

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**



TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

THAMIRES CARDOSO CASTRO

A Leishmaniose Visceral pela ótica da desnutrição – Revisão narrativa

Barreiras-BA

2024

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**



TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

A Leishmaniose Visceral pela ótica da desnutrição – Revisão narrativa

THAMIRES CARDOSO CASTRO

Professora orientadora: Dr^a Carolina Carvalho de Souza

Monografia apresentada
à Universidade Federal do
Oeste da Bahia, como requisito
obrigatório para o título de
bacharel em Medicina.

Barreiras-BA

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

C355 Castro, Thamires Cardoso.

A Leishmaniose Visceral pela ótica da desnutrição – Revisão narrativa. / Thamires Cardoso Castro. – 2024.

56f.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Carolina Carvalho de Souza.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2024.

1.Desnutrição. 2.Estado nutricional. 3.Leishmaniose visceral. 4.Perfil nutrológico. 5. Resposta imune. I. Souza, Carolina Carvalho de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA



Barreiras, 05 de junho de 2024.

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 05 dias do mês de JUNHO de 2024, às 08:30 horas, em sessão pública na sala _____ da Universidade Federal do Oeste da Bahia, na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) Professor(a) DRA. CAROLINA CARVALHO DE SOUZA e composta pelos examinadores: DR. LUIZ GUSTAVO RODRIGUES OLIVEIRA, DRA. ADNA LUCIANA DE SOUZA _____, e _____, o(a) aluno(a) THAMIRES CARDOSO CASTRO apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: A LEISHMANIOSE VISCERAL PELA ÓTICA DA DESNUTRIÇÃO – REVISÃO NARRATIVA

_____ como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela SI Aprovada do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Carolina Carvalho de Souza

Presidente da Banca Examinadora

Luiz Gustavo R. Oliveira

Examinador 01

Adna Luciana de Souza

Examinador 02

Examinador 03

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar estas palavras àqueles que, ao longo da minha jornada universitária, moldaram meu caminho com suas palavras sábias e gentis, bem como seu apoio incansável. Agradeço à professora Carolina Carvalho, por seus ensinamentos, seu direcionamento perspicaz e as oportunidades que ela generosamente me concedeu ao longo da graduação. Obrigada pela compreensão inabalável diante das minhas dificuldades, seu apoio inestimável e sua presença constante, que foram como um guia ao longo da minha jornada acadêmica e científica.

Às minhas queridas amigas Brenda, Veronica e Juliana, devo uma dívida de gratidão que transcende palavras. Brenda, com sua habilidade notável de organização e seu espírito solidário, mostrou-me que a jornada é mais leve quando compartilhada com amigos verdadeiros. Verônica, com sua paciência infinita e ouvidos atentos, foi o porto seguro onde despejei meus devaneios e ideias, encontrando sempre apoio e estímulo. Juliana, minha companheira de jornada, esteve ao meu lado em vários momentos dessa caminhada, incentivando-me com seu sorriso luminoso e sua presença constante.

À minha amada família, cujo amor incondicional sustentou-me desde o primeiro dia, dedico estas palavras com todo meu coração. À minha mãe e meu pai, cujo apoio e orientação foram a âncora que me manteve firme nos momentos de dúvida e desafio, expresso minha eterna gratidão. À minha irmã Nathalia, minha confidente e minha maior defensora, agradeço por acreditar em mim quando eu mesmo duvidava, por estar ao meu lado em cada vitória e em cada derrota.

E aos pacientes que cruzaram meu caminho no Hospital Oeste, devo uma dívida de gratidão que transcende o campo da medicina. Foram vocês, com suas histórias de luta e superação, que inspiraram a criação desta monografia. Foi a partir das suas vozes silenciadas pela desnutrição, sempre constante e nem sempre percebida, que encontrei a motivação para falar sobre este tema tão urgente e negligenciado.

Que estas palavras sejam um testemunho do meu profundo apreço por todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para tornar este trabalho uma realidade. Que seus nomes estejam gravados não apenas nestas páginas, mas também em meu coração, onde sua influência perdurará para sempre.

EPIGRAFE

“Para um grande sonho tornar-se verdadeiro, a primeira condição é ter uma grande capacidade de sonhar; a segunda é a perseverança – a fé no sonho.” Hans Selye, M.D.

RESUMO

A leishmaniose visceral é uma doença grave que, quando não tratada, apresenta elevada letalidade. É comum em regiões onde há predomínio da vulnerabilidade econômica, que, em sua maioria, são locais onde há alta prevalência de desnutrição. Sabe-se que a desnutrição agrava a evolução da doença, dificulta o tratamento e traz piores prognósticos. Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar a literatura produzida, no período entre 2018 e 2023, buscando compreender os mecanismos pelos quais a desnutrição influencia a resposta imune e o estado nutrológico do paciente com leishmaniose visceral. Paralelamente a isso, avaliou-se o impacto do uso de suplementos nutricionais em pacientes com leishmaniose visceral. A partir da análise da literatura selecionada, foi possível avaliar o impacto da desnutrição na resposta imune. Há, neste campo, diversos estudos, com variados modelos de dieta, apontando que a carga parasitária e a visceralização precoce para o baço é maior diante da desnutrição prévia. Além disso, as pesquisas apontam que o baço, timo, medula óssea e duodeno apresentam maiores alterações teciduais e um ambiente menos proliferativo em um cenário de desnutrição prévia a infecção por *Leishmania infantum*. Na análise do perfil nutrológico do paciente desnutrido com leishmaniose visceral, ficou evidente que este é um paciente caracterizado por extrema vulnerabilidade econômica, com acesso dificultado a alimentos ricos nutricionalmente; com presença frequente de comorbidades que pioram seu estado nutricional; além de geralmente apresentarem déficits de micronutrientes como zinco, vitamina A e ferro. Além disso, foi possível evidenciar que há um déficit de estudos avaliando o uso de suplementos nutricionais em pacientes com leishmaniose visceral. Os estudos apontam que a suplementação oral com zinco pode ser benéfica para acelerar a redução esplenomegalia em crianças. No entanto, a suplementação com ferro e ácido fólico não demonstrou melhora em parâmetros hematológicos. Por fim, fica evidente que apesar dos avanços na compreensão do papel da desnutrição na resposta imune e no perfil nutrológico, poucos foram os avanços na compreensão da eficácia do uso de suplementos nutricionais como adjuvante no tratamento da leishmaniose visceral. Faltam estudos com a qualidade metodológica necessária para avaliar o potencial benefício de tais intervenções.

Palavras-chave: desnutrição; estado nutricional; leishmaniose visceral; perfil nutrológico; resposta imune; suplementação; suplementos nutricionais.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Ciclo biológico da leishmaniose visceral	14
Figura 2 Algoritmo para ajudar na decisão de internação ou não de uma criança desnutrida.....	21
Figura 3 Fluxograma do levantamento bibliográfico	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Trabalhos que avaliaram a desnutrição na LV ou o uso de suplementos alimentares em pacientes com LV.	31
Tabela 2 Estudos que avaliaram o impacto da desnutrição na resposta imune	36
Tabela 3 Estudos que avaliaram o impacto do uso de suplementos nutricionais como adjuvantes ao tratamento da leishmaniose visceral	48

ABREVIATURAS E SIGLAS

LV – Leishmaniose visceral

DEP – desnutrição energético proteica

IL- 6 – Interleucina 6

IL- 2 – Interleucina 2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 LEISHMANIOSE VISCERAL.....	12
1.1.1 Etiopatogênese e resposta imune	13
1.1.3 Manifestações clínicas.....	15
1.1.4 Diagnóstico.....	15
1.1.5 Tratamento	16
1.2 DESNUTRIÇÃO	16
1.2.1 Classificação e etiologia da desnutrição.....	17
1.2.2 Manifestações clínicas.....	18
1.2.3 Diagnóstico.....	19
1.2.4 Tratamento	20
2 JUSTIFICATIVA.....	23
3 OBJETIVOS.....	27
3.1 OBJETIVO GERAL	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4 METODOLOGIA.....	28
5 RESULTADO E DISCUSSÃO	29
5.1 O IMPACTO DA DESNUTRIÇÃO NA RESPOSTA IMUNE A LEISHMANIOSE VISCERAL	33
5.2 O PERFIL NUTROLÓGICO DO PACIENTE DESNUTRIDO COM LV	38
5.3 O USO DE SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS NA LV.....	44
5.3.1 Suplementação de ferro	46
5.3.2 Suplementação de zinco	46
6 CONSIDERAÇÕES	49
7 CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

1.1 LEISHMANIOSE VISCERAL

As Leishmanioses compreendem um grupo de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*. Sabe-se que, cerca de 20 espécies estão associadas à etiologia da doença. Conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as Leishmanioses apresentam incidência anual de 700.000 a um milhão de novos casos, dos quais cerca de 50.000 a 90.000 casos corresponderiam a leishmaniose visceral (LV) (BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018; WHO, 2023a). Vale destacar, que a leishmaniose visceral é uma doença subnotificada, tendo apenas 25-45% dos casos notificados a OMS (WHO, 2023a). Dos 200 países e territórios que se reportaram à Organização Mundial da Saúde em 2017, as leishmanioses foram consideradas endêmicas em 97 desses países e territórios (WHO/PAHO, 2019). Em relação a distribuição geográfica da doença, a maior carga de morbidade concentra-se em países subdesenvolvidos como: Brasil, Índia, Etiópia e Sudão (BURZA *et al.*, 2020).

