves, 2017; Murray, 2019).

O ciclo se completa quando uma fêmea de flebotomíneo não infectada realiza repasto sanguíneo em um hospedeiro infectado, ingerindo macrófagos parasitados por amastigotas. No intestino médio do inseto, os amastigotas são liberados dos macrófagos e se transformam em promastigotas, que se multiplicam por divisão binária. Os promastigotas atravessam a membrana peritrófica, fixam-se na parede intestinal e eventualmente migram para a região anterior do trato digestivo, formando um tampão na válvula estomodeal que, ao ser regurgitado durante novo repasto sanguíneo, completa o ciclo de transmissão. Este ciclo complexo, envolvendo adaptações morfológicas e bioquímicas específicas em cada hospedeiro, é fundamental para a manutenção e transmissão da doença na natureza (Neves, 2017; Murray, 2019).

### **Modo de Transmissão**

A Leishmaniose Visceral é uma zoonose transmitida ao homem exclusivamente pela picada de fêmeas infectadas de flebotomíneos, insetos dípteros da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae. No Brasil, duas espécies estão relacionadas com a transmissão da LV: *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*, sendo a *L. longipalpis* considerada a principal espécie vetora. *L. cruzi* foi incriminada como vetora em área específica do estado do Mato Grosso do Sul. Esses insetos são conhecidos popularmente por diversos nomes regionais, incluindo mosquito-palha, asa-dura, tatuquira, cangalhinha e birigui (Forattini, 1973; Ministério da Saúde, 2017).

Os flebotomíneos são insetos pequenos, medindo de 1 a 3 mm de comprimento, com corpo revestido por pelos e coloração clara (castanho claro ou cor de palha). São facilmente

reconhecíveis pelo seu comportamento ao voar em pequenos saltos e pousar com as asas entreabertas. O ciclo evolutivo desses insetos dura em média entre 30 e 45 dias, dependendo da espécie e das condições de temperatura, umidade e disponibilidade de alimento. Na fase adulta, adaptam-se a diversos ambientes, porém na fase larvária desenvolvem-se em ambientes terrestres úmidos, ricos em matéria orgânica e de baixa incidência luminosa. Durante o dia, permanecem em repouso em lugares sombreados e úmidos, protegidos do vento, tornando-se ativos principalmente durante o crepúsculo e à noite (Ministério da Saúde, 2017; Neves, 2017).

*Lutzomyia longipalpis* possui características que favorecem significativamente a transmissão da LV: comportamento antropofílico, hábito alimentar eclético e alto grau de adaptação em ambientes modificados. As fêmeas não possuem preferência específica na busca por alimentação, podendo se alimentar do sangue de roedores, cães e seres humanos. Esse vetor apresenta capacidade de colonizar tanto o intradomicílio quanto o peridomicílio, sendo comumente encontrado associado a abrigos de animais domésticos. A transmissão ocorre quando fêmeas infectadas inoculam formas promastigotas metacíclicas de *Leishmania* durante o repasto sanguíneo em hospedeiros vertebrados (Barata *et al.*, 2005; Ministério da Saúde, 2017; Ovallos, 2018).

É importante ressaltar que não ocorre transmissão direta da LV de pessoa a pessoa, nem entre animais. Embora alguns autores admitam hipóteses de transmissão entre a população canina através da ingestão de carrapatos infectados, mordeduras, cópula ou ingestão de vísceras contaminadas, não existem evidências sobre a importância epidemiológica destes mecanismos para humanos ou na manutenção da enzootia (Ribeiro, 2008; Silva, 2022).

A LV apresenta um padrão epidemiológico complexo, envolvendo diferentes reservatórios animais que variam conforme o ambiente. No ambiente silvestre, os principais reservatórios são as raposas (*Lycalopex vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*). No Brasil, raposas infectadas foram encontradas nas regiões Nordeste, Sudeste e Amazônica, enquanto marsupiais didelfídeos foram encontrados infectados no Brasil e na Colômbia. Esses animais frequentemente apresentam-se assintomáticos, enquadrando-se perfeitamente nas características esperadas para um reservatório primário. O fato destes animais possuírem hábitos sinantrópicos pode promover a conexão entre os ciclos silvestre e doméstico (Forattini, 1973; Ministério da Saúde, 2017).

No ambiente doméstico e urbano, o cão (*Canis familiaris*) representa o principal reservatório da *Leishmania infantum*. A enzootia canina tem precedido historicamente a ocorrência de casos humanos, e a infecção em cães tem sido mais prevalente do que no homem. O papel epidemiológico dos cães na transmissão da LV é fundamental devido a várias características: apresentam alta carga parasitária na pele, constituindo importante fonte de

infecção para os vetores; podem permanecer assintomáticos por longos períodos enquanto mantêm capacidade infectante para os flebotomíneos; e desenvolvem um quadro clínico sistêmico semelhante ao humano quando sintomáticos (Coura; Vilela, 2017; Ministério da Saúde, 2017).

### **Patogenia e Fisiopatologia**

A patogênese da Leishmaniose Visceral (LV) fundamenta-se na capacidade singular do parasita de invadir, sobreviver e multiplicar-se no interior de células fagocíticas do sistema reticuloendotelial, subvertendo os mecanismos de defesa do hospedeiro. Após a inoculação das formas promastigotas metacíclicas pela picada do flebotomíneo infectado, ocorre uma resposta inflamatória local seguida da fagocitose dos parasitas por macrófagos (Coura; Vilela, 2017; Neves, 2017).

No ambiente intracelular dos vacúolos parasitóforos, os promastigotas transformam-se em amastigotas, forma resistente que se multiplica por divisão binária simples. O parasita desenvolveu sofisticados mecanismos de evasão imunológica que garantem sua sobrevivência: neutraliza componentes do sistema complemento, impede a liberação de superóxido e óxido nítrico pelos macrófagos, suprime a indução de linfócitos T auxiliares CD4+, interfere no metabolismo dos macrófagos e possui a capacidade de mimetizar o processo de morte celular programada (Sacks; Sher, 2002; Reiner; Maizels, 2017).

Após sucessivas multiplicações, os macrófagos repletos de amastigotas se rompem, liberando parasitas que infectam novas células ou se disseminam através da circulação linfática e sanguínea para órgãos ricos em células do sistema fagocítico mononuclear, particularmente baço, fígado, medula óssea e linfonodos (Ministério da Saúde, 2017).

