

Leishmaniose visceral e desnutrição: uma via de mão dupla?

Visceral leishmaniasis and malnutrition: a two-way street?

Patrick Leonardo Nogueira da Silva¹ • Igor Monteiro Lima Martins² • Jescilene Soares da Silva³
 Danielle Karla de Oliveira Campos⁴ • Sarah Magalhães Medeiros⁵ • Antônio Prates Caldeira⁶
 Silvio Fernando Guimarães de Carvalho⁷ • Ricardo Soares de Oliveira⁸

RESUMO

Objetivo: delinear o panorama da discussão entre a leishmaniose visceral e a desnutrição. **Métodos:** trata-se de um estudo descritivo, exploratório, com suporte em uma revisão integrativa da literatura, realizada na Biblioteca Virtual de Saúde por meio das bases de dados científicas, sendo estas a Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) e a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A coleta resultou em artigos publicados durante o período de 2006 a 2017. Foi encontrado um total de 89 artigos, sendo 76 documentos na MEDLINE e 13 na LILACS. Destes, apenas 11 compuseram a amostra final. **Resultados:** a desnutrição na leishmaniose visceral parece apresentar duas gêneses diferentes, uma pela deficiência na ingestão de macro e micronutrientes, antecedendo à infecção e favorecendo a susceptibilidade do hospedeiro pelo comprometimento dos ramos da resposta imunológica e outra por meio de um processo consumptivo hipercatabólico e anorético deflagrado pela resposta inflamatória sistêmica frente à ação da leishmania. Ambas dentro de um quadro global que envolve elementos genéticos, imunológicos, hormonais, ambientais e do próprio parasito. **Considerações finais:** assim sendo, torna-se imprescindível o manejo clínico da desnutrição por meio de parâmetros antropométricos e laboratoriais, independente da origem.

Palavras-chave: Desnutrição; Leishmaniose Visceral; Saúde Pública.

ABSTRACT

Objective: to outline the panorama of the discussion between visceral leishmaniasis and malnutrition. **Methods:** this is a descriptive, exploratory study, supported by an integrative literature review, carried out at the Virtual Health Library through scientific databases, which are the Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). The collection resulted in articles published during the period from 2006 to 2017. A total of 89 articles were found, 76 documents in MEDLINE and 13 in LILACS. Of these, only 11 made up the final sample. **Results:** malnutrition in visceral leishmaniasis seems to have two different genesis, one due to the deficiency in the intake of macro and micronutrients, preceding the infection and favoring the susceptibility of the host due to the impairment of the branches of the immune response and the other through a hypercatabolic and anorexic consuming process, triggered by the systemic inflammatory response to the action of leishmania. Both within a global framework that involves genetic, immunological, hormonal, environmental and parasite elements. **Finals considerations:** therefore, clinical management of malnutrition through anthropometric and laboratory parameters is essential, regardless of origin.

Keywords: Malnutrition; Leishmaniasis, Visceral; Public Health.

NOTA

1 Acadêmico do curso de graduação em Medicina pelas Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE). Enfermeiro, Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (PPGCPS/UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil.

2 Enfermeiro, Mestre em Ciências da Saúde, Coordenador do Ambulatório de Especialidades Médicas do Núcleo de Atenção à Saúde e Práticas Profissionalizantes (NASPP), Professor do Departamento de Enfermagem das Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros (FIPMoc). Montes Claros, MG, Brasil.

3 Enfermeira pelas Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros (FIPMoc). Montes Claros, MG, Brasil.

4 Enfermeira pelas Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros (FIPMoc). Montes Claros, MG, Brasil.

5 Médica pela Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil.

6 Médico Pediatra, Doutor em Ciências da Saúde, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (PPGCPS/UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil.

7 Médico Pediatra, Doutor em Ciências da Saúde, Professor do Programa de Pós-Graduação em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (PPGCPS/UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil.

8 Enfermeiro, Mestre em Cuidado Primário em Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil.



INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infecciosa tropical e subtropical ou de regiões temperadas, cuja cadeia de transmissão está estabelecida, envolvendo insetos flebotomíneos como vetores, mamíferos silvestres e urbanos como reservatórios naturais e o homem como reservatório acidental⁽¹⁾. Descrita pela primeira vez em 1822, permaneceu por todo o século XIX, como uma incógnita, sendo somente em 1903 a descrição detalhada do agente etiológico por Leishman e Donovan, que acabaram por batizar o protozoário que mais tarde se desdobraria num complexo morfológico de acirrados debates⁽²⁻⁴⁾. O quadro clínico e laboratorial típico da LV é caracterizado por febre prolongada em torno de três semanas, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e palidez cutânea⁽⁵⁻⁶⁾. O quadro epidemiológico vem se modificando em algumas regiões do planeta, aumentando a incidência entre adultos, homens e mulheres, possivelmente pela urbanização do vetor e dos reservatórios⁽⁷⁾.