Os países endêmicos possuem em comum: deficiências no sistema de saneamento e higiene, grande parcela da população em vulnerabilidade econômica, alta insegurança alimentar, baixa ingestão de alimentos, pouco acesso a alimentos ricos nutricionalmente e maior dificuldade no acesso aos serviços de saúde. Juntos esses fatores contribuem para maior risco de infecção por doenças negligenciadas e as altas taxas de mortalidade por essas doenças (AHMED *et al.*, 2022; MONTEIRO *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2000; WHO/PAHO, 2019).

A epidemiologia da LV é complexa e influenciada por inúmeros fatores, tais como: ecologia do vetor, o comportamento humano e as condições socioeconômicas (BRASIL, 2014; COSTA, 2011). A transmissão ocorre principalmente nas áreas rurais, periurbanas e urbanas, em locais com condições favoráveis para a reprodução do vetor. Em tais locais, exposição constante dos reservatórios naturais (cães e roedores) aos vetores infectados são fatores de risco importantes na perpetuação da transmissibilidade da doença (BRASIL, 2014; WAMAI *et al.*, 2020). Dado o seu papel no ciclo de biológico, os cães tem sido mundialmente considerados alvos estratégicos para medidas de controle da

doença, sendo a eutanásia dos animais adotada em diversos países e no Brasil (BRASIL, 2014; COSTA, 2011)

A leishmaniose visceral é uma doença sistêmica, grave, de notificação compulsória, que quando não tratada evolui para óbito em mais de 90% dos casos (BRASIL, 2014; COSTA *et al.*, 2023; WHO, 2023a). Depois da malária, a leishmaniose visceral é a doença parasitária com maior taxa de óbitos. É bem reconhecido que fatores como: extremos de idade, gênero, perfil hormonal, estado nutricional e imunossupressão, são determinantes na evolução da doença. Estudos recentes também têm destacado a influência da desnutrição na epidemiologia da LV, com indivíduos desnutridos apresentando maior suscetibilidade à infecção e desenvolvimento de formas graves da doença (BELO *et al.*, 2014; BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018; CONDE *et al.*, 2022; COSTA *et al.*, 2023; COSTA *et al.*, 2010; KUMAR *et al.*, 2023; RIJAL *et al.*, 2011; SOONG; HENARD; MELBY, 2012; WAMAI *et al.*, 2020)

1.1.1 Etiopatogênese e resposta imune

No Brasil, a leishmaniose visceral é uma zoonose resultante da infecção pelo protozoário intracelular obrigatório *Leishmania infantum/chagasi* que tem, como vetor as fêmeas flebotomíneas do gênero *Lutzomyia*. A transmissão ocorre pela ingestão de formas amastigotas do parasito, durante o repasto sanguíneo das fêmeas, ao se alimentarem de hospedeiros contaminados. No intestino médio do flebótomo, as amastigotas irão se diferenciar na forma promastigotas procíclicas que são móveis, com capacidade para se aderir ao epitélio do tubo digestivo e se multiplicar por divisão binária (CHAPPUIS *et al.*, 2007; CUNNINGHAM, 2002).

Durante uma nova alimentação, as formas promastigotas infectantes são inoculadas na pele do hospedeiro, onde são fagocitadas pelo sistema fagocítico mononuclear (BRASIL, 2014; CUNNINGHAM, 2002; WHO/PAHO, 2019). As formas promastigotas diferenciam-se em amastigotas nos fagolisossomas e, dentro das células do sistema fagocítico mononuclear (SFM), se multiplicam por divisão binária até o rompimento da célula hospedeira, possibilitando a infecção subsequente de novas células. Durante um novo repasto sanguíneo, o flebotomíneo ingere os macrófagos infectados, perpetuando, assim, o ciclo biológico (figura 1) (CHAPPUIS *et al.*, 2007; CUNNINGHAM, 2002).

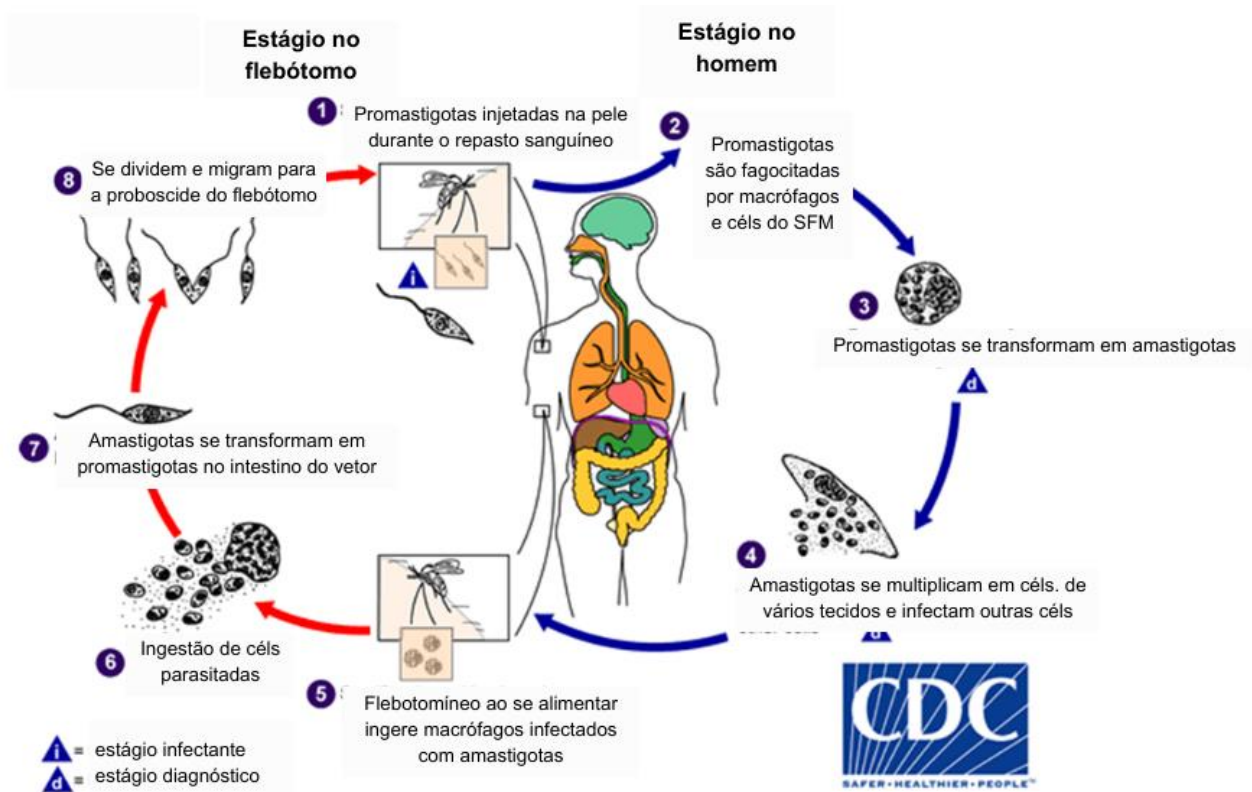


Figura 1 Ciclo biológico da leishmaniose visceral Imagem adaptada de (CDC, 2017). Legenda: céls.: células; SFM: sistema fagocítico mononuclear

Os sinais e sintomas observados na LV devem-se ao estado hiper inflamatório observado na doença. Mediante a superprodução de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1B, TNF-alfa, IL-8) e das citocinas reguladoras (IL-10 e TGF-beta) produzidas em resposta à interação do protozoário com receptores dos macrófagos após infectá-los. Dentre elas, acredita-se que a IL-6 seja aquela com maior impacto, uma vez que ela é a responsável por induzir a produção de proteínas de fase aguda nos hepatócitos e por desencadear a cascata de coagulação, devido a superexpressão de fatores teciduais nas células endoteliais e em monócitos (COSTA *et al.*, 2023).

A partir, desse desbalanço entre citocinas pró-inflamatórias e reguladoras, tem-se uma resposta inflamatória exacerbada, que é responsável por causar dano tecidual ou levar ao desenvolvimento da cronificação da infecção. Portanto, é necessário um fino equilíbrio entre as vias pró-inflamatórias e contrarreguladoras para combater a infecção com mínimos efeitos colaterais (TAGHIPOUR *et al.*, 2021; ZACARIAS *et al.*, 2017).

1.1.3 Manifestações clínicas

A evolução clínica da doença é multifatorial, uma vez que depende: da virulência da espécie do parasito e sua interação com o sistema imune do hospedeiro. Fatores como extremos de idade, gênero, perfil hormonal, estado nutricional, imunidade a infecções anteriores por *Leishmania*, e imunossupressão adquirida, atuam como determinantes na evolução da doença (MALAFAIA, 2009). A LV pode cursar com um período de incubação assintomático que varia entre 2 a 6 meses (BRASIL, 2014). Tem como sintomas mais frequentes: febre, palidez mucocutânea, perda de peso, diarreia e hepatoesplenomegalia. De alterações laboratoriais, pode apresentar: anemia, trombocitopenia, neutropenia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, proteína C reativa (PCR) elevada e aumento na taxa de hemossedimentação (VHS) (COSTA *et al.*, 2023).

Outras manifestações frequentes são anemia, trombocitopenia e neutropenia, que refletem tanto o sequestro esplênico quanto a supressão da função da medula óssea. A supressão da resposta imune, provocada pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias, está associada a infecções intercorrentes, a alterações broncopulmonares e intestinais que, juntamente com as hemorragias decorrentes das alterações da coagulação, respondem as fases avançadas da doença (COSTA *et al.*, 2023; WAMAI *et al.*, 2020). Além disso, não é incomum a ocorrência de icterícia, desnutrição e co-infecção bacteriana ou com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Fatores geralmente associados a maior gravidade e letalidade (ABONGOMERA *et al.*, 2020; COSTA *et al.*, 2023; ZACARIAS *et al.*, 2017).