A evolução clínica da infecção depende fundamentalmente do perfil de resposta imunológica desenvolvido pelo hospedeiro: indivíduos que apresentam resposta Th1 preservada, caracterizada pela ativação de linfócitos CD4+ que produzem IL-12 e interferon-gama (IFN-gamma), e ativam eficientemente os macrófagos, conseguem controlar a multiplicação parasitária e frequentemente permanecem assintomáticos ou oligossintomáticos. Em contraste, quando predomina a resposta Th2, com ativação policlonal de linfócitos B e produção excessiva de imunoglobulinas (IgM e IgG) mas sem adequada ativação macrofágica, ocorre multiplicação parasitária descontrolada e evolução para a forma sintomática grave da doença (Goto; Lindoso, 2010; Ministério da Saúde, 2017).

As alterações orgânicas na LV sintomática resultam diretamente da proliferação parasitária massiva no sistema reticuloendotelial e da resposta inflamatória sistêmica desencadeada. A hiperplasia reativa dos tecidos linfoides, especialmente no baço e fígado, manifesta-se clinicamente como hepatoesplenomegalia, um dos sinais cardinais da doença. A esplenomegalia pode ser volumosa, com o baço frequentemente ultrapassando a cicatriz

umbilical nos casos avançados. O comprometimento da medula óssea, com destruição de células precursoras e substituição por células fagocitárias parasitadas, associado ao sequestro esplênico de células sanguíneas e à hemólise, resulta em pancitopenia característica, com anemia normocítica e normocrômica, leucopenia com linfocitose relativa, trombocitopenia e ausência típica de eosinófilos no sangue periférico. A produção desregulada de citocinas pró-inflamatórias, particularmente TNF-alfa pelos macrófagos infectados, é responsável pela febre prolongada e irregular, por processos consumptivos que levam ao emagrecimento progressivo, e pelos distúrbios metabólicos observados (Goto; Lindoso, 2010; Ministério da Saúde, 2017; Neves, 2017).

### **Manifestações Clínicas**

A Leishmaniose Visceral apresenta espectro clínico heterogêneo que varia desde formas assintomáticas até quadros graves potencialmente letais, sendo sua evolução clínica didaticamente dividida em três períodos distintos que refletem a progressão da doença. O período inicial, também denominado fase aguda, caracteriza-se pelo início da sintomatologia com duração geralmente inferior a quatro semanas, manifestando-se através de febre (presente em aproximadamente 90% dos casos), palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia discreta, com o baço usualmente não ultrapassando 5 cm do rebordo costal esquerdo (Coura; Vilela, 2017).

Nesta fase, o estado geral do paciente mantém-se relativamente preservado, o hemograma pode evidenciar anemia leve a moderada (hemoglobina acima de 9 g/dl), contagem de leucócitos ainda sem alterações significativas com predominância de células linfomonocitárias, contagem normal de plaquetas e velocidade de hemossedimentação caracteristicamente elevada (superior a 50 mm) (Ministério da Saúde, 2017).

Uma pequena proporção de indivíduos, geralmente crianças em áreas endêmicas, pode apresentar quadro oligossintomático de curta duração (aproximadamente 15 dias) com sintomas discretos e inespecíficos como febrícula, tosse seca, diarreia e discreta ou ausente visceromegalia, que frequentemente evolui para cura espontânea. O período de estado representa a progressão da doença não diagnosticada ou não tratada, caracterizando-se por febre irregular de longa duração, emagrecimento progressivo, agravamento da palidez cutâneo-mucosa e aumento significativo da hepatoesplenomegalia, configurando um quadro clínico arrastado, geralmente com mais de dois meses de evolução, associado ao comprometimento progressivo do estado geral. Nesta fase, observa-se intensificação das alterações hematológicas com pancitopenia mais pronunciada e acentuação da hipergamaglobulinemia (Coura; Vilela, 2017).

Quando não diagnosticada e tratada adequadamente, a doença evolui para o período final, representando a forma clássica grave do calazar, onde o paciente apresenta febre

contínua, comprometimento intenso do estado geral, desnutrição energético-proteica evidente (cabelos quebradiços e secos, cílios alongados, pele seca e descamativa), edema de membros inferiores que pode progredir para anasarca, manifestações hemorrágicas significativas (epistaxe, gengivorragia, petéquias, equimoses e hemorragias digestivas ou pulmonares) decorrentes da plaquetopenia grave e consumo de fatores de coagulação, icterícia por comprometimento hepático e ascite (Goto; Lindoso, 2010; Neves, 2017).

As complicações da LV são predominantemente de natureza infecciosa bacteriana e hemorrágica, constituindo as principais causas de morbidade e mortalidade. As infecções bacterianas secundárias ocorrem em decorrência da imunossupressão induzida pela doença, favorecida pela disfunção do sistema fagocítico mononuclear, leucopenia com neutropenia e desnutrição. As infecções mais frequentemente associadas incluem pneumonia (presente em aproximadamente 67% dos casos fatais), sepse (38,5%), otite média aguda, piodermites, celulite, infecções do trato urinário e infecções do trato respiratório superior (Neves, 2017; Ministério da Saúde, 2017).

Estudos demonstram que infecções bacterianas estiveram presentes em cerca de 73% dos óbitos por LV, sendo causadas principalmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. As complicações hemorrágicas, secundárias à plaquetopenia grave (frequentemente com contagens inferiores a  $50.000/\text{mm}^3$ ) e coagulopatia de consumo, manifestam-se através de epistaxe e gengivorragia (as mais comuns), seguidas por petéquias, equimoses, hemorragias digestivas e pulmonares, estando presentes em aproximadamente 59% dos óbitos (Goto; Lindoso, 2010).

Outras complicações graves incluem insuficiência respiratória (presente em 31% dos óbitos), insuficiência renal aguda (20%), insuficiência hepática (14,5-32%), arritmias cardíacas e choque séptico. Fatores de risco claramente identificados para desfechos desfavoráveis e óbito incluem extremos etários (crianças menores de 5 anos, particularmente menores de 2 anos, e adultos acima de 50 anos), desnutrição prévia ou induzida pela doença, diagnóstico tardio (com tempo médio desde o início dos sintomas até a hospitalização frequentemente superior a 78 dias), presença de comorbidades (etilismo, diabetes, cardiopatias), coinfeção com HIV, outras condições de imunocomprometimento e desenvolvimento de complicações infecciosas ou hemorrágicas durante a evolução da doença (Goto; Lindoso, 2010; Coura; Vilela, 2017; Ministério da Saúde, 2017).

