

Capítulo 7

LEISHMANIOSE VISCERAL E O IMPACTO NA SAÚDE RENAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

GABRIEL ORIÁ MENEZES ARARIPE¹
AMANDA JORGE DE SOUSA VASCONCELOS¹
ANA CECÍLIA FIGUEIREDO PORTO¹
DIANA MONTEIRO GONÇALVES¹
ISADORA DE SOUZA NOBRE¹
ISIS BATISTA HOLANDA¹
LETÍCIA VIEIRA PAZ SAMPAIO¹
MARIA LUIZA PAIVA DA SILVA¹
MARLON LUCAS BAÇAL PIRES DOS SANTOS¹
SARA DE ARAGÃO MIRANDA¹
TIAGO COSTA MAIA¹
TIAGO LINS OLIVEIRA GONÇALVES¹

1. Discente - Medicina da Universidade de Fortaleza.

Palavras-chave:

Leishmaniose; Injúria renal aguda; Lesão renal.

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são infecções parasitárias causadas por pelo menos 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, sendo transmitidas aos seres humanos por meio da picada de fêmeas de flebotômíneos infectadas, principalmente das espécies *Lutzomyia longipalpis* e *cruzi*. Cerca de 90% dos casos em todo o mundo se concentram em sete países (Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão e Sudão do Sul), sendo o Brasil o principal representante da América Latina, correspondendo a 99% dos casos no continente. As espécies *Leishmania brasiliensis*, *amazonensis* e *chagasi* predominam em território brasileiro, de modo que a *Leishmania chagasi* é a responsável por desencadear a forma visceral da doença. As demais espécies estão fortemente associadas à apresentação mucosa ou cutânea da leishmaniose (BURZA *et al.* 2018).

A transmissão ocorre preferencialmente durante o período noturno, na qual a fêmea do gênero *Lutzomyia*, infectada com a forma promastigota do parasito, inocula o protozoário na pele de um hospedeiro vertebrado. Dessa forma, as promastigotas rapidamente penetram nos macrófagos locais, onde serão convertidas na forma amastigota, caracterizada por ser aflagelada (VAN GRIENSVEN & GIRO, 2012). Acrescenta-se que, na forma visceral, os cães domésticos representam o principal reservatório de formas amastigotas no meio urbano. Entretanto, há ainda a possibilidade de transmissão entre seres humanos infectados quando o parasita responsável pela infecção é a *Leishmania donovani* (BURZA *et al.* 2018).

Posteriormente no ciclo, as amastigotas se multiplicam no meio intracelular, mediante divisão binária, até romper a célula, liberando os parasitas para infectar novos macrófagos. A sobrevivência das amastigotas dentro do fagos-

somo macrofágico decorre dos mecanismos de escape do protozoário, como a inibição da formação do fagolisossomo e a alteração do pH fagossomal, e da resposta celular do hospedeiro, uma vez que indivíduos com produção inadequada de IFN- γ não possuem atividade macrofágica suficiente para bloquear a progressão da doença para a forma visceral, por exemplo (BURZA *et al.* 2018).

O perfil imunológico do hospedeiro tem impacto na progressão e no grau de manifestação sintomática da leishmaniose. Respostas humorais via Th1, com produção adequada de TNF- α , IFN- γ e IL-2, estão associadas a formas assintomáticas ou oligossintomáticas da doença, enquanto respostas direcionadas à via Th2, com predomínio de IL-10, associam-se às formas mais sintomáticas de leishmaniose visceral ou disseminada mista (VAN GRIENSVEN & GIRO, 2012). Vale ressaltar que a imunossupressão aumenta substancialmente o risco de doença sintomática e de reativação de infecção latente, contexto importante quando abordada a coinfeção entre leishmaniose e HIV (BURZA *et al.* 2018).

A disseminação das formas amastigotas em macrófagos viscerais, presente principalmente em indivíduos infectados com resposta imunológica celular pobre, caracteriza a leishmaniose visceral. Dessa forma, os diversos órgãos afetados comumente apresentam hipertrofia e hiperplasia do sistema fagocítico-mononuclear, com amastigotas no interior das células (VAN GRIENSVEN & GIRO, 2012). O período de incubação do protozoário normalmente é de 2 semanas a 8 meses, podendo se estender até alguns anos (BURZA *et al.* 2018).