1.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da LV deve ser suspeitado em pacientes com febre, esplenomegalia e moradores de áreas endêmicas (BRASIL, 2014). Entretanto, mesmo associando aspectos epidemiológicos, o diagnóstico é difícil. Visto que, seu quadro clínico se assemelha ao de outras patologias. Assim, juntamente a avaliação clínica, devem ser utilizados métodos parasitológicos e sorológicos, para definição do diagnóstico (BRASIL, 2017). O Ministério da Saúde recomenda que o diagnóstico da LV seja realizado por métodos parasitológicos, sendo o

esfregação da punção aspirativa esplênica aquele com maior sensibilidade, seguida pelo aspirado de medula óssea e, alternativamente, por técnicas imunológicas: imunofluorescência indireta (RIFI) ou ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) (BRASIL, 2014).

1.1.5 Tratamento

Os antimônias pentavalentes, anfotericina B, miltefosina, paromomicina e pentamidina são as drogas utilizadas no tratamento da LV. Nas diretrizes brasileiras, os medicamentos de compostos antimonias são a primeira escolha no tratamento da leishmaniose. De forma alternativa, anfotericina B e suas formulações lipossomais (anfotericina B – lipossomal e anfotericina B – dispersão coloidal), são utilizadas, mas só devem ser administradas em hospitais de referência. O tratamento padrão consiste em injeções diárias de antimonias por no mínimo 20 dias, esquema que apresenta altos índices de cura. Nos casos de recidiva da doença, um segundo esquema com a mesma dose é realizado por tempo maior (no máximo 40 dias), não havendo resposta o caso é definido como refratário e está indicado a terapia alternativa (BRASIL, 2017).

1.2 DESNUTRIÇÃO

A desnutrição é um termo amplo utilizado para enquadrar um conjunto de síndromes clínicas que resultam do desequilíbrio entre o fornecimento de energia e nutrientes e a demanda corporal por esses componentes, para garantir o adequado funcionamento do organismo (SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). Está associada ao aumento no tempo de cicatrização de feridas, disfunção de órgãos internos, supressão do sistema imune, maior tempo de internação hospitalar e aumento da taxa de mortalidade (JENSEN, 2020). Em nível hospitalar, estima-se que 30-50% dos adultos hospitalizados apresentam algum grau de desnutrição. Vale destacar que, a presença de um suporte nutricional adequado e individualizado, resulta em melhora de desfechos clínicos (JENSEN *et al.*, 2013).

1.2.1 Classificação e etiologia da desnutrição

Para uma abordagem precisa e objetiva na classificação da desnutrição, recorre-se frequentemente às medidas antropométricas, tais como peso corporal, altura e circunferência do braço, além de avaliações do estado de ingestão alimentar do indivíduo, bem como o uso de exames laboratoriais (BHUTTA *et al.*, 2017; BLACK *et al.*, 2008; CUNHA; PARADA; ARAÚJO, 2009; SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). Esses parâmetros fornecem uma base sólida para avaliar a condição nutricional de uma pessoa e são essenciais para orientar intervenções e estratégias de tratamento eficazes.

A partir de sua etiologia, pode-se dividir a desnutrição em três subtipos principais: desnutrição por privação alimentar, desnutrição relacionada a doença crônica e desnutrição relacionada ao insulto agudo (GUIDI; CASTRO, 2017; JENSEN, 2020; JENSEN *et al.*, 2013). A desnutrição por privação alimentar ou inanição é caracterizada pela falta de acesso a alimentos adequados em quantidades suficientes, com ausência do componente inflamatório, resultando em uma ingesta calórica e nutricional insuficiente para atender às demandas do organismo (BENZECRY, 2016; BLACK *et al.*, 2008; JENSEN, 2020). Por outro lado, a desnutrição relacionada a doença crônica surge como resultado das complexas interações entre a condição de saúde subjacente e suas consequências metabólicas e fisiológicas, resultantes da exposição crônica a um processo inflamatório de leve a moderada intensidade, tal como ocorre nas infecções crônicas, neoplasias ou na obesidade sarcopênica (JENSEN, 2020; JENSEN *et al.*, 2013). Por fim, na desnutrição associada ao insulto agudo, tem-se uma rápida perda de peso e deterioração do estado nutricional em resposta a inflamação aguda e grave, como em: cirurgias, no trauma, em queimaduras extensas e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SEPSE) (GUIDI; CASTRO, 2017; JENSEN, 2020; JENSEN *et al.*, 2013; SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013).

Mediante a utilização de medidas antropométricas e avaliação da ingesta alimentar, é possível classificar a desnutrição de acordo com o estado nutricional do indivíduo (SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). Nesse contexto, pode-se categorizar o quadro como aguda ou crônica (GUIDI; CASTRO, 2017). A desnutrição aguda é caracterizada pela rápida deterioração do estado nutricional em um curto período, geralmente associada a eventos agudos – como doenças graves ou redução abrupta da ingesta alimentar – resultando em perda de peso

significativa e comprometimento da saúde em um curto intervalo de tempo (GUIDI; CASTRO, 2017). Como subdivisão da desnutrição aguda há as categorias moderada e severa, essa distinção baseia-se na gravidade da perda de peso e no comprometimento do estado nutricional do indivíduo (GUIDI; CASTRO, 2017). Por outro lado, a desnutrição crônica refere-se à deficiência prolongada de nutrientes, resultando em um estado de desnutrição de longa duração (GUIDI; CASTRO, 2017). Esta condição muitas vezes está relacionada a fatores estruturais e socioeconômicos, como acesso inadequado a alimentos, pobreza, condições de vida precárias e falta de orientação nutricional (BLACK *et al.*, 2008).

Outra possível abordagem considera a classificação de acordo com os macronutrientes afetados, essa classificação foca em macronutrientes específicos cuja deficiência está associada à desnutrição. A partir dessa abordagem, tem-se: desnutrição proteico-calórica – caracterizada pela deficiência de proteínas e calorias na dieta, resultando em perda de massa muscular, edema, retardo no crescimento e comprometimento do sistema imunológico (BENZECRY, 2016; CUNHA; PARADA; ARAÚJO, 2009; GROVER; EE, 2009; SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013); a desnutrição energético-calórica – caracterizada pela ingestão insuficiente de calorias, levando a uma deficiência de energia que afeta negativamente o funcionamento metabólico e a capacidade física; e a desnutrição por déficits de micronutrientes – caracterizada pela deficiência de vitaminas e minerais essenciais, como ferro, vitamina A, vitamina D e zinco, que são cruciais para várias funções fisiológicas, incluindo o sistema imunológico, o desenvolvimento cognitivo e a saúde óssea (BENZECRY, 2016; CUNHA; PARADA; ARAÚJO, 2009; GROVER; EE, 2009; SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013).

1.2.2 Manifestações clínicas

Os pacientes desnutridos podem apresentar sintomas envolvendo qualquer órgão ou sistema (JENSEN, 2020). Inicialmente podem se manifestar com perda da adiposidade corporal e redução da gordura subcutânea, baixa massa muscular, irritabilidade, perda de peso e edema (GROVER; EE, 2009; SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). À medida que o quadro vai progredindo, mais órgãos vão sendo impactados, o que leva ao aparecimento de alterações específicas de cada sistema (redução do débito cardíaco, imunossupressão,

distúrbios hidroeletrólíticos, alterações neurológicas, alterações em fâneros e mucosas, dentre outros) (GROVER; EE, 2009; JENSEN, 2020).

O aumento da demanda metabólica (estresse), gerado pela doença, provoca aumento da demanda energética e proteica (SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). Paralelamente, as citocinas inflamatórias, resultantes da doença de base, causam redução do apetite, levando a redução da ingesta alimentar (COSTA *et al.*, 2023; GROVER; EE, 2009). A intensa proteólise e gliconeogênese provocadas em resposta as citocinas inflamatórias pode gerar uma degradação proteica da ordem de 60 a 90g/dia em quadros infecciosos e cerca de 100 a 130g/dia em vigência de sepse grave (SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). Vale notar que a presença de inflamação interfere na resposta as intervenções nutricionais (WHITE *et al.*, 2012).

1.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da desnutrição pode ser estabelecido mediante a presença duas ou mais das seguintes características: ingesta calórica insuficiente, perda de peso, perda de massa muscular, perda de gordura subcutânea, edema localizado ou generalizado (o que pode acabar mascarando a perda de peso) e redução da capacidade funcional (mensurada pela força de pressão palmar, utilizado hand-grip) (GROVER; EE, 2009; JENSEN *et al.*, 2013; JENSEN; HSIAO; WHEELER, 2012). A partir do quão severa são as alterações observadas nessas categorias, é possível classificar a desnutrição em severa ou moderada (WHITE *et al.*, 2012).

A utilização do índice de massa corporal e perda de peso em relação ao tempo são duas ferramentas úteis como triagem inicial na prática clínica (JENSEN, 2020; JENSEN *et al.*, 2013; SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). Pacientes com IMC < 18,5 kg/m², apresentam algum grau de desnutrição, sendo que IMC < 15 kg/m² está associado a maior mortalidade (JENSEN, 2020; CUNHA; PARADA; ARAÚJO, 2009). Deve-se suspeitar de pacientes com perda ponderal >10% do peso habitual em 6 meses, dado seu valor prognostico de evolução clínica (JENSEN, 2020). Além disso, perda de peso >30%, no mesmo período, pode indicar risco de morte (JENSEN, 2020; SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). Diante desse paciente uma anamnese completa, buscando fatores associados ao risco de desnutrição (tais como: ingestão inadequada, alteração da absorção, aumento das perdas ou aumento na necessidade de nutrientes) é essencial (JENSEN, 2020; SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013).