## EPIDEMIOLOGIA

A Leishmaniose Visceral representa um desafio persistente para a saúde pública global, afetando aproximadamente 65 países distribuídos principalmente em regiões tropicais e subtropicais. A Organização Mundial da Saúde estima a ocorrência anual de aproximadamente 1 milhão de casos de leishmaniose (todas as formas clínicas), com cerca de

20 mil óbitos. Especificamente em relação à leishmaniose visceral, quatro países concentram 60% dos casos mundiais: Brasil, Etiópia, Quênia e Sudão. Nas Américas, a doença apresenta características epidemiológicas particulares que acentuam sua relevância sanitária. No período de 2001 a 2023, foram registrados 73.092 novos casos de leishmaniose visceral na região, com média anual de 3.178 casos e taxa de letalidade de aproximadamente 8% – considerada a mais alta quando comparada a outros continentes. Nos últimos cinco anos, a região das Américas registrou em média cerca de 1.966 casos anuais de leishmaniose visceral, com letalidade média de 8,5%. A leishmaniose visceral foi registrada em 13 países da região (Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Paraguai, Uruguai e Venezuela), porém 94% dos casos ocorrem no Brasil (WHO, 2020; PAHO, 2024).

Entre os anos de 2011 e 2020, foram confirmados mais de 33 mil casos de leishmaniose visceral no Brasil, com uma média de 3,3 mil casos por ano. Dados mais abrangentes indicam que, nos últimos cinco anos, ocorreram em média 3.500 casos humanos novos anualmente, conferindo ao país um coeficiente de incidência médio de 2,0 casos por 100.000 habitantes. No período de 2007 a 2020, foram registrados 48.705 casos de leishmaniose visceral no território nacional, com incidência de 25,53 casos por 100.000 habitantes considerando toda a série histórica. Embora se observe tendência de redução no número de casos de LV na região das Américas nas últimas décadas, constata-se simultaneamente uma expansão geográfica da doença, com aumento do número de municípios afetados e crescente urbanização dos focos de transmissão (Ministério da Saúde, 2023; PAHO, 2024).

No Brasil, embora a LV clássica acometa pessoas de todas as idades, em grande parte das áreas endêmicas aproximadamente 80% dos casos registrados ocorrem em crianças com menos de 10 anos de idade. A razão da maior suscetibilidade em crianças é explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular, agravado pela desnutrição frequentemente encontrada nas áreas endêmicas, além de maior exposição ao vetor no peridomicílio durante atividades recreativas. Crianças menores de 2 anos apresentam risco particularmente elevado de desfechos desfavoráveis e óbito (Alvar *et al.*, 2008; WHO, 2020).

Indivíduos imunocomprometidos representam população de altíssimo risco para LV. Pessoas vivendo com HIV são entre 100 e 2.300 vezes mais propensas a desenvolver leishmaniose visceral ativa, configurando a coinfeção LV-HIV como uma das mais graves complicações associadas à doença. A coinfeção *Leishmania*-HIV já foi registrada em mais de 42 países, tornando o manejo clínico e terapêutico significativamente mais complexo. Pacientes coinfectados apresentam maior frequência e gravidade de efeitos colaterais do tratamento, maior risco de recorrência da doença (60% apresentam recidiva após seis a nove meses e 90% após 12 meses) e maior risco de óbito. Quando associada ao HIV, a LV pode apresentar sintomas atípicos e taxas de letalidade mais altas, principalmente em presença de

imunossupressão mais grave, com baixos índices de células TCD4+, podendo ser um desafio diagnóstico em casos de febre obscura nos pacientes HIV positivos de zonas endêmicas (Alvar *et al.*, 2008).

A presença da leishmaniose está diretamente ligada à pobreza, mas outros fatores sociais, além dos ambientais e climáticos, influenciam diretamente sua epidemiologia. A LV afeta as comunidades mais vulneráveis e está associada à desnutrição, deslocamento populacional, habitação precária, sistemas imunológicos enfraquecidos e falta de recursos financeiros. Ela acomete principalmente as populações mais pobres cujas condições de nutrição e de sanidade são precárias. As zoonoses, grupo ao qual pertence a LV, integram o conjunto de doenças infecciosas negligenciadas, uma vez que ocorrem nos países mais pobres e atingem as populações mais vulneráveis e com difícil acesso aos serviços de saúde (PAHO, 2019; WHO, 2020).

## **Diagnóstico**

O diagnóstico da Leishmaniose Visceral fundamenta-se na integração criteriosa de parâmetros clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, sendo classificado em três categorias principais conforme critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde. O diagnóstico clínico-epidemiológico aplica-se aos casos provenientes de áreas com transmissão ativa da doença que apresentam febre e esplenomegalia, ou indivíduos de áreas sem transmissão com febre e esplenomegalia desde que descartados outros diagnósticos mais frequentes na região, incluindo também casos de área endêmica com suspeita clínica sem confirmação laboratorial mas com resposta favorável ao teste terapêutico (Goto; Lindoso, 2010).

O diagnóstico clínico-laboratorial engloba os casos clinicamente suspeitos com exame parasitológico positivo ou imunofluorescência reativa com título a partir de 1:80, desde que excluídos outros diagnósticos diferenciais. O diagnóstico é particularmente desafiador devido à semelhança do quadro clínico da LV com diversas doenças linfoproliferativas e com a esquistossomose mansônica associada à bacteriose septicêmica prolongada, além de outras patologias endêmicas como malária, brucelose, febre tifóide, esquistossomose hepatoesplênica, forma aguda da doença de Chagas, linfoma, mieloma múltiplo e anemia falciforme (Goto; Lindoso, 2010; Ministério da Saúde, 2017).

Os métodos laboratoriais para diagnóstico da LV dividem-se fundamentalmente em métodos diretos (parasitológicos e moleculares) e métodos indiretos (sorológicos e imunológicos). Os métodos diretos baseiam-se na visualização ou detecção do parasita, constituindo o padrão-ouro diagnóstico. A pesquisa parasitológica direta pode ser realizada em material de biópsia ou punção aspirativa do baço, fígado, medula óssea ou linfonodos, sendo preferência da maioria dos autores a punção esternal em adultos ou a punção da crista ilíaca em crianças. As leishmânias são identificadas pela morfologia característica das formas

amastigotas no interior de células fagocitárias fixas ou livres (Coura; Vilela, 2017; Ministério da Saúde, 2017).