Nessa direção, o diagnóstico vem se aprimorando nos últimos anos, e o arsenal terapêutico sofrendo pequenas variações, mas permanece eficaz na grande maioria dos casos, com os antimoniais pentavalentes como primeira linha de tratamento e as formulações da anfotericina na sequência⁽⁸⁾. É importante destacar que novas possibilidades terapêuticas vêm se insinuando nesta seção, em especial nas expressões gênicas das quimiocinas, bem com em outras séries de compostos orgânicos⁽⁹⁻¹⁰⁾. O vínculo estabelecido entre a LV e a pobreza torna a doença negligenciada nos países onde se instalou, pela adequação ecológica do vetor e pelos reservatórios naturais. Nesse sentido, 90% dos casos mundiais estão alocados em seis países, dentre eles o Brasil, seguido da Índia, Nepal, Bangladesh, Etiópia e Sudão. A incidência permanece elevada, em torno de 500 mil novos casos a cada ano. Há uma mortalidade não menos significativa, em torno de 50 mil mortes por ano e que pode chegar a preocupantes 90% se não diagnosticada e tratada em tempo hábil⁽¹¹⁻¹²⁾.

Nas leishmanioses de um modo geral, em todo o mundo, é interessante observar que com o tempo e a ação antrópica houve a urbanização da doença e diversificação dos agentes e vetores. Já são catalogadas 20 espécies diferentes do gênero *leishmania* e 30 espécies de vetores do gênero flebotomíneos⁽¹⁰⁾. Apesar de medidas profiláticas eficazes, o elemento humano é essencial para a manutenção do controle e redução do número de casos⁽¹³⁾. A discussão em torno da relação entre desnutrição protéico-calórico (DPC) na leishmaniose visceral vem levantando questionamentos sobre qual seria o fator deflagrador; em uma clara sequência temporal⁽¹⁴⁾, se a desnutrição favorecendo a infecção ou se a infecção desencadeando a desnutrição, dentro de um processo hipercatabólico⁽¹⁵⁾. Em outro estudo científico⁽¹⁶⁾, esse debate na comunidade científica arrasta-se há mais de 50 anos suscitando dúvidas, polarizando a questão e dividindo opiniões. Na primeira

década do século XXI, avolumaram-se estudos para emoldurar a situação apontando para novos rumos, embora ainda permaneçam muitas lacunas a serem preenchidas.

O objetivo deste artigo é delinear o panorama da discussão entre a leishmaniose visceral e a desnutrição, a partir da questão norteadora: Existe associação ou relação de causa e efeito entre a LV e a DPC? Essa pergunta não é nova, foi feita por outro estudioso⁽¹⁷⁾ alguns anos atrás. Todavia novos elementos surgiram desde então, para elucidar a pergunta, que é particularmente importante no contexto brasileiro atual, de transição nutricional.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, com suporte em uma revisão integrativa da literatura, que permite a inclusão de métodos diversos, delinea um panorama geral de um fenômeno sob estudo e viabiliza a elaboração de questões mais precisas a respeito dele. Quando a área temática já está bem explorada, um efeito da revisão integrativa é a construção de evidências. Ela se divide em seis etapas, claramente definidas: elaboração da pergunta norteadora, amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão⁽¹⁸⁾.

A amostragem na literatura pressupõe o estabelecimento de critérios claros e coerentes de inclusão. Para o presente estudo, os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 11 anos, considerando o intervalo de janeiro de 2006 a dezembro de 2017, em português, inglês e/ou espanhol e que abordassem aspectos nutricionais e sua interface com a leishmaniose visceral.

Para a coleta de dados realizou-se um levantamento nas seguintes bases: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE). Foram utilizados para a busca os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa: “Desnutrição”, “Leishmaniose Visceral” e “Saúde Pública”.

A análise dos trabalhos selecionados foi realizada de forma descritiva, possibilitando observar, contar e classificar os dados.

RESULTADOS

A amostragem geral do estudo por meio da aplicação dos descritores e de suas combinações nas bases de dados online após a coleta de dados pode ser representada e visualizada na Tabela 1. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, a amostra final passa a ser composta por apenas 11 trabalhos científicos (Tabela 2). Foram encontrados 76 documentos na base MEDLINE e 13 na LILACS, entre artigos, resumos, anais de eventos, protocolos de atendimento e editoriais. A tabela 3 representa as especificações de cada um dos artigos.

TABELA 1 – Amostragem do estudo por meio da aplicação dos descritores e de suas combinações nas bases de dados online. Montes Claros, 2017.

Descritores	BASES DE DADOS					
	LILACS		MEDLINE		Total	
	n	%	n	%	n	%
Desnutrição	36.510	59,3	25.041	40,7	61.551	100,0
Leishmaniose Visceral	11.979	57,0	9.015	43,0	20.994	100,0
Saúde Pública	311.563	62,6	185.917	37,4	497.480	100,0
Desnutrição AND Leishmaniose Visceral	44	64,7	24	35,3	68	100,0
Desnutrição AND Saúde Pública	1.261	72,8	470	27,2	1.731	100,0
Leishmaniose Visceral AND Saúde Pública	248	65,9	128	34,1	376	100,0
Desnutrição AND Leishmaniose Visceral AND Saúde Pública	01	100,0	00	0,0	01	100,0

Fonte: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

TABELA 2 – Refinamento e seleção da amostra após aplicação dos critérios de elegibilidade, conforme os descritores e as bases de dados online. Montes Claros, 2017.