Os exames laboratoriais classicamente utilizados podem revelar uma redução da albumina sérica (<2,8g/dL), da transferrina (<150mg/dL), menor capacidade da ligação do ferro (<200 mcg/dL), linfopenia (<1.500 linfócitos/mcL em adultos) (SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). Vale ressaltar que, na presença de quadro inflamatório, esses valores podem estar reduzidos por conta da resposta inflamatória (JENSEN, 2020; SUEN; MACHADO; RIBAS FILHO, 2013). Nesse sentido, a dosagem da proteína C reativa (PCR), a presença de leucocitose e hiperglicemia podem ajudar a determinar se há um quadro inflamatório em atividade (JENSEN, 2020).

1.2.4 Tratamento

Os protocolos estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) têm sido amplamente adotados como referência para o manejo da desnutrição severa. A decisão de iniciar o tratamento em ambiente hospitalar ou comunitário é multifatorial e deve levar em consideração a condição clínica do paciente, bem como a disponibilidade de recursos locais (BHUTTA *et al.*, 2017; GROVER; EE, 2009; WHO, 2023b). Na figura 2, tem-se um modelo para ajudar na decisão de quais crianças podem precisar de internação hospitalar (GROVER; EE, 2009). As infecções e a sepse emergem como as principais causas de morbimortalidade nesse contexto, refletindo a vulnerabilidade imunológica associada à desnutrição severa. Ademais, outros fatores contribuem para o agravamento do quadro, tais como desidratação, desequilíbrio hidroeletrolítico e insuficiência cardíaca, ressaltando a complexidade e a inter-relação de comorbidades nesses casos (BHUTTA *et al.*, 2017; GROVER; EE, 2009; JENSEN, G. L., 2020; WHO, 2023b). Vale destacar que, durante o tratamento, pode ocorrer a síndrome de realimentação, condição grave e de alta letalidade, que está associada a rápida ingestão calórica e de carboidratos (FRIEDLI *et al.*, 2017; GROVER; EE, 2009).

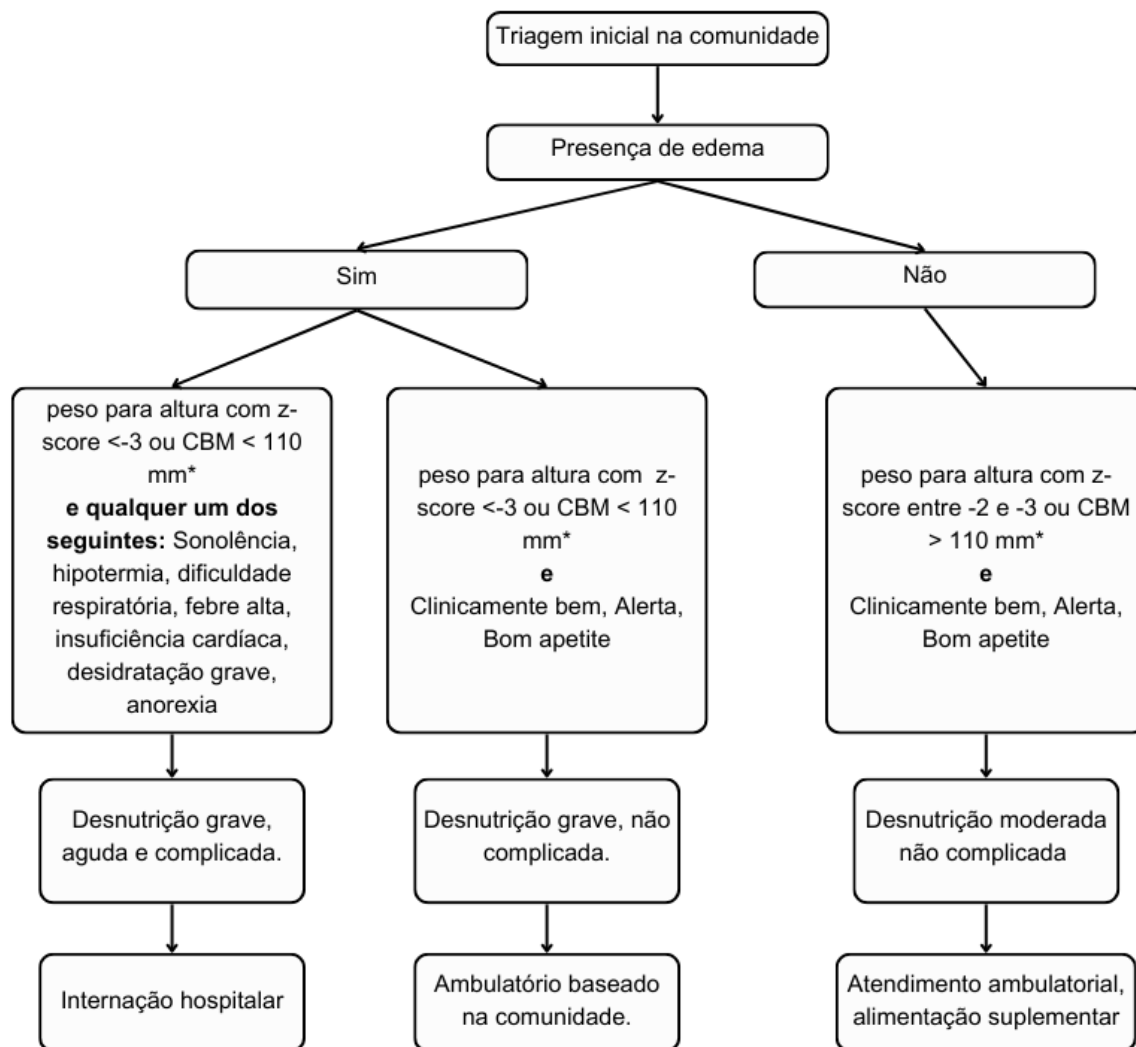


Figura 2 Algoritmo para ajudar na decisão de internação ou não de uma criança desnutrida. Abreviações: CBM, circunferência braquial média. O escore Z de peso para altura baseia-se nos critérios da OMS. *Para crianças entre 6 e 59 meses ou comprimento/altura de 65 a 110 cm como um substituto para a idade. Adaptado de GROVER; EE, 2009.

Diante do desafio na condução clínica desses pacientes, a OMS propõe um manejo estruturado em três fases distintas, visando à resolução eficaz do quadro de desnutrição severa. A primeira fase concentra-se na ressuscitação e estabilização do paciente, priorizando a correção de distúrbios hidroeletrólíticos e o suporte hemodinâmico adequado. Na segunda fase, inicia-se a reabilitação nutricional, mediante a introdução gradual de nutrientes e do monitoramento rigoroso do estado nutricional. Nessa etapa, busca-se o restabelecimento do balanço energético e correção das deficiências nutricionais, de modo a promover a recuperação física e funcional do indivíduo. Na terceira fase, o foco direciona-se

ao acompanhamento a longo prazo, visando a prevenção e a recorrência da desnutrição. Para isso, são utilizadas estratégias de suporte nutricional contínuo e ações de educação em saúde para pacientes e cuidadores (BHUTTA *et al.*, 2017; GROVER; EE, 2009; WHO, 2023b).

Nesse cenário, a utilização de comidas terapêuticas, tanto no contexto hospitalar quanto ambulatorial, representa uma ferramenta essencial no manejo da desnutrição. Essas formulações, que incluem produtos como as comidas terapêuticas prontas para uso (Ready-to-Use Therapeutic Foods - RUTFs) e os leites F-75 e F-100, foram desenvolvidas com o objetivo específico de promover a estabilização e reabilitação nutricional e metabólica em pacientes desnutridos. Utilizadas no decorrer do tratamento, as comidas terapêuticas são cuidadosamente elaboradas para atender às necessidades calóricas, proteicas, eletrolíticas e de micronutrientes em quantidades suficientes e adequadas a cada fase do processo de recuperação. Além disso, as formulações levam em consideração a necessidade de limitar a exposição aos nutrientes que podem ser prejudiciais durante esta fase crítica do tratamento, como é o caso do sódio e do ferro (BHUTTA *et al.*, 2017; WHO, 2023b).

De especial valor para o manejo ambulatorial, as Ready-to-Use Therapeutic Foods (RUTFs) são formulações desidratadas (com composição similar ao leite F-100), que permitem a administração domiciliar sem a necessidade de preparo ou cozimento, minimizando significativamente o risco de contaminação. Sua formulação consiste predominantemente em: pasta de amendoim, leite em pó, açúcar, óleo e micronutrientes. Dada a sua praticidade, as comidas terapêuticas desempenham um papel fundamental no tratamento. Pois, ao ajudarem a garantir a ingestão adequada de nutrientes essenciais, contribuem com a recuperação nutricional e metabólica dos pacientes desnutridos (BHUTTA *et al.*, 2017).

Em suma, o manejo adequado da desnutrição requer o reconhecimento e a adequada estratificação da gravidade desses pacientes, que associados a uma abordagem integrada e multidisciplinar focada, não apenas na correção do estado nutricional, mas também no tratamento de complicações associadas a prevenção de recorrências. A adesão aos protocolos estabelecidos pela OMS, aliada a uma avaliação clínica criteriosa e à disponibilidade de recursos adequados, é essencial para otimizar os resultados clínicos e reduzir a morbimortalidade destes pacientes (BHUTTA *et al.*, 2017; WHO, 2021, 2023b).

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, a leishmaniose visceral é considerada uma zoonose cuja gravidade depende da virulência do parasito e das especificidades da resposta do sistema imunológico do hospedeiro (BRASIL, 2014; CUNNINGHAM, 2002). Além disso, aspectos socioambientais, comuns no território nacional, como a pobreza, acesso limitado aos cuidados de saúde e desnutrição estão associados a piores desfechos para o paciente (SILVA *et al.*, 2014; ZACARIAS *et al.*, 2017).