A punção aspirativa esplênica é o método que oferece maior sensibilidade para demonstração do parasita, variando entre 90-95%, seguida pelo aspirado de medula óssea (60-80%), biopsia hepática e aspiração de linfonodos, embora a punção esplênica apresente restrições quanto ao procedimento devido ao risco de ruptura esplênica e deve ser realizada em ambiente hospitalar e condições cirúrgicas. A pesquisa de parasitos no sangue periférico pode ser particularmente útil em pacientes infectados com HIV. Métodos moleculares como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e PCR em tempo real permitem detectar parasitas em tecidos ou sangue periférico com sensibilidade superior aos esfregaços ou cultura, embora seja variável dependendo do tecido coletado, e possibilitam ainda o monitoramento da carga parasitária através da quantificação da expressão gênica em diferentes amostras biológicas (Goto; Lindoso, 2010; Coura; Vilela, 2017; Ministério da Saúde, 2017).

O método indireto particularmente o teste sorológico, desempenha papel fundamental no diagnóstico da LV devido à característica hipergamaglobulinemia e grande produção de anticorpos que caracterizam a doença, permitindo evitar procedimentos invasivos. O protocolo diagnóstico atualmente preconizado pelo Ministério da Saúde para Saúde Pública utiliza o Ensaio Imunoenzimático (ELISA). O teste ELISA confirmatório, padronizado com antígeno recombinante S7 (kit ELISA Bio-Manguinhos), permite a detecção de anticorpos anti-Leishmania no plasma sanguíneo (Ministério da Saúde, 2017).

Importante ressaltar que os testes sorológicos baseiam-se na detecção de anticorpos anti-Leishmania, avaliando a resposta imunológica do hospedeiro e não a carga parasitária, estando portanto sujeitos a resultados falso-negativos ("janela imunológica" - período entre infecção e detecção de anticorpos) e falso-positivos (possibilidade de reações cruzadas com outros patógenos como *Ehrlichia canis*, *Babesia*, e em situações como gravidez, piometra e dermatopatias crônicas). Em casos de sorologia negativa com forte suspeita clínica, recomenda-se repetir a sorologia dentro de 1 a 3 meses ou optar pelo exame parasitológico direto ou PCR. A associação entre parâmetros clínicos, epidemiológicos, parasitológicos e sorológicos faz-se necessária para o diagnóstico definitivo da LV (Goto; Lindoso, 2010).

## **Tratamento**

O arsenal terapêutico historicamente disponível para a LV é restrito, fundamentando-se em cinco classes principais de fármacos: antimoniais pentavalentes, anfotericina B (lipossomal e desoxicolato), isetionato de pentamidina, paromomicina e miltefosina. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) prioriza três desses medicamentos: o antimoniato de N-metil glucamina (*Glucantime*®), a anfotericina B (em ambas as formulações) e o isetionato de pentamidina (Ministério da Saúde, 2017).

O antimoniato de N-metil glucamina (*Glucantime®*), um antimonial pentavalente que contém 81 mg de  $Sb^{+5}$ /ml, tem sido tradicionalmente a droga de primeira escolha, oferecendo a vantagem da administração em nível ambulatorial, o que reduz os riscos de hospitalização prolongada. O esquema terapêutico recomendado pelo Ministério da Saúde (MS) para a LV exige a dosagem 20mg de  $Sb^{+5}$ /kg/dia, com limite de 3 ampolas diárias, por via endovenosa ou intramuscular, ao longo de 28 dias. Sua aplicação pode ser realizada por profissionais de enfermagem treinados em unidades ambulatoriais ou hospitalares (Ministério da Saúde, 2017).

Uma importante mudança ocorreu em junho de 2022, quando a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) publicou novas diretrizes, recomendando fortemente a anfotericina B lipossomal como tratamento de primeira linha em substituição aos antimoniais. Essa alteração de paradigma é baseada em evidências de estudos colaborativos, como o *LV Brasil*, que demonstraram que a anfotericina B lipossomal proporciona um tratamento mais acessível e vantajoso, pois exige menor tempo de internação, têm menor duração e resulta em menos efeitos colaterais (OPAS, 2022).

Atualmente, o MS brasileiro estendeu o uso da anfotericina B lipossomal como primeira escolha para pacientes com LV que preencham critérios de maior risco ou gravidade, incluindo: idade menor que 1 ou maior que 50 anos; escore de gravidade  $\geq 4$  ou clínico-laboratorial  $\geq 6$ ; presença de insuficiência renal, hepática ou cardíaca; transplantados; intervalo QT corrigido no ECG maior que 450 milissegundos; uso de medicamentos que prolongam o QT; hipersensibilidade prévia aos antimoniais; coinfeção por HIV; e falha terapêutica prévia (Goto; Lindoso, 2010).

A anfotericina B lipossomal é administrada por via endovenosa e requer monitoramento hospitalar. O esquema posológico para LV geralmente totaliza 18-21 mg/kg, distribuídos em doses diárias de 3-5 mg/kg nos primeiros cinco dias. Para pacientes com falha terapêutica ou hipersensibilidade ao antimonial, que não preencham os critérios para a formulação lipossomal, o desoxicolato de anfotericina B é uma alternativa. É administrado na dose de 1 mg/kg/dia em dias alternados, até uma dose total de 25-40 mg/kg, embora essa formulação apresente uma nefrotoxicidade significativamente mais alta (taxas superiores a 50%) (Ministério da Saúde, 2017).

A anfotericina B, um antibiótico poliênico derivado de *Streptomyces nodosus*, é considerada a leishmanicida mais potente no mercado, agindo *in vitro* e *in vivo* sobre ambas as formas parasitárias. Sua excelente atividade resulta em taxas de cura de 90% a 95% em estudos. Contudo, o antimoniato de N-metil glucamina ainda é a primeira escolha do MS para pacientes que não se enquadram nos critérios prioritários para a anfotericina B lipossomal (Ministério da Saúde, 2017).

Apesar das opções, o tratamento da LV ainda enfrenta limitações substanciais que comprometem a segurança e a eficácia. Os medicamentos disponíveis apresentam problemas como elevada toxicidade, necessidade de administração parenteral prolongada, alto custo e o risco crescente de resistência parasitária. É notável que, com exceção dos compostos antimoniais, a maioria dos fármacos foi adaptada para a LV após terem sido desenvolvidos para outras indicações (WHO, 2020).