Descritores	BASES DE DADOS								
	LILACS			MEDLINE			Total		
	AS	AE	AU	AS	AE	AU	AS	AE	AU
Desnutrição	36.510	36.509	01	25.041	25.041	00	61.551	61.550	01
Leishmaniose Visceral	11.979	11.978	01	9.015	9.014	01	20.994	20.992	02
Saúde Pública	311.563	311.563	00	185.917	185.917	00	497.480	497.480	00
Desnutrição AND Leishmaniose Visceral	44	40	04	24	23	01	68	63	05
Desnutrição AND Saúde Pública	1.261	1.261	00	470	469	01	1.731	1.730	01
Leishmaniose Visceral AND Saúde Pública	248	247	01	128	128	00	376	375	01
Desnutrição AND Leishmaniose Visceral AND Saúde Pública	01	00	01	00	00	00	01	00	01

Fonte: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). AS = Artigos Selecionados. AE = Artigos Excluídos. AU = Artigos Utilizados.

DISCUSSÃO

Desde a afirmação de um pesquisador⁽¹⁹⁾ de que a desnutrição é uma causa importante de predisposição à infecção por leishmania, muitos estudos foram elaborados com delineamentos distintos, a fim de averiguar essa assertiva. Nesse sentido, é importante destacar essas contribuições. Em um trabalho tido como pioneiro e realizado por um estudioso⁽¹⁶⁾, e seus sucessores⁽²⁰⁻²²⁾, apontam para a ideia de que a desnutrição protéico-calórica ou energética e de deficiência de oligoelementos, em especial o ferro e o zinco, favorecem a susceptibilidade do hospedeiro à infecção por parasitas do gênero *Leishmania*, aumentando a carga parasitária nos órgãos viscerais (baço e fígado). Outros estudiosos compartilham dessa ideia ao qual observaram um caso de LV na França e sugeriram a desnutrição como importante fator de risco⁽²³⁻²⁴⁾.

Nessa direção, corroboram trabalhos de cunho epidemiológico⁽²⁵⁻²⁹⁾, culminando em outro estudo revisional⁽³⁰⁾ e assim emerge a premissa de que a desnutrição seria um fator de risco para o aumento da susceptibilidade à leishmaniose visceral clássica, bem como associada a um pior prognóstico na evolução da doença⁽³¹⁾. Por outro lado, maior tempo de amamentação e maior peso ao nascer são fatores associados à infecção assintomática⁽²⁸⁾. Estudos laboratoriais *in vivo* ratificam aquela premissa⁽³²⁻³⁴⁾,

ao apresentarem resultados da resposta imune comprometida em camundongos previamente desnutridos, do ponto de vista protéico, à infecção. Nesses casos, houve maior visceralização dos parasitos, desregulação das citocinas e células da linhagem T.

No entanto, no final da primeira década do século XXI, observa-se um contraponto, que se insinua como uma corrente de ideais que apontam no sentido diametralmente oposto. A desnutrição e todas as suas nuances, desde a apresentação leve, passando pela moderada a grave, conforme critérios estabelecidos⁽³⁵⁻³⁷⁾ seria uma consequência natural do processo infeccioso, uma vez que a resposta inflamatória elevaria a liberação de citocinas anoréticas e/ou catabólicas, como IL1 α e TNF α ⁽¹⁴⁾. Essa proposta é sustentada por outros autores⁽³⁸⁻⁴⁰⁾, sendo assim desencadeado um processo consumptivo a partir da infecção. Tal premissa já havia sido ventilada anteriormente, mas sem sustentação científica⁽⁴¹⁾. O comprometimento da resposta imune a partir da DPC parece ser mais bem estabelecido na literatura, inclusive em estudos a respeito de vacinas contra leishmaniose visceral em camundongos BALB. A resposta imune frente ao imunobiológico fica reduzida em cobaias desnutridas⁽⁴²⁾.

É importante destacar que a leishmaniose visceral é endêmica em regiões sabidamente de baixo nível socioeconômico⁽¹¹⁾, estabelecendo um ciclo vicioso com a po-

TABELA 3 – Artigos levantados nas bases de dados LILACS e Medline sobre Leishmaniose Visceral e Desnutrição, no período de 2006 a 2017. Montes Claros, 2017.