Um sistema imunológico eficaz requer níveis ótimos de proteínas, quantidades adequadas de calorias e doses mínimas de micronutrientes (GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020). Uma vez que, a deficiência de qualquer um deles irá afetar o indivíduo ao aumentar a predisposição a infecções (GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020). Além disso, diversos outros danos são gerados pelas deficiências, tais como: redução na capacidade de cicatrização, baixa resistência a infecções, alteração da microbiota intestinal, maior predisposição a processos inflamatórios, redução da maturação de células T a resposta aos desafios patogênicos, anticorpos com atividade comprometida e exacerbação das vias produtoras de citocinas inflamatórias e relacionadas ao estresse oxidativo (COSTA *et al.*, 2023; GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020; MALAFAIA, 2009). Nesse cenário, a detecção precoce é crucial para o adequado manejo e maior chance de cura (COSTA *et al.*, 2023).

Atualmente a desnutrição tem sido considerada como fator de risco para diversas doenças tropicais negligenciadas, no entanto ainda não está claro seu papel na LV humana, visto que há resultados ambíguos sobre se ela estaria predispondo os pacientes a infecção pelo *Leishmania sp.* ou se estaria envolvida no desenvolvimento da doença (COSTA *et al.*, 2023; MALAFAIA, 2009). A desnutrição está associada a maiores chances do paciente adquirir infecções bacterianas e essa combinação de fatores é a mais associada a alta mortalidade na LV (COSTA *et al.*, 2023). Além disso, há associação de que, quanto melhor o estado nutricional do paciente, menor será a carga parasitária ao longo da evolução da doença. Sendo que, quanto maior carga parasitária, maior a chance de piores desfechos e maior risco de óbito (SILVA *et al.*, 2014; ZACARIAS *et al.*, 2017). Diante disso, identificar precocemente pacientes em risco nutricional, bem como instituir uma terapia nutrológica personalizada o mais precocemente possível, podem ser estratégias benéficas para prevenir piores prognósticos.

Sabe-se que, o desenvolvimento da leishmaniose visceral está associado a um estresse fisiológico considerável no organismo do hospedeiro. Durante a infecção pelo *Leishmania sp.*, há um aumento das necessidades energéticas e proteicas do hospedeiro, gerando um intenso gasto metabólico. Esse aumento na demanda energética é atribuído a uma série de fatores, como: a ativação e a proliferação das células do sistema imunológico e a produção de mediadores inflamatórios. A síntese de proteínas é um processo fundamental nesse contexto, pois é essencial para a manutenção das funções celulares e para a resposta imune eficaz contra a infecção. Nesse sentido, o estado nutricional exerce um papel fundamental na capacidade do organismo de montar uma resposta imune eficaz contra a infecção pelo *Leishmania sp.* (COSTA *et al.*, 2023; MALAFAIA, 2009)

Nesse cenário, a desnutrição frequentemente observada em pacientes com LV, pode agravar ainda mais esse estado de estresse fisiológico, comprometendo assim a capacidade do organismo de montar uma resposta imune efetiva contra o parasita (KUMAR *et al.*, 2023). Um organismo desnutrido apresenta uma série de deficiências imunológicas que o tornam mais suscetível à infecção e comprometem sua capacidade de combater o parasita. Há evidências de que indivíduos desnutridos apresentam menor capacidade de cicatrização das lesões teciduais (MALAFAIA, 2009). Além disso, a desnutrição tem sido associada a uma menor produção de citocinas pró-inflamatórias, como o interferon-gama (INF- γ), que desempenha um papel crucial na ativação de macrófagos e na resposta imune celular contra o *Leishmania sp.* (KUMAR *et al.*, 2014; MALAFAIA, 2009; SOONG; HENARD; MELBY, 2012). Diante desse cenário, observa-se que a desnutrição leva ao comprometimento tanto da resposta imune celular quanto humoral, resultando em uma menor capacidade do organismo de eliminar o parasita e controlar a infecção (KUMAR *et al.*, 2023; MALAFAIA, 2009).

Em estudos com camundongos desnutridos, observou-se que a desnutrição está correlacionada com falha na função de barreira dos linfonodos, sendo a produção excessiva de prostaglandina E2 (PGE2), redução nos níveis de interleucina 10 (IL-10) e óxido nítrico (NO), alterações observadas, que poderiam estar relacionados a essa disfunção (ANSTEAD *et al.*, 2001). Além disso, há evidências de que, nesses animais, a desnutrição aumenta o risco de visceralização após a infecção cutânea pelo *Leishmania sp.* Ademais, observou-

se que os macrófagos dos camundongos desnutridos apresentavam redução na produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e da IL-10. Sendo essas alterações associadas a um aumento no risco de visceralização após a infecção cutânea pelo *Leishmania* sp. Em conjunto, esses achados apontam para um comprometimento na resposta imune inata, que impacta na capacidade do hospedeiro em controlar a replicação parasitária e limitar a disseminação da infecção para outros tecidos e órgãos (ANSTEAD *et al.*, 2001; MALAFAIA, 2009; SOONG; HENARD; MELBY, 2012).

Além do seu impacto na resposta imune inata, a desnutrição tem sido associada a alterações na resposta imune adaptativa. Em crianças desnutridas, os pesquisadores observaram uma redução significativa no número e na função dos linfócitos T, células cruciais na resposta imune específica a patógenos (MALAFAIA, 2009; SAVINO *et al.*, 2022). Além disso, a estrutura e função do timo, órgão responsável pelo desenvolvimento e maturação dos linfócitos T, podem estar comprometidas em indivíduos desnutridos, resultando em uma redução na resposta imune mediada por células (CUERVO-ESCOBAR *et al.*, 2014; LOSADA-BARRAGÁN *et al.*, 2017; MALAFAIA, 2009). Estas alterações na resposta imune adaptativa podem contribuir para uma maior suscetibilidade a infecções parasitárias, como a leishmaniose visceral (MALAFAIA, 2009).

Em estudos utilizando modelos animais de desnutrição energético-proteica (DEP), observou-se um aumento na carga parasitária em tecidos-alvo da leishmaniose visceral, como o fígado e o baço (CUERVO-ESCOBAR *et al.*, 2014; MALAFAIA, 2009). Além disso, em testes com vacinas contra *Leishmania* sp., percebeu-se menor eficácia em animais desnutridos, com menor redução na carga parasitária em comparação com animais bem nutridos. Estas descobertas ressaltam a importância do estado nutricional na eficácia das intervenções terapêuticas e preventivas contra a leishmaniose visceral (MALAFAIA, 2009).

A desnutrição também impacta no tratamento da LV, visto que, em sua vigência, a via de administração de alguns dos medicamentos deve ser alterada de intramuscular para endovenosa, tal como acontece com os antimônios. Além disso, é comum que essas medicações tenham como efeitos colaterais – náuseas, vômitos, diarreia e anorexia – sintomas que podem agravar a desnutrição (ALVAR; CROFT, S.; OLLIARO, 2006; BRASIL, 2014; COSTA *et al.*, 2023; PRADHAN *et al.*, 2022). Não podemos deixar de citar que, ao avaliar marcadores sorológicos associados à cura clínica com o uso do antimonial

esbugluconato de sódio, Gadisa *et al.* encontrou que, quanto maior o grau de desnutrição do indivíduo, menores eram as taxas nos marcadores avaliados (GADISA *et al.*, 2017).

Em suma, o estado nutricional desempenha um papel fundamental na capacidade do organismo de montar uma resposta imune eficaz contra o *Leishmania sp.* Indivíduos desnutridos apresentam uma resposta imune comprometida, o que os torna mais suscetíveis à infecção e mais propensos a desenvolver formas graves da doença. Portanto, a compreensão dos mecanismos pelos quais a desnutrição influencia a resposta imune pode fornecer insights importantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas mais eficazes. Além disso, a avaliação e o manejo adequados do estado nutricional dos pacientes são de grande importância no tratamento e na prevenção da leishmaniose visceral. Diante disso, esta revisão narrativa visou avaliar a literatura produzida entre 2018 e 2023 sobre o tema, de modo avaliar como a desnutrição impacta a resposta imune na leishmaniose visceral, avaliar o perfil nutrológico do paciente desnutrido com leishmaniose visceral e qual o impacto do uso de suplementos nutricionais nesses pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever as alterações provocadas pela desnutrição na leishmaniose visceral sobre a resposta imune e o perfil nutrológico do paciente, contextualizando com os estudos e dados dos últimos anos sobre a suplementação nutricional nesse contexto.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os avanços na compreensão da relação entre desnutrição e a resposta imune na leishmaniose visceral;
- Descrever o perfil nutrológico dos pacientes desnutridos com LV;
- Descrever as estratégias de suplementação utilizadas como adjuvantes no tratamento de pacientes com LV;

4 METODOLOGIA

Esta revisão narrativa foi realizada por meio da busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicas do National Center of Biotechnology Information US (PubMed), na língua inglesa. Foram elencados os artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, que contivessem as seguintes palavras-chave: ("visceral leishmaniasis" OR calazar) AND (malnutrition OR undernutrition OR malnourished OR "protein-energy malnutrition") AND (supplement OR supplements OR supplementation OR Nutritional Supplementation OR dietary supplements) no título ou resumo do artigo.

O uso destas palavras-chave resultou em 45 artigos nas bases de dados utilizadas. Utilizando o gerenciador de referências Mendeley desktop (Versão 1.19.8) realizou-se a exclusão de duplicatas, resultando em 42 artigos. A partir da leitura de seus resumos, foram selecionados 19 artigos que estavam dentro do escopo do trabalho.