Os antimoniais pentavalentes, utilizados por mais de 90 anos, ainda possuem mecanismo de ação não totalmente compreendido e já tiveram contaminações relatadas. Sua toxicidade é um fator limitante grave, manifestando-se por leucopenia, arritmias cardíacas, comprometimento renal (elevação de ureia/creatinina), hepatotoxicidade (elevação de ALT/AST) e pancreatite. Em estudos com crianças, a eficácia foi alta (96% em casos leves), mas a toxicidade cardíaca, hepática e pancreática superou 15%. A toxicidade é particularmente perigosa em pacientes acima de 50 anos (nos quais os antimoniais são contraindicados), em gestantes e em pacientes com insuficiência renal (Goto; Lindoso, 2010; Coura; Vilela, 2017). Aproximadamente 10,8% dos pacientes tratados com antimonial podem apresentar falha terapêutica (seja por ausência de melhora clínica ou por toxicidade grave), exigindo a substituição pela anfotericina B (Ministério da Saúde, 2017).

Apesar de o Brasil não ter evidências de resistência significativa ao antimoniato de meglumina, a monoterapia tem globalmente levado ao surgimento de cepas resistentes, notadamente na Índia, onde o tratamento padrão com antimonial se tornou ineficaz e elevou a mortalidade (WHO, 2020).

Apesar de sua potência, a anfotericina B não está isenta de problemas. Sua administração deve ser lenta para evitar reações adversas relacionadas à infusão (cefaléia, febre, calafrios, hipotensão), exigindo internação. Os efeitos adversos graves incluem flebite e alterações cardiovasculares decorrentes de hipocalcemia/hipomagnesemia, além de nefrotoxicidade (acidose tubular e alteração da filtração glomerular). As formulações lipídicas, como o *AmBisome*®, reduziram drasticamente a toxicidade, tornando-a muito mais segura, mas seu custo elevado restringe o uso generalizado (Goto; Lindoso, 2010).

Diante dessas limitações, as estratégias de terapia combinada emergem como alternativas promissoras à monoterapia, oferecendo vantagens como a redução do tempo de tratamento (minimizando a toxicidade), aumento da adesão, redução de custos indiretos e a mitigação do desenvolvimento de resistência. Combinações estudadas incluem estibogluconato/paromomicina, antimoniato/paromomicina e anfotericina B/miltefosina (WHO, 2020).

Desde a introdução da miltefosina no início do século, nenhum novo composto leishmanicida foi aprovado para uso humano, refletindo a negligência histórica na pesquisa e desenvolvimento. Os desafios no Brasil são agravados por fatores estruturais e de acesso:

pacientes da região amazônica, por exemplo, enfrentam dificuldades logísticas para chegar aos centros de tratamento. O aumento na letalidade, apesar da disponibilidade de tratamento, é frequentemente atribuído ao diagnóstico tardio, o que reforça a necessidade de capacitação na atenção básica (MS, 2023). Portanto, o desenvolvimento de novos fármacos mais seguros, eficazes, acessíveis e de administração simplificada é uma demanda urgente (WHO, 2020).

## **Prevenção e Controle**

A prevenção e o controle da Leishmaniose Visceral fundamentam-se em estratégias multimodais que integram medidas de proteção individual, ações de manejo ambiental e intervenções coletivas estruturadas por políticas públicas, reconhecendo a complexidade epidemiológica desta zoonose e a necessidade de abordagens integradas para redução da transmissão. As medidas de proteção individual constituem a primeira linha de defesa contra a infecção e baseiam-se fundamentalmente na redução do contato entre o vetor e os hospedeiros susceptíveis (Ministério da Saúde, 2017; WHO, 2020).

Entre estas medidas, destacam-se: o uso de repelentes na pele exposta, particularmente em áreas endêmicas ou durante atividades que envolvam exposição ao ambiente onde habitualmente o vetor pode ser encontrado; a utilização de mosquiteiros de dormir com malha fina, preferencialmente impregnados com inseticidas de longa duração, embora o diminuto tamanho dos flebotomíneos (2-3 mm) permita que atravessem malhas convencionais; a instalação de telas de malha fina em portas e janelas das residências para impedir a entrada dos insetos vetores no ambiente domiciliar; e a adoção de comportamentos preventivos como evitar exposição nos horários de maior atividade do vetor, que correspondem aos períodos crepusculares (amanhecer e entardecer) e noturno. Embora não haja recomendações específicas sobre cuidados com água e alimentos na prevenção da LV, uma vez que a doença não é transmitida por estas vias mas exclusivamente pelo vetor, orienta-se evitar banhos em rios ou igarapés localizados próximos a áreas de mata em regiões endêmicas, devido à maior probabilidade de exposição aos flebotomíneos nestes ambientes (WHO, 2020).

Especificamente em relação aos cães, reservatório doméstico mais importante da LV, recomenda-se o uso de coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, que demonstraram eficácia na proteção individual dos animais contra picadas de flebotomíneos em condições experimentais, embora sua efetividade como medida de controle em programas de saúde pública ainda demande estudos longitudinais adicionais. Outras medidas protetoras para cães incluem evitar passeios nos momentos de maior atividade do mosquito (manhã e entardecer), manter os animais dentro de casa durante os horários de atividade dos vetores, utilizar repelentes tópicos ou coleiras repelentes com troca regular antes do vencimento, e realizar acompanhamento veterinário periódico para diagnóstico precoce (Ministério da Saúde, 2017).

O manejo ambiental representa componente essencial das estratégias de controle, visando modificar o ambiente peridomiciliar para torná-lo desfavorável ao desenvolvimento e sobrevivência dos vetores. Estas ações incluem: manutenção de quintais, terrenos e praças públicas limpos, com recolhimento sistemático de folhas, galhos, frutos caídos e fezes de animais que favorecem a umidade do solo; acondicionamento adequado e destino correto do lixo orgânico para impedir o desenvolvimento das formas larvais do inseto; eliminação de fontes de umidade excessiva no peridomicílio; realização de podas periódicas nas árvores para evitar a formação de ambientes excessivamente sombreados que favorecem os criadouros do vetor; evitar construir casas e acampamentos em áreas muito próximas à mata; manutenção de abrigos de animais domésticos limpos e, quando possível, distantes do domicílio; e não permitir a permanência de animais domésticos dentro de casa durante a noite. É importante ressaltar que não existe vacina contra as leishmanioses humanas, embora tenha sido registrada no Ministério da Agricultura uma vacina para leishmaniose visceral canina, cuja fabricação foi posteriormente suspensa, e que não teve seu custo-benefício e efetividade comprovados para o controle do reservatório em programas de saúde pública (Ministério da Saúde, 2023).