Procedência	Título do artigo	Autores	Periódico	Ano	Considerações/temática
Medline	Leishmania donovani: dynamics of L. donovani evasion of innate immune cell attack due to malnutrition in visceral leishmaniasis.	Kumar <i>et al.</i>	Nutrition.	2014	A resposta imune inata fica prejudicada em pacientes com LV desnutridos. Especificamente os neutrófilos e monócitos têm suas funções reduzidas.
Medline	Biochemical and nutritional evaluation of patients with visceral leishmaniasis before and after treatment with leishmanicidal drugs.	Gatto <i>et al.</i>	Rev. Soc. Bras. Med. Trop.	2013	Pacientes com LV apresentaram alterações bioquímicas: ↓ do colesterol, HDL, LDL, albumina e ↑ triglicérides. Porém esses parâmetros foram corrigidos após tratamento.
Medline	Correlation between the components of the insulin-like growth factor I system, nutritional status and visceral leishmaniasis.	Gomes <i>et al.</i>	Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.	2007	Sugere que o crescimento retardado em crianças com LV ativa não está relacionado com o fator de crescimento ligado a insulina, mas talvez de fatores intrínsecos da LV que comprometem secundariamente o eixo GH/IGF
Medline	Chronic diarrhea and malabsorption caused by Leishmaniadonovani.	Baba <i>et al.</i>	Indian J. Gastroenterol.	2006	Diarréia crônica e malabsorção de nutrientes foi relatado em 7 pacientes com LV, sem co-infecção pelo HIV.
Medline	Low sérum zinc levels in an endemic area of visceral leishmaniasis in Bihar, India	Mishra, Carpenter e Singh	Indian J. Med. Res.	2010	Pacientes com LV e controles de área endêmica apresentaram níveis séricos de zinco significativamente mais baixos do que os controles saudáveis de Nova Dheli.
Medline	Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: A review	Malafaia	Parasite Immunol.	2009	A desnutrição proteico-energética prejudica a resposta imune inata e adaptativa, favorecendo a susceptibilidade à infecção por Leishmania
Medline	Age-Related Alteration of Arginase Activity Impacts on Severity of Leishmaniasis	Muller <i>et al.</i>	Plos Negl. Trop. Dis.	2008	A idade parece ser um fator que interfere na atividade da enzima arginase, que compete com óxido nítrico sintetase pelo mesmo substrato: a arginina.
Medline	Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis	Belo <i>et al.</i>	Plos Negl. Trop. Dis.	2013	A presença da desnutrição diminuiu a probabilidade de diagnóstico de infecção assintomática. Isso não exclui o papel da desnutrição no aumento do risco para L. V.
Lilacs	Immune response to Leishmania (Leishmania) chagasi infection is reduced in malnourished BALB/c mice	Serafim <i>et al.</i>	Mem. Inst. Oswaldo Cruz	2010	A Desnutrição Proteico Calórica associada à deficiência de ferro e zinco pode alterar a resposta imune no rato, ↓IFN-γ e ↓a resposta ao parasita elevando sua viscerização.
Lilacs	A leishmaniose visceral grave é uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica? Um estudo caso-controle	Costa <i>et al.</i>	Rev. Soc. Bras. Med. Trop.	2010	A leishmaniose visceral grave leva a uma resposta inflamatória sistêmica com falência multiorgânica.
Lilacs	Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais	Oliveira <i>et al.</i>	Rev. Soc. Bras. Med. Trop.	2010	A desnutrição é apresentada como comorbidade que sinaliza para um prognóstico desfavorável

Fonte: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), 2020.

breza⁽⁴³⁾ em que uma das características é a baixa ingestão de macro e micronutrientes como bem documentado em Bihar, na Índia⁽²⁹⁾, níveis reduzidos de zinco nos casos de LV e em comunicantes. Os mecanismos imunopatogênicos da LV são sugeridos por estudos laboratoriais⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾, que apontam para um comprometimento da resposta imune inata e adaptativa, frente à desnutrição, favorecendo a vulnerabilidade do hospedeiro. Parece haver uma atividade reduzida de monócitos e neutrófilos^(29,39). Outro estudo comunga dessa idéia em trabalhos de revisão sistemática⁽³⁰⁾ e em participação de estudos experimentais *in vivo*^(45,46). Embora sejam variadas as vias imunológicas, considerando as reações bioquímicas do metabolismo do sistema imune, parece haver um deslocamento para o padrão TH2, caracterizado pela resposta humoral, a partir das variações do aspecto nutricional⁽⁴⁶⁾. Esse deslocamento é mediado por citocinas, citocinas quimiotáticas, em especial IL 10, IL 4, e diminuição do IFN- γ ⁽⁹⁾. Isso suporta o dado laboratorial da hiper- γ -globulinemia policlonal, achado clássico na LV, e bem documentado na literatura⁽⁴⁷⁾.

Em uma revisão com metanálise⁽⁷⁾, não se excluiu o risco aumentado para a LV de pacientes desnutridos. Observou-se que há uma probabilidade reduzida de diagnóstico assintomático em pacientes desnutridos. Entre outros fatores, analisou a idade e notou que as crianças são menos propensas a receber um diagnóstico positivo de infecção assintomática, isto é, os indivíduos mais velhos são mais infectados, uma vez que eles se expuseram por mais tempo ao vetor, mas o quadro grave se desenvolve mais na infância, provavelmente pelas particularidades imunológicas próprias da idade. Nesse aspecto, é notável o dado apresentado por outro pesquisador⁽⁴⁸⁾ que sugere a interferência da idade no comportamento da arginase, enzima que compete com a óxido nítrico sintase induzida (NOSi) pelo mesmo substrato, a L-arginina. Os produtos da reação da arginase, a ornitina e a ureia, seriam utilizados na reprodução do parasita, ampliando sua carga. Isso seria uma possível explicação para a prevalência da LV em faixas etárias mais jovens, como relatado em outros estudos^(5,45-46). Dessa forma, parece haver algum nível de imaturidade imunológica no organismo infantil que favorece a infecção pela Leishmania, pois crianças mais novas sintetizam mais arginina para competir com a óxido nítrico sintetase.

É importante registrar que já foram observadas a expressão de 362 genes envolvidos na resposta imune do hospedeiro humano frente à infecção por Leishmania. Dentre eles o ARG1, estimulado tanto por macrófagos quanto pelo próprio parasito, que codifica a enzima arginase, que por sua vez, compete com a óxido nítrico sintase induzida (NOSi) pelo mesmo substrato, a L-arginina. Esse processo favoreceria a sobrevivência e replicação

do parasito no meio intracelular em pacientes doentes⁽⁹⁾. Notaram-se reduções nos níveis de lipoproteínas de baixa e alta densidade (LDL e HDL), bem como do colesterol total em pacientes internados com diagnóstico de LV. Alterações nos níveis do macronutriente lipídico poderiam favorecer a invasão celular pelas promastigotas, já que as membranas celulares possuem a mesma natureza bioquímica⁽²⁰⁾.