As manifestações clínicas da leishmaniose visceral podem ter início abrupto ou insidioso, envolvendo febre elevada, perda de peso e hepatoesplenomegalia volumosa (VAN GRIENSVEN & GIRO, 2012). O acometimento hepá-

tico e esplênico tem relação com o infiltrado plasmocitário e macrofágico desses órgãos, além do acúmulo de tecido fibrótico, em caso de acometimento crônico do fígado, e da congestão no baço. A identificação de amastigotas no aspirado esplênico atualmente é padrão-ouro para o diagnóstico da forma visceral, contando com mais de 90% de sensibilidade. Entretanto, apesar da acurácia, a realização dessa técnica é difícil em decorrência do risco de sangramento (BURZA *et al.* 2018).

Clinicamente, a pancitopenia também pode ser observada (LOSCOCO & PICCINI, 2019), sendo decorrente da infiltração na medula óssea por amastigotas, o que leva à hipocelularidade da série granulocítica e parada na maturação eritropoiética e megacariocítica (TORRES GUERRERO *et al.*, 2017). Assim, a realização de aspirado da medula óssea tem sido útil no diagnóstico de leishmaniose visceral, embora não tenha a mesma acurácia do aspirado esplênico (BURZA *et al.* 2018). Ademais, a dosagem sérica do anticorpo anti-Leishmania IgG e a pesquisa de anticorpos anti-K39 mostraram sensibilidade entre 90 e 100% e especificidade variável, o que representa novas alternativas no diagnóstico de leishmaniose.

O diagnóstico de acometimento renal na leishmaniose visceral também tem relevância, seja na fase aguda ou na fase crônica da doença. Na fase aguda, a presença de infiltrado renal por amastigotas é frequente e a preocupação é voltada para o risco de injúria renal aguda. Sob outro viés, o envolvimento crônico dos rins, seja por depósito de placas amiloides ou outros mecanismos lesivos, tem cerca de 95% de mortalidade quando não tratada adequadamente, o que ressalta a necessidade de elucidar os meios de agressão renal da doença e o manejo adequado desses pacientes. Dessa forma, as nuances do acometimento renal serão discutidas ao longo do capítulo (SILVA JUNIOR *et al.*, 2014).

MÉTODO

Foi realizada revisão da literatura científica de caráter analítico e descritivo em fevereiro de 2024, com informações obtidas a partir de pesquisas na base de dados do PubMed. Como descritores, foram utilizados “visceral leishmaniasis”, “acute kidney injury”, “kidney”, “leishmaniasis” e “leishmania”. Para encontrar a interseção de tais descritores foi utilizado o conectivo “AND”, a fim de correlacionar os assuntos. Desse modo, em decorrência da abrangência dos descritores, as buscas encontraram 7.221, 52.081, 438.907, 17.494 e 16.696 artigos, respectivamente, tendo sido posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos escritos na língua inglesa, publicados entre 2010 e 2024, que abordavam o conteúdo necessário para escrita deste estudo, na forma de revisões sistemáticas e artigos originais, por exemplo. Já como critérios de exclusão, artigos que iam de encontro aos critérios de inclusão, artigos que não supriam a proposta da revisão literária e artigos duplicados foram descartados deste estudo.

Após os critérios de seleção, foram selecionados para compor o capítulo um total de 10 artigos, os quais passaram por detalhada leitura e análise de dados, realizada pela equipe redatora deste trabalho. Dessa forma, os resultados foram apresentados de forma descritiva, abordados e divididos da seguinte maneira: patogênese do acometimento renal na leishmaniose visceral, os fatores de risco para o desenvolvimento de injúria renal aguda no contexto da infecção por leishmania, novos biomarcadores preditores de IRA no paciente infectado e a correlação entre leishmaniose visceral e o pós-transplante renal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Patogênese do acometimento renal

O acometimento renal é frequente na vigência da infecção por *Leishmania*, principalmente na forma crônica da doença, associando-se ao aumento da mortalidade. Embora o envolvimento renal seja leve e transitório na maioria dos casos, pode haver redução da taxa de filtração glomerular, mudança no sedimento urinário e até progressão para injúria renal aguda e doença renal crônica, caso não haja manejo adequado dessa comorbidade (BURZA *et al.* 2018).

O protozoário é capaz de manipular o sistema imune do hospedeiro ao induzir a produção de fator de crescimento macrófago B e de IL-10, direcionando a resposta imunológica do hospedeiro para a via Th2, dificultando o combate ao parasita. Além disso, a interferência na sinalização de IFN- γ também influencia negativamente na defesa do hospedeiro. Dessa forma, esse direcionamento imunológico errático induzido pela *Leishmania* se associa diretamente com as manifestações glomerulares da doença (BURZA *et al.* 2018).