A exclusão foi feita de forma manual e os critérios de exclusão principais foram: Artigos abordando outras formas clínicas da leishmaniose e artigos que não abordavam o binômio desnutrição e leishmaniose visceral. Foram incluídos estudos in vivo, revisão de literatura, revisão sistemática, meta-análise e ensaios clínicos. Dados não publicados, fragmentários ou apenas parcialmente disponíveis, bem como literatura em outros idiomas foram excluídos.

O elenco dos 19 artigos selecionados foi lido em sua versão completa, de modo a fornecerem substrato para responderem as seguintes questões: "Como a desnutrição impacta na resposta imune a leishmaniose visceral?", "Qual o perfil nutrológico do paciente desnutrido com LV?", "Como o uso de suplementos nutricionais impactam nos desfechos clínicos dos pacientes?"

5 RESULTADO E DISCUSSÃO

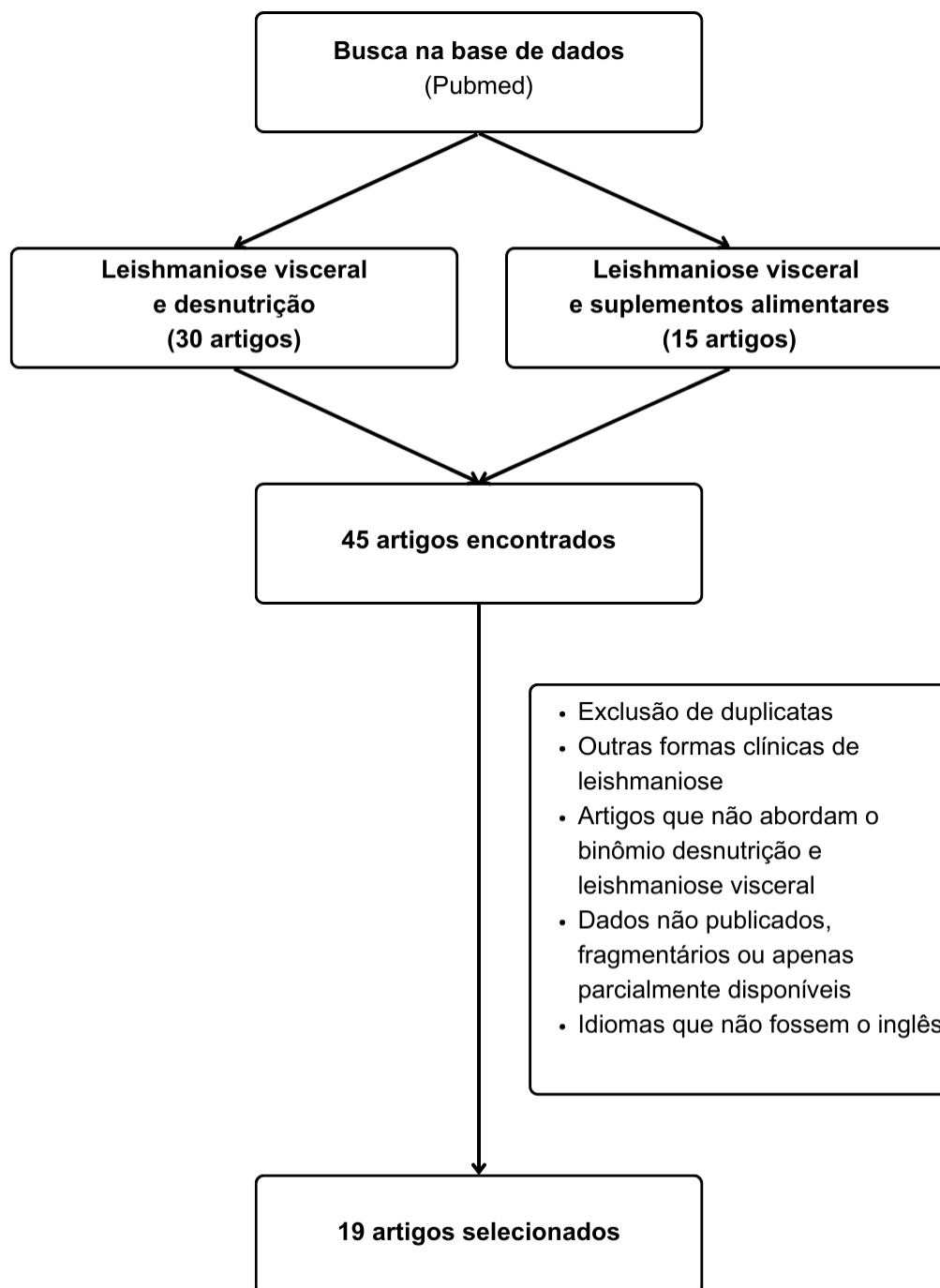


Figura 3 Fluxograma do levantamento bibliográfico

Entre 2018 e 2023, de acordo os trabalhos selecionados, observou-se como a desnutrição acumulou evidências sobre sua relação com a susceptibilidade ao desenvolvimento da leishmaniose visceral. Assim como, na sua associação a piores prognósticos, com maior risco de morte pela doença.

O desenvolvimento deste trabalho resultou da análise de 19 artigos, que responderam à questão norteadora e estavam de acordo com a data de publicação que foi estabelecida. Na tabela 1, estão apresentados os artigos selecionados na presente pesquisa.

Tabela 1 Trabalhos que avaliaram a desnutrição na LV ou o uso de suplementos alimentares em pacientes com LV.

Referência	Tipo de estudo	Objetivo do estudo
SAVINO <i>et al.</i> , 2022	Revisão Narrativa	Abordar as várias interações celulares e moleculares intratímicas observadas na desnutrição isolada ou em combinação com infecções agudas.
WILAIRATANA <i>et al.</i> , 2021	Revisão sistemática	Explorar a prevalência agrupada e as características da coinfeção malária/LV
TAGHIPOUR <i>et al.</i> , 2021	Revisão sistemática	Resumir dados sobre a alteração dos elementos traços na leishmaniose humana e animal, bem como o papel desses elementos como adjuvante para o tratamento da leishmaniose.
ABONGOMERA <i>et al.</i> , 2020	Revisão sistemática e meta-análise	Compreender quais fatores têm valor prognóstico para mortalidade entre pacientes com LV na África Oriental.
CUSTODIO <i>et al.</i> , 2018	Meta-análise	Avaliar os efeitos de suplementos nutricionais orais em pessoas em tratamento com terapia medicamentosa anti-leishmania para LV.
MONTEIRO <i>et al.</i> , 2021	Cross-seccional/transversal com 139 pacientes com calazar	Avaliar o estado nutricional com calazar e correlacionar esses achados com as manifestações clínicas e laboratoriais da doença, e os níveis de zinco e retinol
SILVA <i>et al.</i> , 2020	Caso-controle, 360 pacientes, 180 óbitos por LV	Identificar os fatores prognósticos associados à morte por leishmaniose visceral (LV) considerando a evolução clínica dos pacientes
CARBONE <i>et al.</i> , 2018	Caso controle, 52 crianças com LV e 15 crianças saudáveis, idade entre 9 e 144 meses.	Avaliar o papel da suplementação de zinco, combinada com a terapia antileishmania convencional, na regressão de hepatomegalia e esplenomegalia e recuperação de parâmetros hematológicos em crianças com LV.
TEKALIGN <i>et al.</i> , 2020	Coorte retrospectivo entre todos os casos de calazar admitidos com diagnóstico de calazar	Relatar 1) o número de casos de calazar registrados ao longo do tempo (2013-2018) e 2) o perfil clínico, tipo de tratamento utilizado e resposta ao tratamento dos pacientes de três unidades de saúde na região de Oromia.

Tabela 1 Continuação

MULAW <i>et al.</i> , 2018	Coorte retrospectiva, 602 pacientes adultos (>18 anos) com LV.	Avaliar a mudança na hemoglobina (Hb) e seus fatores determinantes entre os pacientes de LV com e sem suplementação de ácido fólico e ferro no noroeste da Etiópia.
ALEMU <i>et al.</i> , 2023	Estudo transversal hospitalar	Investigar os fatores de risco determinantes da leishmaniose visceral em pacientes co-infectados com HIV durante o período de tratamento admitidos no Hospital Metema, utilizando análise de sobrevivência
FELEKE, 2019	Estudo transversal comparativo	Estimar a prevalência e identificar os determinantes do estado nutricional em pacientes com leishmaniose e seus membros familiares.
NAYLOR-LEYLAND <i>et al.</i> , 2022	Observacional retrospectivo	Avaliar possíveis causas que justifiquem o aumento no número de casos recidivantes de LV
ALEMAYEHU <i>et al.</i> , 2018	Longitudinal	Avaliar a mudança que o cuidado de saúde traz na QoL de pacientes com HIV com e sem VL e seus preditores em 6 meses.
OSORIO <i>et al.</i> , 2023	Caso controle; Camundongos BALB/c fêmeas	Investigar o mecanismo de disseminação precoce do <i>L. donovani</i> após infecção da pele
OSORIO <i>et al.</i> , 2022	Caso controle, BALB/c fêmeas	Investigar o efeito da desnutrição e do desafio inflamatório na composição da medula óssea e na saúde óssea. Avaliar o efeito da substituição de lipídios ricos em ácidos graxos ômega-6 (óleo de milho) por lipídios ricos em ácidos graxos ômega-3 (óleo de peixe) na dieta deficiente em nutrientes.
GAITÁN-ALBARRACÍN <i>et al.</i> , 2021	Caso controle, camundongos BALB/c	Analisar os eventos imunopatológicos resultantes da desnutrição proteica nos intestinos de camundongos BALB/c infectados com <i>L. infantum</i> .
LOSADA-BARRAGÁN <i>et al.</i> , 2019a	Caso controle, Camundongos BALB/c	Analisar a microarquitetura do timo e medir a abundância de proteínas em seu espaço intersticial
LOSADA-BARRAGÁN <i>et al.</i> , 2019b	Caso controle, Camundongos BALB/c machos	Avaliar se o microambiente esplênico é precocemente comprometido em animais infectados que sofreram de desnutrição prévia