Além disso, em pacientes com LV parece haver uma incompatibilidade bioquímica das membranas do fagossomo e lisossomo dentro do macrófago, dificultando a formação do fagolisossomo, e mais uma vez favorecendo a sobrevivência do patógeno⁽²⁰⁾. Essas alterações bioquímicas foram corrigidas após tratamento, contudo o mecanismo parece ser induzido pela expressão gênica do APOC1⁽⁹⁾. Ainda nessa direção, observou-se também hipovitaminose D⁽⁴⁹⁾ e níveis reduzidos de retinol sérico em pacientes com LV (28). Tanto a vitamina A quanto a D são lipossolúveis. Parece que a explicação para esses achados estaria na expressão gênica do APOC1⁽⁹⁾, que altera a concentração lipídica e poderia assim reduzir a absorção de tais micronutrientes. A desnutrição seria vista também como uma comorbidade preditiva de um prognóstico desfavorável⁽⁴⁹⁾, embora em outras publicações as infecções bacterianas, principalmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, e as hemorragias estariam mais fortemente associadas a um desfecho de óbito⁽¹⁴⁾.

De acordo o Ministério da Saúde⁽¹³⁾, a LV é uma infecção que produz um estado hipercatabólico. Essa ideia é sustentada em outro estudo⁽¹⁴⁾ ao afirmar que a desnutrição associada à LV parece ser a consequência do processo consumptivo da doença, uma vez que o parâmetro do peso em relação à idade (manifestação aguda da desnutrição) foi o mais comprometido. Em um estudo transversal realizado em um município nas adjacências de Salvador-BA não foi observada essa associação entre LV e desnutrição⁽⁵⁰⁾.

Pesquisadores⁽³⁹⁾ acompanharam uma coorte em São Luiz do Maranhão e notaram que não havia uma associação estatisticamente significativa de indivíduos infectados entre os desnutridos; o teste diagnóstico empregado foi a intradermoreação de Montenegro (IDRM). Dessa forma, sustenta essa proposição a prerrogativa descrita no trabalho de outro autor⁽⁴⁰⁾ ao qual o substrato patogênico da LV seria uma resposta inflamatória sistêmica com falência multiorgânica, porque é perceptível o comprometimento hepático, renal, cardíaco, e nutricional dentre outros. A liberação das citocinas pró-inflamatórias com caráter anorético e catabólico justificariam o espectro das manifestações clínicas da desnutrição. Em um relato de caso, observou-se diarreia crônica em pacientes com LV, conduzindo-os a um estado de desnutrição pós infecção por

Leishmania, gerado pelo estado de mal absorção de nutrientes⁽⁵¹⁾. Nesse sentido, foram encontrados macrófagos infectados com amastigotas nas vilosidades intestinais⁽⁵²⁾, e foi observado também em tecido pancreático com essas células⁽⁵³⁾, apoiando a idéia de um processo inflamatório sistêmico. É importante destacar que aqueles pacientes não apresentavam co-infecção pelo HIV.

Crianças com déficit de estatura foram avaliadas⁽⁵⁴⁾, a princípio poderia sugerir uma desnutrição crônica, contudo atribuíram esse achado a fatores intrínsecos da LV que desencadearia secundariamente alterações no eixo GH/IGF, e não citou a desnutrição como fator de confusão. Em um estudo retrospectivo com abordagem quantitativa realizado na cidade de Montes Claros, foram confirmados 37 casos de LV em crianças, sendo a maioria (94,59%) procedente da zona urbana. Verificou-se que 51,36% eram do sexo feminino e a faixa etária entre 1 a 4 anos (54,05%) foi a mais acometida pela doença. Os principais sinais e sintomas apresentados pelos casos foram febre (100%), esplenomegalia (100%), hepatomegalia (92%) e palidez (92%). No que se refere à evolução dos casos, 35 crianças (94,59%) tiveram cura e dois (5,41%) evoluíram para óbito⁽⁵⁵⁾. Outros estudos realizados nas cidades de Bauru, em São Paulo, e no Pantanal, Mato Grosso, também apresentam resultados semelhantes aos apresentados na cidade de Montes Claros, Minas Gerais⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾.

Em outro estudo, durante o período de 2007 a 2011, verifica-se adequação da estratégia de controle do reservatório da LV com aumento da cobertura de áreas prioritizadas (23,4%) e da população canina examinada

(43,3%), eutanásia dos cães sororreagentes superior a 85,0% e redução de 47,8% na soroprevalência canina. No período 2008-2011, observou-se redução na incidência de casos humanos de 7,2 para 3,9/100 mil habitantes; não houve ampliação da cobertura de áreas prioritizadas para o controle do vetor. Logo, os indicadores de resultados demonstraram o alcance dos objetivos, com diferente adequação entre as estratégias de controle; a complexidade da intervenção, porém, indicou a necessidade de revisão das ações propostas⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾. Em um hospital norte mineiro, identificou-se a incidência de 20,2% de pacientes com infecção hospitalar (IH) em pacientes com diagnóstico de LV. As infecções de olhos, ouvidos, nariz, garganta e boca e a pneumonia foram as mais comuns no período estudado, totalizando 50% da amostra. Sendo assim, a LV, associada a uma IH, aumentou o número de casos neste município, porém apresentou um alto perfil de cura dos pacientes estudados⁽⁶⁰⁾.