As ações coletivas e políticas públicas para vigilância e controle da Leishmaniose Visceral no Brasil estruturam-se através do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), instituído originalmente na década de 1963 e reformulado em 2006 pelo Ministério da Saúde, com diretrizes centradas na diminuição da morbidade e letalidade da doença, diagnóstico e tratamento precoces, controle do reservatório canino, controle vetorial e educação em saúde (Ministério da Saúde, 2023).

O programa incorpora um conjunto integrado de ações de vigilância epidemiológica, vigilância entomológica, manejo ambiental e educação em saúde, priorizadas conforme a estratificação de risco de transmissão dos municípios. A partir de 2013, adotou-se o uso do Índice Composto do triênio para LV (ICTLv), baseado no número médio de casos e na incidência média da doença, que classifica os municípios em cinco níveis de risco (baixo, médio, alto, intenso e muito intenso), fundamentando a estratificação de áreas de transmissão e permitindo implementação de medidas de controle diferenciadas e adequadas para cada contexto epidemiológico (Ministério da Saúde, 2017; Ministério da Saúde, 2023).

O novo enfoque incorporou estados e municípios silenciosos (sem ocorrência de casos humanos ou caninos) nas ações de vigilância, visando evitar ou minimizar a introdução da doença em áreas sem transmissão. Entre as principais ações do PVCLV destacam-se: a vigilância epidemiológica com notificação compulsória e investigação de todos os casos humanos suspeitos ou confirmados; o diagnóstico precoce e tratamento oportuno dos casos humanos, disponibilizado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde; os inquéritos sorológicos caninos em áreas de transmissão para identificação de cães infectados; a eutanásia

de cães soropositivos, embora esta medida seja objeto de intenso debate técnico-científico, resistência da população e crescente interferência do Poder Judiciário e movimentos de defesa dos direitos animais; o controle químico vetorial através da aplicação de inseticidas nas paredes de domicílios e abrigos de animais, indicado especificamente em municípios que apresentam grande número de casos ou em períodos de surto; e a vigilância entomológica para identificação e monitoramento das populações de flebotomíneos (Coura; Vilela, 2017).

A Educação em Saúde é um pilar fundamental do PVCLV, devendo alcançar a comunidade, profissionais de saúde, gestores e demais atores envolvidos no controle. As ações educativas visam disseminar informações sobre as medidas de prevenção e controle, promover mudanças comportamentais, estimular a participação comunitária no manejo ambiental e na vigilância, e capacitar profissionais de saúde para o reconhecimento precoce, diagnóstico oportuno e tratamento adequado da LV (Ministério da Saúde, 2017).

A Semana Nacional de Controle e Combate à Leishmaniose, instituída pela Lei nº 12.604/2012 e celebrada anualmente na semana que inclui 10 de agosto (data de nascimento de Evandro Chagas), é uma oportunidade crucial para ampliar a visibilidade da doença, promover ações preventivas e fomentar debates sobre políticas públicas (Ministério da Saúde, 2023). A Semana busca conscientizar a população sobre a gravidade da doença, transmissão e a importância da intervenção precoce (Lei nº 12.604/2012). A capacitação da rede básica de atenção é prioritária, uma vez que o diagnóstico tardio é um dos principais fatores de risco para o óbito por LV. As medidas educativas devem, ainda, enfatizar que os cães são vítimas na cadeia de transmissão, e não vilões, e que a infecção pode ser evitada pelo uso de coleiras repelentes (Ministério da Saúde, 2017).

Apesar das diretrizes estabelecidas e dos esforços empregados, o PVCLV enfrenta substanciais dificuldades operacionais que comprometem sua efetividade, conforme documentado em estudos avaliativos realizados em grandes municípios brasileiros com transmissão (Ministério da Saúde, 2017). Entre os principais problemas identificados destacam-se: a descontinuidade das atividades de controle, frequentemente associada a questões político-administrativas e mudanças de gestão; a resistência significativa dos proprietários de cães com indicação de eutanásia, com taxas de recusa que podem alcançar ou superar 50% em alguns municípios, e tempos prolongados entre o resultado sorológico reagente e a eutanásia efetiva (Coura; Vilela, 2017).

Outros desafios incluem a baixa cobertura do controle químico vetorial devido a restrições orçamentárias, logísticas e de recursos humanos; a subnotificação de casos, particularmente da leishmaniose canina, que prejudica a compreensão real da extensão da doença e o planejamento estratégico; e os desafios relacionados ao processo de urbanização da

doença, que modificou o cenário epidemiológico e exige a adaptação das estratégias de vigilância e controle desenvolvidas originalmente para contextos rurais (Silva, 2022).

A crescente urbanização da LV observada nas últimas décadas, com a doença deixando de ter caráter eminentemente rural para se tornar urbana a partir dos anos 1980, causando epidemias em cidades de grande porte e ampliando sua distribuição geográfica das regiões historicamente endêmicas (Nordeste) para Norte, Centro-Oeste e Sudeste, coloca em pauta a necessidade de discussão crítica das estratégias de controle empregadas e de desenvolvimento de novas abordagens mais adequadas aos desafios contemporâneos (Ministério da Saúde, 2023).

Reconhecendo que a LV representa um problema de saúde pública que exige a caracterização, a identificação e a resolução das dificuldades envolvidas na contenção de sua progressão, torna-se imperativa uma abordagem multidisciplinar que envolva a colaboração entre autoridades de saúde, profissionais médicos e médicos-veterinários, organizações de saúde pública e a conscientização individual (WHO, 2020). O uso de metodologias que analisem as condições de vida da população e a distribuição espacial da LV é essencial para identificar as áreas mais vulneráveis à disseminação e manutenção da doença. Tais áreas devem ser prioritárias para ações e serviços de vigilância e controle, demandando investimentos continuados, compromisso político sustentado, fortalecimento dos sistemas de vigilância, implementação efetiva das medidas preconizadas e avaliações periódicas da implantação e do impacto do programa (Ministério da Saúde, 2023).

## **SITUAÇÃO NO BRASIL**

O Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), instituído originalmente em 1963 e reformulado em 2006 com atualizações subsequentes (2014), representa a principal estratégia de saúde pública para o enfrentamento da LV no Brasil. O programa se fundamenta em pilares essenciais: diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos humanos; redução da população de flebotomíneos por meio de controle vetorial e manejo ambiental; controle do reservatório canino (através de inquéritos sorológicos e eutanásia de animais soropositivos); e educação em saúde sistemática, direcionada a comunidades, profissionais e gestores (Ministério da Saúde, 2017).