Assim, em resposta à infecção, anticorpos do tipo IgG são produzidos. Há a hipótese de enclausuramento desses anticorpos nos glomérulos a partir de diversos mecanismos, como a ligação a antígenos glomerulares ou a formação de complexos imunes. Entretanto, a presença apenas de anticorpos não explicaria a ocorrência de proteinúria (SILVA JUNIOR *et al.*, 2014).

As lesões glomerulares aparentam advir da atuação de macrófagos, linfócitos TCD8, células *natural-killer* e uma cadeia de citocinas e mediadores inflamatórios, decorrentes da resposta imune do hospedeiro. No entanto, as lesões intersticiais e tubulares associadas à leish-

maniose visceral aparentam ser as observadas com mais frequência. Além disso, há ainda registros da presença de depósitos amiloides e glomerulonefrite rapidamente progressiva em pacientes infectados por *Leishmania* (SILVA JUNIOR *et al.*, 2014). A injúria renal aguda (IRA) é um desfecho provável em mais de 30% dos infectados com calazar, sendo mais severa em adultos que em crianças, embora ainda possa comprometer a saúde renal de pacientes mais jovens (Mohamed & BASHIR, 2022).

No tocante às lesões glomerulares, lesões com proliferação do mesângio são comuns, seguidas em ordem de frequência por lesão membranoproliferativa, nefrite intersticial com alterações glomerulares e glomeruloesclerose segmentar focal (GESF). O acometimento pode variar de infiltração intersticial mononuclear a um infiltrado inflamatório grave e difuso, onde se percebe a presença de células plasmáticas, linfócitos e macrófagos (SILVA JUNIOR *et al.*, 2014).

Na análise laboratorial, o paciente portador de leishmaniose visceral crônica pode apresentar concentração urinária e defeitos de acidificação, além de proteinúria leve, hematúria microscópica, leucocitúria, aumento plasmático de IgG e b2-microglobulinas, leucopenia e presença de hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia. Tal proteinúria é preponderantemente composta de frações protéicas de baixo peso molecular que migraram com alfa-1-globulina, alfa-2-globulina, betaglobulina e gamaglobulina. Uma alta excreção urinária de b2-microglobulina é observada em todos os pacientes. Além disso, mesmo em pacientes com níveis fisiológicos de creatinina, a albuminúria foi detectada em mais de 40% dos casos. Por fim, os hospedeiros da leishmania costumam sofrer com distúrbios hidroeletrolíticos como aumento da excreção urinária de magnésio, sódio e potássio

e apresentar hiponatremia, hipomagnesemia e hipocalemia (SILVA JUNIOR *et al.*, 2014).

Fatores de risco para o desenvolvimento de IRA

Foi observada uma maior incidência de injúria renal aguda (IRA) em pacientes com diagnóstico confirmado de leishmaniose visceral. Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA nesses pacientes estão sexo masculino, idade avançada, icterícia e uso de anfotericina B. No estudo realizado, 85,5% dos pacientes analisados eram homens. A idade média de ocorrência da IRA foi de 41 anos. Já a icterícia foi vista em cerca de 32% dos pacientes. Além disso, foi observada uma relação significativa entre o uso de anfotericina B e a IRA em pacientes com forma grave de leishmaniose visceral, com risco 18 vezes maior de desenvolver IRA. Este medicamento também foi associado a uma maior taxa de mortalidade, o que pode ser atribuído tanto à gravidade da doença em pacientes que fizeram o uso de anfotericina B quanto ao potencial nefrotóxico da droga (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Novos biomarcadores preditores de IRA

Novos estudos envolvendo biomarcadores de IRA têm possibilitado a detecção dessa comorbidade de maneira precoce em diferentes cenários clínicos. No contexto da leishmaniose visceral, há substâncias que parecem promissoras para a utilização na prática clínica, como a molécula de dano renal-1 (KIM-1), a lipocalina associada com gelatinase de neutrófilos humanos (NGAL) e a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) (MENESES *et al.*, 2018).