CONCLUSÃO

As pesquisas apresentadas envolvendo a desnutrição não parecem se contradizer, pelo contrário ampliam a compreensão da dinâmica da doença. O aumento da susceptibilidade do hospedeiro à infecção pelo comprometimento dos ramos da resposta imunológica e o processo consumptivo hipercatabólico e anorético deflagrado pela resposta inflamatória sistêmica sugerem gêneses diferentes para a desnutrição dentro de um quadro global, uma vez que envolve elementos genéticos, imunológicos, hormonais, ambientais e do próprio parasito.

REFERÊNCIAS

1. Harhay MO, Olliaro PL, Vaillant M, Chappuis F, Lima MA, Ritmeijer K, et al. Who is a typical patient with visceral leishmaniasis? Characterizing the demographic and nutritional profile of patients in Brazil, east Africa, and south Asia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 2];84(4):543-50. Available from: <http://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0321>
2. Rey L. *Parasitologia: parasitas e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
3. Neves DP, Neto JBB. *Atlas didático de parasitologia*. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009.
4. Amato Neto V, Amato VS, Gryschek RCB, Tuon FF. *Parasitologia: uma abordagem clínica*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda; 2008.
5. Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *J. Pediatr. (Rio J.)* [Internet]. 2004 [cited 2018 Jan 5];80(2):141-6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000200012>
6. Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AAM. American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. *J. Pediatr. (Rio J.)* [Internet]. 2005 [cited 2018 Jan 11];81(1):73-8. Available from: <https://doi.org/10.2223/JPED.1286>
7. Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS, Simões TC, Nascimento BW, Silva ES, et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in the Americas: a systematic review and meta-analysis. *Plos Negl. Trop. Dis.* [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 22];7(4):e2182. Available from: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002182>
8. Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev. Bras. Epidemiol.* [Internet]. 2004 [cited 2018 Jan 25];7(3):338-49. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>
9. Monteiro GRG. *IL10 na patogênese da leishmaniose visceral e o perfil da expressão gênica frente à infecção por Leishmania infantum*. Natal. 107 fls. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2013.
10. Blanco VR, Nascimento-Júnior NM. Leishmaniose: aspectos gerais relacionados com a doença, o ciclo do parasita, fármacos disponíveis, novos protótipos e vacinas. *Rev. Virtual Quim.* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 4];9(3):861-76. Available from: <http://doi.org/10.21577/1984-6835.20170055>
11. Mishra J, Carpenter S, Singh S. Low serum zinc levels in an endemic area of visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Indian J. Med. Res.* [Internet]. 2010 [cited 2018 Feb 10];131(6):793-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571168>
12. Yared S, Deribe K, Gebreselassie A, Lemma W, Akililu E, Kirstein OD, et al. Risk factors of visceral leishmaniasis: a case control study in north-western Ethiopia. *Parasit Vectors*. 2014 [cited 2018 Feb 15];7:470. Available from: <http://doi.org/10.1186/s13071-014-0470-1>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Série A. Normas e Manuais técnicos*. Brasília: Ministério da saúde, 2011. 78p.
14. Costa DL. *Fatores de prognóstico na leishmaniose visceral: alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune, aos distúrbios da coagulação e à morte*. Belo Horizonte. 219 fls. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
15. Malafaia G. *Leishmaniose visceral e desnutrição: uma relação ainda muito negligenciada*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2010 [cited 2018 Feb 20];43(4):478-9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000400033>
16. Actor P. Protein and vitamin intake and visceral leishmaniasis in the mouse. *Exp. Parasitol.* [Internet]. 1960 [cited 2018 Mar 4];10:1-20. Available from: [http://doi.org/10.1016/0014-4894\(60\)90078-3](http://doi.org/10.1016/0014-4894(60)90078-3)
17. Malafaia G. O sinergismo entre a desnutrição protéico-calórica e a leishmaniose visceral. *Rev. Saúde.Com* [Internet]. 2008 [cited 2018 Mar 10];4(2):134-47. Available from: <http://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/132/102>
18. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. *Revisão integrativa: o que é e como fazer*. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2010 [cited 2018 Mar 19];8(1):102-6. Available from: <http://doi.org/10.1590/s1679-45082010rwl134>
19. Culbertson JT. *Immunity against animal parasites*. New York: Columbia University Press, 1941.
20. Gatto M, Abreu MM, Tasca KI, Simão JC, Fortaleza CMCB, Pereira PCM, et al. Biochemical and nutritional evaluation of patients with visceral leishmaniasis before and after treatment with leishmanicidal drugs. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2013 [cited 2018 Mar 29];46(6):735-40. Available from: <http://doi.org/10.1590/0037-8682-0198-2013>
21. Anstead GM, Chandrasekar B, Zhao W, Yang J, Perez LE, Melby PC. Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following leishmania donovani infection. *Infect. Immun.* [Internet]. 2001 [cited 2018 Apr 2];69(8):4709-18. Available from: <http://doi.org/10.1128/IAI.69.8.4709-4718.2001>
22. Garg R, Singh N, Dube A. Intake of nutrient supplements affects multiplication of Leishmania donovani in hamsters. *Parasitol.* [Internet]. 2004 [cited 2018 Apr 2];129(6):685-91. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0031182004006055>
23. Dye C, Williams BG. Malnutrition, age and the risk of parasitic disease: visceral leishmaniasis revisited. *Proc. Biol. Sci.* [Internet]. 1993 [cited 2018 Apr 5];254(1339):33-9. Available from: <http://doi.org/10.1098/rspb.1993.0123>
24. Hida M, Mouane N, Ettair S, Erreimi N, Malihi A, Agoumi A,