O PVCLV incorpora um conjunto integrado de ações de vigilância epidemiológica e entomológica, manejo ambiental e educação em saúde, cuja priorização é definida pela estratificação de risco de transmissão dos municípios. Desde 2013, o programa utiliza o Índice Composto do triênio para LV (ICTLv), um indicador que classifica os municípios em cinco níveis de risco (baixo, médio, alto, intenso e muito intenso), permitindo a implementação de medidas de controle diferenciadas e adaptadas a cada contexto epidemiológico (Ministério da Saúde, 2017; Ministério da Saúde, 2023).

Entre os avanços significativos alcançados pelo PVCLV, destaca-se a disponibilização gratuita e universal de diagnóstico e tratamento através do Sistema Único de Saúde (SUS). Isso garante o acesso aos medicamentos preconizados (antimoniato de N-metil glucamina e anfotericina B em suas formulações desoxicolato e lipossomal) e aos exames laboratoriais essenciais para a confirmação diagnóstica (Ministério da Saúde, 2017). A atualização recente das diretrizes de tratamento, incorporando as recomendações da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) de 2022, que preconizam a anfotericina B lipossomal como primeira escolha para grupos específicos de pacientes, representa uma evolução na abordagem terapêutica, visando reduzir a toxicidade e melhorar os desfechos clínicos (OPAS, 2022).

Adicionalmente, a partir de 2021, o Brasil se tornou pioneiro mundial ao incorporar as coleiras impregnadas com deltametrina 4% como tecnologia de saúde pública para controle da LV. Esta estratégia, alinhada à abordagem "Saúde Única", é fundamentada em evidências científicas de efetividade, que demonstraram uma redução de 52% no risco de infecção canina nas áreas de uso. O investimento inicial envolveu a aquisição de mais de 1 milhão de coleiras para distribuição em 133 municípios prioritários classificados com transmissão alta, intensa e muito intensa (Ministério da Saúde, 2023).

Resultados promissores desta intervenção de controle têm sido documentados, como o estudo conduzido em Imperatriz (MA) que constatou uma redução de 91,5% nos casos de leishmaniose visceral humana nas áreas priorizadas após a implementação do encoleiramento canino. Este dado aponta a estratégia como uma alternativa promissora e humanizada às práticas tradicionais (como a eutanásia), com o impacto positivo adicional de reduzir a soroprevalência canina e o número de eutanásias. No entanto, o estudo também observou que a cobertura da intervenção ainda estava abaixo dos 90% recomendados para maximizar seu efeito protetor na comunidade (Lainson; Shaw, 2018; Ministério da Saúde, 2023).

Apesar dos avanços recentes, o PVCLV enfrenta desafios substanciais e persistentes que limitam significativamente sua efetividade. Estudos avaliativos em grandes municípios documentam dificuldades operacionais sistemáticas, incluindo: a descontinuidade das atividades de controle, frequentemente ligada a questões político-administrativas e à insuficiência de recursos financeiros; a resistência significativa da população à eutanásia de cães soropositivos, com taxas de recusa que podem superar 50% em algumas áreas. Essa resistência é agravada pela crescente interferência do Poder Judiciário e movimentos de defesa animal, além do tempo excessivamente prolongado entre o diagnóstico canino e a eutanásia, quando aceita (Ministério da Saúde, 2017; Coura; Vilela, 2017).

Outras limitações críticas são: a baixa cobertura do controle químico vetorial, devido a restrições orçamentárias substanciais, limitações logísticas e insuficiência de recursos humanos capacitados; os desafios na execução do manejo ambiental preconizado (falta de adesão e recursos municipais para remoção de matéria orgânica); e a subnotificação

substancial de casos, especialmente da leishmaniose canina, que compromete a real extensão da doença e o planejamento estratégico. O repasse federal (teto financeiro de epidemiologia) tem-se mostrado insuficiente para todo o escopo do programa, resultando na competição por recursos entre os programas de vigilância municipais, o que fragiliza o PVCLV e impossibilita o cumprimento integral de todas as ações preconizadas (Ministério da Saúde, 2023).

Reconhecendo que nenhuma das ações isoladamente é capaz de prevenir e controlar a LV em sua totalidade, torna-se imperativa uma abordagem integrada, multidisciplinar e intersetorial. Essa abordagem exige a colaboração efetiva entre autoridades sanitárias das três esferas de governo, profissionais de saúde humana e veterinária, organizações de saúde pública, academia, sociedade civil organizada e as comunidades afetadas (WHO, 2020).

É fundamental haver investimentos sustentados em pesquisa (para o desenvolvimento de novas ferramentas e estratégias), fortalecimento contínuo dos sistemas de vigilância e atenção à saúde, capacitação permanente de profissionais, implementação efetiva das medidas preconizadas com adequação aos contextos locais, e avaliações sistemáticas e periódicas da implantação e do impacto real do programa (Ministério da Saúde, 2017). Tais esforços demandam um compromisso político duradouro para enfrentar os determinantes sociais e ambientais que perpetuam a transmissão da LV nas populações mais vulneráveis do país (Ministério da Saúde, 2023).

## **PESQUISAS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

O enfrentamento da LV no século XXI exige avanços científicos e tecnológicos que superem as limitações das ferramentas atuais. As pesquisas mais promissoras concentram-se no desenvolvimento de vacinas, novas opções terapêuticas e métodos diagnósticos aprimorados (WHO, 2020). No campo das vacinas, o desenvolvimento é acelerado no Brasil: a VaxLeish (UFMG) é uma vacina quimérica terapêutica contra LV humana que induziu uma resposta imune Th1 em modelos experimentais, estando próxima de testes clínicos em humanos. Paralelamente, a UFRJ desenvolve a NasoLeish, uma vacina intranasal para filhotes de cães, visando maior eficácia e facilidade de aplicação que a vacina comercial anterior. Outros grupos (UFSC e UFMG) utilizam tecnologias avançadas como vacinologia reversa e bioinformática. Internacionalmente, exploram-se vacinas vivas atenuadas via tecnologia CRISPR (Lainson; Shaw, 2018).