Em relação à KIM-1, ela é visível significativamente no interior das células tubulares proximais durante a lesão renal. Além disso, nota-se que a ultrafiltração glomerular de quantidades excessivas de proteínas plasmáticas, o

que ocorre em pacientes com leishmaniose visceral (LV), pode induzir danos tubulointersticiais, estimulando assim a expressão de local de KIM-1 e aumentando sua excreção urinária. Percebe-se então uma correlação entre a KIM-1 urinária e a proteinúria ocasionada pela doença. Entretanto, apesar de ser um biomarcador promissor, a KIM-1 ainda não foi capaz de prever a evolução para IRA em pacientes com LV (MENESES *et al.*, 2018).

Acerca da NGAL, sabe-se que é uma proteína extracelular que pertence à família das lipocalinas, possuindo uma massa molecular de 25 KDa, sendo produzida e secretada por neutrófilos ativados e pouco expressa em outros tecidos em condições normais, inclusive no rim. Em pacientes com LV, os níveis de NGAL podem estar associados à ativação exacerbada e ineficiente de neutrófilos, o que é natural no contexto da infecção. Desse modo, a NGAL é prontamente excretada e facilmente detectada na urina, devido à sua resistência à degradação e ao seu pequeno tamanho molecular. Ademais, a expressão da NGAL é induzida nos segmentos distais e proximais do néfron durante a lesão renal, resultando em níveis séricos e urinários elevados desse marcador. Esses níveis de NGAL foram avaliados em várias doenças como preditor independente da IRA, demonstrando alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico precoce de injúria renal aguda. Assim, a NGAL é atualmente considerada como o biomarcador mais confiável para previsão do risco de desenvolvimento de IRA em pacientes com LV (MENESES *et al.*, 2018).

Além da KIM-1 e da NGAL, a MCP-1 desempenha um papel fundamental na patogênese da lesão renal, sendo produzida por células renais intrínsecas, como podócitos, células mesangiais e endoteliais, na presença de indutores inflamatórios, como os complexos imunes. Além disso, a MCP-1 induz uma redução signi-

ficativa da expressão de nefrina em podócitos, uma proteína importante na barreira de filtração glomerular, contribuindo para a proteinúria observada na leishmaniose visceral. Desse modo, níveis elevados de MCP-1 urinária estão intimamente relacionados ao aumento da albuminúria, fato que torna essa molécula útil na detecção precoce de IRA (MENESES *et al.*, 2018).

Assim, entende-se que os níveis de NGAL, MCP-1 urinário e KIM-1 urinário podem fornecer novas percepções sobre a nefropatia associada à LV e também auxiliar na prevenção e na detecção precoce de pacientes com maior risco de desenvolver IRA durante a internação hospitalar (SILVA JUNIOR *et al.*, 2014).

Leishmaniose em pós-transplante renal

A leishmaniose visceral em pacientes receptores de transplante renal deve ser considerada em situações de febre inexplicável, esplenomegalia e pancitopenia. Em geral, entende-se que a leishmaniose visceral ocorre nos pacientes transplantados majoritariamente em regiões endêmicas, como a bacia do Mediterrâneo: Espanha, sul da França, Itália, Grécia, Portugal, Turquia e Malta. Entretanto, países como Brasil, Índia, Arábia Saudita e Irã também apresentaram casos de leishmaniose nos transplantados. Dessa forma, percebe-se que o risco de infecção por *Leishmania* entre os receptores de transplante está associado à região geográfica tanto dos receptores quanto dos doadores (BOUCHEKOUA *et al.*, 2014).

Dentre os sinais clínicos observados, pode-se destacar febre irregular, hepatomegalia, perda de peso e pancitopenia. No entanto, o diagnóstico de leishmaniose em pacientes transplantados é frequentemente oculto, posto que as infecções oportunistas, muito comuns em decorrência da imunossupressão pós-transplante, apresentam sintomas semelhantes à leishma-

niose visceral, dificultando o diagnóstico (BOUCHEKOUA *et al.*, 2014).

O aspirado de medula óssea seguido de exame microscópico direto é o procedimento diagnóstico mais frequentemente utilizado para confirmação. Além disso, relata-se o uso de biópsia hepática ou esplênica em alguns casos isolados, apresentando maior sensibilidade do que a aspiração de medula óssea (VAN GRIENSVEN & GIRO, 2012).