- et al. Leishmaniose viscerale et malnutrition: à propos d'une observation. Arch. Pediatr. [Internet]. 1999 [cited 2018 Apr 15];6(3):290-2. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(99\)80268-1](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(99)80268-1)
25. Badaró R, Jones TC, Lorenço R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. J. Infect. Dis. [Internet]. 1986 [cited 2018 Apr 25];154(4):639-49. Available from: <http://doi.org/10.1093/infdis/154.4.639>
 26. Harrison LH, Naidu TG, Drew JS, Alencar JE, Pearson RD. Reciprocal relationships between undernutrition and the parasitic disease visceral leishmaniasis. Rev. Infect. Dis. [Internet]. 1986 [cited 2018 Apr 25];8(3):447-53. Available from: <http://doi.org/10.1093/clinids/8.3.447>
 27. Cerf BJ, Jones TC, Badaró R, Sampaio D, Teixeira R, Johnson Jr WD. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. J. Infect. Dis. [Internet]. 1987 [cited 2018 Apr 26];156(6):1030-3. Available from: <http://doi.org/10.1093/infdis/156.6.1030>
 28. Maciel BL, Lacerda HG, Queiroz JW, Galvão J, Pontes NN, Dimenstein R, et al. Association of nutritional status with the response to infection with leishmania chagasi. Am. J. Trop. Med. Hyg. [Internet]. 2008 [cited 2018 May 2];79(4):591-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840750>
 29. Mishra J, Carpenter S, Singh S. Low serum zinc levels in an endemic area of visceral leishmaniasis in Bihar, India. Indian J. Med. Res. [Internet]. 2010 [cited 2018 May 2];131:793-8. Available from: http://www.ijmr.org.in/temp/IndianJMedRes1316793-4691055_130150.pdf
 30. Malafaia G. Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: a review. Parasite Immunol. [Internet]. 2009 [cited 2018 May 8];31(10):587-96. Available from: <http://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01117.x>
 31. Seaman J, Mercer AJ, Sondorp HE, Herwaldt BL. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. Ann. Intern. Med. [Internet]. 1996 [cited 2018 May 10];124(7):664-72. Available from: <http://doi.org/10.7326/0003-4819-124-7-199604010-00007>
 32. Cuervo-Escobar S, Losada-Barragán M, Umaña-Pérez A, Porrozzini R, Saboia-Vahia L, Miranda LH, et al. T-cell populations and cytokine expression are impaired in thymus and spleen of protein malnourished BALB/c mice infected with *Leishmania infantum*. Plos One [Internet]. 2014 [cited 2018 May 10];9(12):e114584. Available from: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0114584>
 33. Carrillo E, Jimenez MA, Sanchez C, Cunha J, Martins CM, Paixão Sevá A, et al. Protein malnutrition impairs the immune response and influences the severity of infection in a hamster model of chronic visceral leishmaniasis. Plos One [Internet]. 2014 [cited 2018 May 16];9(2):e89412. Available from: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0089412>
 34. Ibrahim MK, Barnes JL, Anstead GM, Jimenez F, Travi BL, Peniche AG, et al. The malnutrition-related increase in early visceralization of *Leishmania donovani* is associated with a reduced number of lymph node phagocytes and altered conduit system flow. Plos Negl. Trop. Dis. [Internet]. 2013 [cited 2018 May 16];7(8):e2329. Available from: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002329>
 35. Gomez F. Desnutrición. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [Internet]. 1946 [cited 2018 May 20];3(4):543-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20297387>
 36. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. Braz. Med. J. [Internet]. 1972 [cited 2018 May 20];3(5826):566-9. Available from: <http://doi.org/10.1136/bmj.3.5826.566>
 37. Keller W. Stature and weight as indicators of undernutrition. In: Himes (Ed.). Anthropometric Assessment of nutritional status. New York, EUA: Wiley-Liss, Inc 1991. Stature and weight as indicators of undernutrition, p.113-122.
 38. Pearson RD, Cox G, Jeronimo SM, Castracane J, Drew JS, Evans T, et al. Visceral leishmaniasis: a model for infection-induced cachexia. Am. J. Trop. Med. Hyg. [Internet]. 1992 [cited 2018 Jun 20];47(1 Pt 2):8-15. Available from: <http://doi.org/10.4269/ajtmh.1992.47.8>
 39. Caldas AJM, Silva DRC, Pereira CCR, Nunes PMS, Silva BP, Silva AAM, et al. Infecção por *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luís-MA, Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [Internet]. 2001 [cited 2018 Jun 29];34(5):445-51. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000500007>
 40. Costa CHN, Werneck GL, Costa DL, Holanda TA, Aguiar GB, Carvalho AS, et al. A leishmaniose visceral grave é uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica? Um estudo caso-controle. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [Internet]. 2010 [cited 2018 Jul 1];43(4):386-92. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000400010>
 41. Harrison LH, Naidu TG, Drew JS, Alencar JE, Pearson RD. Reciprocal relationships between undernutrition and the parasitic disease visceral leishmaniasis. Rev. Infect. Dis. [Internet]. 1986 [cited 2018 Apr 25];8(3):447-53. Available from: <http://doi.org/10.1093/clinids/8.3.447>
 42. Malafaia G, Serafim TD, Silva ME, Pedrosa ML, Rezende AS. Protein-energy malnutrition decreases immune response to *Leishmania chagasi* vaccine in BALB/c mice. Parasite Immunol. [Internet]. 2009 [cited 2018 Aug 3];31(1):41-9. Available from: <http://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2008.01069.x>
 43. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. Trends Parasitol. [Internet]. 2006 [cited 2018 Aug 7];22(12):552-7. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.pt.2006.09.004>
 44. Kumar V, Bimal S, Singh SK, Chaudhary R, Das S, Lal C, et al. *Leishmania donovani*: dynamics of *L. donovani* evasion of innate immune cell attack due to malnutrition in visceral leishmaniasis. Nutrition [Internet]. 2014 [cited 2018 Jun