5.1 O IMPACTO DA DESNUTRIÇÃO NA RESPOSTA IMUNE A LEISHMANIOSE VISCERAL

Ao investigar o mecanismo de disseminação precoce do *L. donovani* após infecção da pele, observou-se que o eixo receptor CCR7 e a prostaglandina E2 (CCR7/PGE2) é o responsável pelo maior tráfego de monócitos infectados da pele para o baço de camundongos desnutridos (OSORIO *et al.*, 2023). Nesse experimento, os pesquisadores utilizaram camundongos BALB/c fêmeas, em que o grupo desnutrido foi submetido a uma dieta deficiente em poli micronutrientes (ferro e zinco), contendo 90% em peso dos alimentos do grupo controle (tabela 2). Ao dosarem os níveis na pele, 72h após a infecção local, os pesquisadores observaram que a PGE2 amplificou a carga parasitária no local da infecção cutânea e induziu maior expressão do receptor CCR7 nos monócitos inflamatórios infectados. Mediante a utilização de um marcador celular, foi possível observar que a disseminação precoce do parasita era mediada por monócitos relacionados ao receptor CCR7 em camundongos desnutridos de forma positivamente significativa ($p=0,0008$) (OSORIO *et al.*, 2023). Em conjunto, esses achados representam avanços importantes na compreensão dos mecanismos subjacentes à disseminação precoce de *L. donovani* após infecção cutânea, especialmente em camundongos desnutridos. Fica evidente a importância do eixo CCR7/PGE2 na no tráfego de monócitos infectados da pele para o baço. Essa descoberta não apenas contribui para a compreensão mais aprofundada da patogênese da leishmaniose visceral em condições de desnutrição, mas também sugere potenciais alvos terapêuticos para intervenção clínica.

Em uma série de estudos, utilizando camundongos BALB/c submetidos a dieta isocalórica e hipoproteica (tabela 2), LOSADA-BARRAGÁN *et al.*, 2019a, 2019b observou que a desnutrição é capaz de comprometer o microambiente tímico e esplênico, gerando uma resposta imune disfuncional a infecção do parasita. Durante os experimentos, os pesquisadores, ao avaliarem a abundância de proteínas do fluido intersticial tímico e esplênico, observaram que camundongos denutridos apresentavam um microambiente proliferativo comprometido, com redução significativa do marcador Ki67 (proteína relacionada a proliferação dos esplenócitos), aumento do plasminogênio (molécula importante no remodelamento tecidual), além de apresentarem redução significativa da relação córtex/medula no timo (LOSADA-BARRAGÁN *et al.*, 2019a; LOSADA-

BARRAGÁN *et al.*, 2019b). De encontro a esses achados, utilizando um modelo animal semelhante para avaliar alterações estruturais e imunológicas nas mucosas intestinais, GAITÁN-ALBARRACÍN *et al.*, 2021 demonstrou que os animais infectados previamente desnutridos apresentavam alterações (infiltrados linfocíticos inflamatórios, infiltrados de neutrófilos, macrófagos ou plasmócitos, hiperplasia linfoide, atrofia de vilosidades e úlceras) em maior frequência e gravidade (GAITÁN-ALBARRACÍN *et al.*, 2021). Tais descobertas ampliam compreensão dos efeitos da desnutrição na resposta imune e na estrutura dos tecidos linfoides durante o curso clínico da LV. Reforçando a importância de considerar o estado nutricional, bem como um fornecimento adequada do de proteínas, como fatores de grande impacto na patogênese dessa doença.

Além das alterações estruturais, a desnutrição é capaz de comprometer a capacidade migratória, proliferativa e de maturação dos linfócitos T no timo e no baço de camundongos com desnutrição proteica. Ao avaliarem as subpopulações de células T no timo e baço de camundongos desnutridos, os pesquisadores observaram redução da capacidade migratória, devido à redução de diversas quimiocinas (CCL5, CXCL12, CXCL19, CXCL10) essenciais a esse processo (LOSADA-BARRAGÁN *et al.*, 2019a; LOSADA-BARRAGÁN *et al.*, 2019b). Além disso, diversos estudos tem demonstrado que na desnutrição proteica há um desequilíbrio hormonal caracterizado pelo aumento sérico de glicocorticoides, associado a níveis reduzidos de leptina e fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1) (GAITÁN-ALBARRACÍN *et al.*, 2021; LOSADA-BARRAGÁN *et al.*, 2019a; SAVINO *et al.*, 2022), esse desbalanço colabora para a atrofia tímica observada (LOSADA-BARRAGÁN *et al.*, 2019; SAVINO *et al.*, 2022). Vale destacar que, na leishmaniose visceral, a atrofia desse órgão já acontece naturalmente como resultado da infecção. No entanto, diante da desnutrição prévia a infecção, essa atrofia ocorre de forma mais drástica com intenso comprometimento da área cortical, podendo alterar processos chaves como: a seleção beta, a proliferação, a seleção positiva e a migração adequada das células T (LOSADA-BARRAGÁN *et al.*, 2019). Em conjunto, esses estudos revelam que a desnutrição proteica impacta não apenas as alterações estruturais nos órgãos linfoides, mas também compromete a capacidade migratória, proliferativa e de maturação dos linfócitos T no timo e no baço. Esse efeito é atribuído à redução de diversas quimiocinas essenciais para o recrutamento celular, bem como ao desequilíbrio hormonal caracterizado pelo aumento de glicocorticoides e pela diminuição de leptina e

IGF-1. Fica evidente que, a desnutrição prévia à infecção exacerba o comprometimento funcional e estrutural que ocorrem naturalmente durante na LV.

Ao investigar o impacto da desnutrição e do desafio inflamatório agudo com lipopolissacarídeo (LPS) ou infecção por *L. donovani* na medula e na saúde óssea, percebeu-se que o efeito negativo do desafio inflamatório na medula óssea é amplificado no hospedeiro desnutrido (OSORIO *et al.*, 2022). Além disso, no grupo desafiado com *L. donovani*, observou-se um aumento da adiposidade na medula óssea em resposta a infecção, independentemente do estado nutricional dos animais (OSORIO *et al.*, 2022). Em conjunto, esses resultados demonstram a complexa interação existente entre desnutrição, inflamação e saúde óssea, em contextos de infecção e desnutrição.

Além desses achados, observou-se que utilização de óleo de peixe (rico em ômega-3) pode modular a resposta inflamatória na medula óssea do hospedeiro desnutrido exposto a um desafio inflamatório infeccioso (OSORIO *et al.*, 2022). Nesse estudo, o grupo que recebeu óleo de peixe na dieta apresentou: redução na expressão de citocinas inflamatórias e do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B Ligante (Rankl); além de redução na diferenciação e ativação de osteoclastos na medula óssea desses animais (OSORIO *et al.*, 2022). Vale notar que, os suplementos nutricionais (tradicionalmente utilizados no tratamento da desnutrição infantil) apresentam em sua composição uma maior proporção de lipídeos. No entanto, os óleos frequentemente utilizados em sua composição são ricos em ômega-6 (associado a atividade pró inflamatória) (OSORIO *et al.*, 2022). Nesse contexto, a substituição desses compostos por óleos ricos em ômega-3 deveria ser considerada e estudos avaliando a custo efetividade dessa medida; bem como, ensaios clínicos avaliando o real benefício dessa substituição são necessários.

Tabela 2 Estudos que avaliaram o impacto da desnutrição na resposta imune

Referência	Tipo de estudo e população	Modelo de dieta	Objetivo do estudo	Principais resultados
OSORIO et al., 2023	Caso controle; Camundongos BALB/c fêmeas	Grupo controle: dieta isocalórica, 16,9% PTN, 30 ppm Zn e 30 ppm Fe; Grupo desnutrido: dieta com 90% (em peso) dos alimentos consumidos pelo controle, 3% PTN, 1 ppm Zn e 10 ppm Fe.	Investigar o mecanismo de disseminação precoce do <i>L. donovani</i> após infecção da pele	Maior captura de parasitas por monócitos ($p = 0,0008$) e neutrófilos ($p = 0,0014$) inflamatórios na pele do GD; Baço com maior proporção de monócitos ($p=0,006$) e neutrófilos ($p=0,047$) advindos da pele no GD; Disseminação é impulsionada principalmente por monócitos que apresentaram aumento na expressão do CCR7 no GD; Maior nível de PGE2 24h após infecção no GD ($p=0,004$).
OSORIO et al., 2022	Caso controle, BALB/c fêmeas	GC: dieta isocalórica, 16,9% PTN; GD: dieta com 90% (em peso) dos alimentos consumidos pelo controle, 3% PTN, com deficiência de (Zn e Fe). Metade do grupo desnutrido teve os lipídeos substituídos por óleo de peixe.	Investigar o efeito da desnutrição e do desafio inflamatório na composição da medula óssea e na saúde óssea. Avaliar o efeito da substituição de lipídios ricos em ácidos graxos ômega-6 (óleo de milho) por lipídios ricos em ácidos graxos ômega-3 (óleo de peixe) na dieta deficiente em nutrientes.	Desafio com <i>L. donovani</i> levou ao aumento da celularidade da medula óssea em camundongos controle, mas esta resposta estava ausente em camundongos desnutridos; Adiposidade da medula óssea foi aumentada no desafio com <i>L. donovani</i> , independentemente do estado nutricional; Desafio com <i>L. donovani</i> regulou positivamente Il-1b e Tnf, mas este efeito não foi afetado pelo estado nutricional; A porcentagem de células que expressavam as citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF aumentou significativamente na medula óssea de camundongos desnutridos; Camundongos desnutridos desafiados com <i>L. donovani</i> e que receberam óleo de peixe apresentavam expressão reduzida de citocinas inflamatórias (Il1b, Tnf e Il6) e diferenciação reduzida de osteoclastos TRAP+.
GAITÁN-ALBARRA CÍN et al., 2021	camundongos BALB/c	PN: Dieta isocalórica (3,7 kcal/g), 14% de proteína BP: Dieta isocalórica (3,7 kcal/g), 4% de proteína	Analisar os eventos imunopatológicos resultantes da desnutrição proteica nos intestinos de camundongos BALB/c infectados com <i>L. infantum</i> .	GD apresentou redução de leptina ($p<0,0005$) e IGF-1 ($p<0,0001$); GD apresentou níveis sistêmicos elevados de IgA e corticosterona; Presença de desnutrição prévia a infecção resultou em agravamento de alterações estruturais induzidas por <i>L. infantum</i> , sendo o duodeno a região mais afetada; GD com níveis aumentados de citocinas envolvidas na resposta Th17. GD apresentou aumento sérico de IgA 3,7 vezes menor, que o grupo com infecção sem desnutrição.