A abordagem diagnóstica de leishmaniose visceral em pacientes pós-transplantados se torna ainda mais complexa com o surgimento da dúvida acerca do momento em que a infecção ocorreu. Dessa forma, há três hipóteses quanto à cronologia da infecção: a primeira hipótese é que o doador tinha leishmaniose não diagnosticada e infectou o receptor; a segunda é que o receptor já estava infectado com *Leishmania* mesmo antes do transplante e a terceira é que o receptor foi infectado por *Leishmania* após o transplante, possibilidade esta que deve ser especialmente considerada em pacientes residentes de regiões endêmicas. Diante disso, a indicação atual é a realização de sorologia para leishmaniose anualmente nesses indivíduos (BOUCHEKOUA *et al.*, 2014).

O tratamento de primeira linha para leishmaniose visceral em pós-transplantados é a nifotomicina B lipossomal, devido à sua tolerabilidade e ao curto período de tratamento. Outras opções terapêuticas, como o uso da anfotericina B ou outros antimoniais pentavalentes, estão associadas à toxicidade renal, o que limita o uso desses fármacos nessa população (BOUCHEKOUA *et al.*, 2014).

CONCLUSÃO

A leishmaniose visceral é uma parasitose endêmica causada por protozoários do gênero *Leishmania*, desencadeando reações imunoló-

gicas específicas no seu hospedeiro. Os diversos mecanismos de escape do parasita e a indução de resposta imunológica errática pelo hospedeiro permitem a multiplicação e a expansão do patógeno pelo organismo, o que promove as manifestações sistêmicas características da doença. O acometimento renal na doença e a evolução para injúria renal aguda (IRA) influenciam diretamente o prognóstico. Logo, alternativas de prevenção e de detecção precoce do envolvimento dos rins têm sido estudadas, a fim de reduzir desfechos clínicos negativos (TORRES GUERRERO *et al.*, 2017).

A identificação de fatores de risco, tais como ser do sexo masculino, ter idade avançada, icterícia ou fazer uso de anfotericina B,

corroborar com a necessidade de vigilância clínica otimizada desse perfil específico de paciente (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Ademais, novas estratégias para prever o risco de IRA nesses pacientes têm sido estudadas, demonstrando a importância e a utilidade dos biomarcadores KIM-1, NGAL e MCP-1 em diferentes contextos clínicos (MENESES *et al.*, 2018).

Outros cuidados são necessários quando abordamos o paciente pós-transplante renal infectado com leishmaniose visceral. Nesse perfil de doente, a abordagem diagnóstica é nebulosa, em decorrência da clínica inespecífica, e no tratamento são escolhidas drogas menos nefrotóxicas, como a anfotericina B lipossomal (BOUCHEKOUA *et al.*, 2014).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOUCHEKOUA, M. *et al.* Visceral leishmaniasis after kidney transplantation: report of a new case and a review of the literature. *Transplantation Reviews*, v. 28, p. 32, 2014. doi: 10.1016/j.trre.2013.10.007.
- BURZA, S. *et al.* Leishmaniasis. *Lancet*, v. 392, p. 951, 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)31204-2.
- LOSCOCO, G.G. & PICCINI, M. Visceral leishmaniasis. *New England Journal of Medicine*, v. 380, p. 379, 2019. doi:10.1056/nejmicm1803648.
- LUZ, J.G.G. *et al.* Human visceral leishmaniasis in Central-Western Brazil: Spatial patterns and its correlation with socioeconomic aspects, environmental indices and canine infection. *Acta Tropica*, v. 221, 2021. doi:10.1016/j.actatropica.2021.105965.
- MENESES, G.C. *et al.* Visceral leishmaniasis-associated nephropathy in hospitalised Brazilian patients: new insights based on kidney injury biomarkers. *Tropical Medicine & International Health*, v. 23, p. 1046, 2018. doi:10.1111/tmi.13127.
- MOHAMED, A.H. & BASHIR, A.M. Acute kidney injury as initial presentation of visceral leishmaniasis in a young patient: a case report. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 78, 2022. doi:10.1016/j.amsu.2022.103821.
- OLIVEIRA, M.J.C. *et al.* Risk factors for acute kidney injury in visceral leishmaniasis (Kala-Azar). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 82, p. 449, 2010. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0571.
- SILVA JUNIOR, G.B. *et al.* Kidney involvement in leishmaniasis: a review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 18, p. 434, 2014. doi:10.1016/j.bjid.2013.11.013.
- TORRES GUERRERO, E. *et al.* Leishmaniasis: a review. *F1000Res*, v. 6, 2017. doi:10.12688/f1000research.11120.1.
- VAN GRIENSVEN, J. & DIRO, E. Visceral leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 26, p. 309, 2012. doi:10.1016/j.idc.2012.03.005.