- 30];30(4):449-58. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.003>
45. Malafaia G, Marcon LN, Pereira LF, Pedrosa ML, Rezende SA. Leishmania chagasi: effect of the iron deficiency on the infection in BALB/c mice. *Exp Parasitol.* [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 21];127(3):719-23. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.11.010>
46. Serafim TD, Malafaia G, Silva ME, Pedrosa ML, Rezende SA. Immune response to Leishmania (Leishmania) chagasi infection is reduced in malnourished BALB/c mice. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2010 [cited 2018 Jun 15];105(6):811-7. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762010000600014>
47. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Controle, diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral (calazar) – Normas técnicas. Brasília: FUNASA; 1999. 85p.
48. Müller I, Hailu A, Choi BS, Abebe T, Fuentes JM, Munder M, et al. Age-related alteration of arginase activity impacts on severity of leishmaniasis. *Plos Negl. Trop. Dis.* [Internet]. 2008 [cited 2018 Jun 10];2(5):e235. Available from: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000235>
49. Correa JB. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Pernambuco, north-east of Brazil and the use of a latex agglutination test in urine for its diagnosis [dissertation]. Liverpool: Liverpool School of Tropical Medicine; 1998.
50. Alves JGB. Calazar. In: Figueira F, Ferreira OS, Alves JBG. *Pediatria – Instituto Materno Infantil de Pernambuco*. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1996. p. 320-27.
51. Baba CS, Makharia GK, Mathur P, Ray R, Gupta SD, Samantaryay JC. Chronic diarrhea and malabsorption caused by Leishmania donovani. *Indian J. Gastroenterol.* [Internet]. 2006 [cited 2018 Jun 10];25(6):309-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264434>
52. Freitas LAR. A patologia intestinal no calazar: estudo morfológico de 31 fragmentos de mucosa da jejunal, obtidos através de biópsias perorais, de 20 crianças. Salvador. 172 fls. Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia; 1992.
53. Chehter EZ, Longo MA, Laudanna AA, Duarte, MIS. Pancreatic involvement in co-infection visceral leishmaniasis and HIV: histological and ultrastructural aspects. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* [Internet]. 2001 [cited 2018 Jun 1];43(2):75-8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652001000200004>
54. Gomes CM, Giannella-Neto D, Gama ME, Pereira JC, Campos MB, Corbett CE. Correlation between the components of the insulin-like growth factor I system, nutritional status and visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* [Internet]. 2007 [cited 2018 May 30];101(7):660-7. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.02.017>
55. Silva PLN, Prado PF, Oliveira RS, Souto SGT, Batista KP, Bretas TCS. Epidemiologia da leishmaniose visceral em crianças no município de Montes Claros. *Rev. Cubana Enferm.* [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 29];33(4):1-12. Available from: <http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/806/306>
56. Ortiz RC, Anversa L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 29];24(1):97-104. Available from: <http://doi.org/10.5123/S1679-49742015000100011>
57. Brito VN, Dias AFLR, Sousa VRF. Epidemiological aspects of Leishmaniasis in the Pantanal region of Mato Grosso. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 29];28(4):744-9. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1984-29612019061>
58. Morais MHF, Fiuza VOP, Araújo VEM, Menezes FC, Carneiro M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 29];24(3):485-96. Available from: <http://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300014>
59. Prado PF, Rocha MF, Sousa JF, Caldeira DI, Paz GF, Dias ES. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2011 [cited 2020 Feb 29];44(5):561-6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000500006>
60. Silva PLN, Souza EJ, Gonçalves RPF, Souto SGT, Mota EC. Infecção hospitalar em crianças com leishmaniose visceral admitidas em um hospital de referência na região de Montes Claros/MG. *Rev. Epidemiol. Control. Infec.* [Internet]. 2014 [cited 2020 Feb 29];4(2):139-45. Available from: <https://doi.org/10.17058/reci.v4i2.4232>

Recebido: 2020-09-02

Aceito: 2020-10-26