No âmbito terapêutico, pesquisas buscam novas moléculas leishmanicidas, como peptídeos modificados (ex: o dímero TSHa, potente inibidor da cisteína protease do parasita) e formulações baseadas em nanopartículas, que visam otimizar a liberação de fármacos existentes para reduzir a toxicidade e aumentar a eficácia (Coura; Vilela, 2017). O diagnóstico também avançou significativamente, com a otimização dos métodos moleculares, como o PCR quantitativo em tempo real (qPCR). Esta técnica permite a detecção rápida, sensível e

específica de *Leishmania* em diversas amostras (sangue, medula óssea) e, crucialmente, possibilita a quantificação da carga parasitária para monitoramento terapêutico e avaliação prognóstica. Estudos indicam que a qPCR alcança sensibilidades entre 82% e 100% (com 100% de especificidade), superando os métodos sorológicos, especialmente em casos de baixa parasitemia ou na "janela imunológica" (Goto; Lindoso, 2010). A integração do sequenciamento genético permite monitorar mutações parasitárias e identificar novos alvos moleculares (Ministério da Saúde, 2023).

As projeções para o controle efetivo da LV permanecem desafiadoras: a erradicação completa é considerada improvável no curto e médio prazos devido à complexidade epidemiológica, à ampla distribuição geográfica, à multiplicidade de reservatórios (domésticos e silvestres) e aos determinantes socioambientais (WHO, 2020). Contudo, o controle efetivo, com redução substancial da morbidade e mortalidade, é um objetivo alcançável (Ministério da Saúde, 2023).

A disponibilização de vacinas eficazes para humanos e cães seria um avanço revolucionário, potencialmente reduzindo a necessidade de eutanásia canina e interrompendo o ciclo no principal reservatório doméstico. O desenvolvimento de novos fármacos (menos tóxicos, mais acessíveis e, preferencialmente, orais) é imperativo para reduzir a letalidade. A incorporação de qPCR na rotina dos serviços de saúde facilitaria o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno, que são os principais determinantes de prognóstico favorável (Goto; Lindoso, 2010).

Paralelamente aos avanços tecnológicos, o controle efetivo da LV exige o enfrentamento dos determinantes sociais por meio de políticas públicas intersetoriais. Tais políticas devem promover a melhoria das condições de vida das populações vulneráveis, incluindo o acesso a saneamento básico, moradia adequada e serviços de saúde de qualidade, reconhecendo que a LV persistirá enquanto as iniquidades sociais a mantiverem como uma doença da pobreza (PAHO, 2019). A conjugação sinérgica de inovações tecnológicas, fortalecimento dos sistemas de saúde e compromisso político duradouro com a equidade social tem o potencial, nas próximas décadas, de transformar o cenário epidemiológico da LV, alinhando a realidade brasileira aos objetivos de controle preconizados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020).

## REFERÊNCIAS

ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis and HIV co-infection: the first 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, D.C., v. 21, n. 2, p. 324-349, abr. 2008.

BARATA, R. A. *et al.* Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 5, p. 421-425, set./out. 2005.

BRASIL. Lei nº 12.604, de 3 de abril de 2012. Institui a Semana Nacional de Controle e Combate à Leishmaniose. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 4 de abr. de 2012.

COSTA, C. H. N. *et al.* Prognosis of visceral leishmaniasis in children from northeast Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 186, n. 11, p. 1645-1651, dez. 2002.

COURA, J. R.; VILELA, V. L. R. **Fundamentos de Parasitologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

DONOVAN, C. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **British Medical Journal**, London, v. 2, n. 2219, p. 74, 11 jul. 1903.

FORATTINI, O. P. **Entomologia Médica**. v. 4: Psychodidae. Leishmanioses. São Paulo: Edgard Blücher, 1973.

GALATI, E. A. B. *et al.* Nova espécie de *Lutzomyia* (Diptera, Psychodidae) e a discussão da incriminação de *Lutzomyia cruzi* como vetor de *Leishmania chagasi*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 30, n. 5, p. 333-338, set./out. 1997.

GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Leishmaniose visceral (Calazar). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 52, n. 5, p. 263-268, set./out. 2010.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Leishmaniasis in the New World. In: GUERRANT, R. L.; WALKER, D. H.; WELLER, P. (ed.). **Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, & Practice**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

LEISHMAN, W. B. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **British Medical Journal**, London, v. 1, n. 2211, p. 1252-1254, 16 maio 1903.

MASLOV, D. A.; LUKES, J. The diversity of Kinetoplastea. In: **Molecular Medical Parasitology**. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2012.

MAZZA, S.; CORNEJO, A. J. Primeros casos autóctonos de kala-azar infantil comprobados en el norte de la República. **Boletín del Instituto de Clínica Quirúrgica**, Buenos Aires, v. 11, p. 140-144, 1926.

MIGONE, L. E. Un caso de kala-azar à Asuncion (Paraguay). **Bulletin de la Société de Pathologie Exotique**, Paris, v. 6, n. 2, p. 118-120, 12 fev. 1913.

**MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)**. *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

**MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)**. *Boletim Epidemiológico de Leishmaniose Visceral*. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

MURRAY, P. J. Leishmaniasis. In: GUERRANT, R. L.; WALKER, D. H.; WELLER, P. (ed.). **Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, & Practice**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2017.

**OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde)**. *Guia de Prática Clínica para o Tratamento da Leishmaniose Visceral nas Américas*. Washington, D.C.: PAHO, 2022.

OVALLOS, F. G. Bioecologia de *Lutzomyia longipalpis*. In: **ANAIS DO XII CONGRESSO DE ECOLOGIA DO BRASIL**. 2018.

**ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (PAHO)**. *Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas*. Washington, D.C.: PAHO, 2019.

**ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (PAHO)**. *Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas*. Washington, D.C.: PAHO, 2024.

PENNA, H. A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brasil-Médico**, Rio de Janeiro, v. 48, p. 949-950, 29 set. 1934.

**PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO (PNUD)**. *Relatório do Desenvolvimento Humano*. New York: PNUD.

REINER, N. E.; MAIZELS, R. M. The immunological basis for Leishmaniasis pathogenesis. In: **Leishmania: Current Molecular and Immunological Aspects**. 2017.

RIBEIRO, V. B. *et al.* Estudo da transmissão não vetorial de *Leishmania infantum* em cães. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Seropédica, v. 17, n. 1, p. 1-8, mar. 2008.

SACKS, D.; SHER, A. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 347, n. 7, p. 524-532, 15 ago. 2002.

SILVA, S. B. A. **Epidemiologia e controle da leishmaniose visceral: estudo de coorte de cães em áreas endêmicas no município de Bauru no Estado de São Paulo**. 2022. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)**. *Control of the Leishmaniases: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010*. Geneva: WHO, 2010. (WHO Technical Report Series, 949).

**WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)**. *Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030*. Geneva: WHO, 2020.