Tabela 2 continuação			
LOSADA-BARRAGÁ N et al., 2019a	Camundongos BALB/c	PN: Dieta isocalórica (3,7 kcal/g), 14% de proteína BP: Dieta isocalórica (3,7 kcal/g), 4% de proteína	<p>Analisar a microarquitetura do timo e medir a abundância de proteínas em seu espaço intersticial</p> <p>Grupo desnutrido apresentou redução significativa da relação córtex/medula Desnutrição proteica altera a abundância de proteínas secretadas no líquido intersticial tímico; GD apresenta desregulação na comunicação intratímica; GD exibiram um aumento significativo na abundância de proteínas envolvidas no metabolismo lipídico e no ciclo do ácido tricarbóxico, sugerindo um microambiente não proliferativo; Redução na proliferação células T positivas simples e duplamente positivas do GD.</p>
LOSADA-BARRAGÁ N et al., 2019b	Camundongos BALB/c machos	PN: Dieta isocalórica (3,7 kcal/g), 14% de proteína BP: Dieta isocalórica (3,7 kcal/g), 4% de proteína	<p>Avaliar se o microambiente esplênico é precocemente comprometido em animais infectados que sofreram de desnutrição prévia</p> <p>Desnutrição provoca aumento sérico de corticosterona ($p < 0,0001$) e redução dos níveis de IGF-1 ($p < 0,0001$) e leptina ($p < 0,0005$) Camundongos desnutridos e infectados apresentaram uma redução significativa nos níveis de IL-1β ($p < 0,0001$) e IL-2 ($p < 0,0004$); Carga parasitária aumentada nos desnutridos Em apenas duas semanas após infecção com <i>L. infantum</i> há modificação da abundância de proteínas no fluido intersticial esplênico do grupo bem nutridos, mas os animais desnutridos não responderam à infecção da mesma forma.</p> <p>A desnutrição induziu uma redução significativa de moléculas quimiotáticas e pró-inflamatórias, bem como de proteínas envolvidas no metabolismo de ácidos nucleicos e aminoácidos, indicando um microambiente proliferativo comprometido.</p> <p>Diminuição significativa na expressão de Ki67 foi observada, sugerindo que a proliferação de esplenócitos está comprometida em animais desnutridos.</p>
PTN: proteína; Zn: zinco; Fe: ferro; ppm: parte por milhão; GD: grupo desnutrido; GC: grupo controle; PGE2: prostaglandina 2; IL-1B: interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; TNF: fator de necrose tumoral; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; PN: grupo com quantidade de proteína normal; BP: grupo com baixa proteína			

5.2 O PERFIL NUTROLÓGICO DO PACIENTE DESNUTRIDO COM LV

A desnutrição é uma comorbidade altamente prevalente e clinicamente relevante entre pacientes diagnosticados com leishmaniose visceral (LV). Em um estudo avaliando 602 pacientes com LV, observou-se que cerca de 80% dos pacientes apresentavam algum grau de desnutrição, o que ressalta a importância clínica desta associação (MULAW *et al.*, 2018). Além disso, a desnutrição tem sido consistentemente associada a um pior prognóstico e apontada como um fator independente associada a maior risco de óbito em pacientes com LV (ABONGOMERA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020).

Ao avaliar crianças desnutridas, observou-se uma carga parasitária significativamente maior naquelas que apresentavam desnutrição grave e moderada (AKUFFO *et al.*, 2018). Sabe-se que a interação entre desnutrição e LV é complexa e multifacetada, com estudos observacionais sugerindo que a desnutrição proteica e as deficiências de micronutrientes podem não apenas acelerar a progressão da infecção por leishmaniose, mas também serem agravadas pela própria LV (AKUFFO *et al.*, 2018; TAGHIPOUR *et al.*, 2021). A compreensão da interação entre desnutrição e LV é essencial para orientar estratégias de intervenção e manejo clínico mais eficazes. A identificação precoce da desnutrição e o acompanhamento mais intensivo dos pacientes, buscando minimizar esses desfechos, são medidas importantes. Essa abordagem, integrando cuidados médicos e nutricionais, pode representar uma importante estratégia na gestão global da LV em contextos em que a desnutrição é prevalente.

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença negligenciada que afeta predominantemente populações pobres e frequentemente desnutridas (AKUFFO *et al.*, 2018). Em um estudo brasileiro, a desnutrição foi associada a forma grave da LV em todas as faixas etárias, com maior prevalência entre pessoas mais velhas (MONTEIRO *et al.*, 2021). Tais achados reforçam a importância de considerar não apenas a idade, mas também o estado nutricional do paciente no manejo clínico da LV.

Ao considerar a complexa interação entre o estado nutricional e a LV, fica evidente a importância de se considerarem os fatores socioeconômicos. Feleke (2019) demonstrou que, o estado nutricional dos pacientes com LV é afetado por variáveis como: a presença de parasitoses intestinais, sexo, escolaridade,

ocupação, residência e renda. Em seu estudo, ele demonstra que a desnutrição foi 60% menor entre os pacientes alfabetizados e três vezes maior entre aqueles com renda mensal inferior a 2000 birr (moeda local da Etiópia) (FELEKE, 2019). Esses achados destacam a importância de abordagens que consideram não apenas o tratamento clínico, mas também os determinantes sociais que influenciam a saúde.

Dentre as comorbidades frequentemente associadas à LV, destacam-se: o HIV, a malária e a tuberculose. A presença dessas enfermidades não apenas agrava o quadro clínico do paciente, mas também pode predispor à desnutrição, exacerbando ainda mais a fragilidade do estado nutricional (ALEMU *et al.*, 2023; MONTEIRO *et al.*, 2021; NAYLOR-LEYLAND *et al.*, 2022; TEKALIGN *et al.*, 2020; WILAIRATANA *et al.*, 2021). Dos 602 pacientes com LV avaliados por Mulaw *et al.* (2018) observou-se que 20,2% dos pacientes apresentavam parasitas intestinais, o que pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de desnutrição (MULAW *et al.*, 2018). Fato corroborado por Feleke (2019), que demonstrou que pacientes com LV infectados por parasitas intestinais apresentaram chances 16 vezes maiores de desenvolver desnutrição (AOR: 15,65 [IC 95%; 7,79-31,44]) (FELEKE, 2019). Em seu estudo, Monteiro *et al.* (2021) demonstrou que a desnutrição estava significativamente correlacionada com a coinfeção por HIV em pacientes com LV ($p = 0,01$), ressaltando a complexidade das interações entre essas condições. Além disso, a presença do HIV, hepatomegalia e esplenomegalia também foi correlacionada com a avaliação nutricional (MONTEIRO *et al.*, 2021). Reforçando, assim, a importância da abordagem multidisciplinar no manejo desses casos, bem como importância de identificar e tratar precocemente comorbidades em pacientes com LV, especialmente quando associadas à desnutrição.

A perda de peso é uma queixa altamente prevalente entre os pacientes com LV, chegando a afetar mais de 80% dos pacientes em alguns estudos (FELEKE, 2019; MULAW *et al.*, 2018). A perda do apetite e a perda de peso são sintomas comuns e frequentes e contribuem para piorar a desnutrição subjacente (FELEKE, 2019; MULAW *et al.*, 2018). Em seu estudo, Monteiro *et al.* (2021) aponta uma alta prevalência de desnutrição em todas as faixas etárias, com a perda de peso se correlacionando positivamente com a idade do indivíduo. Além disso, observou-se uma maior prevalência de perda de peso e desnutrição entre os adultos (MONTEIRO *et al.*, 2021). Nesse mesmo estudo, o peso também foi

associado aos níveis de vitamina A em mulheres em idade reprodutiva, ressaltando a complexidade das interações entre desnutrição e deficiências nutricionais específicas (MONTEIRO *et al.*, 2021). Importante ressaltar que, tanto a desnutrição aguda grave quanto o baixo peso, foram significativamente associados ao tempo de sobrevivência dos pacientes com coinfeção HIV/LV (ALEMU *et al.*, 2023). Diante dessas evidências, é crucial que alterações de peso sejam frequentemente questionadas e monitoradas, especialmente em pacientes com coinfeção LV/HIV, a fim de ajudar a direcionar as intervenções nutricionais e clínicas.

A vulnerabilidade econômica é uma característica frequentemente observada em pacientes com LV e afeta diretamente no acesso a alimentos ricos em nutrientes. O acesso dificultado a esses alimentos pode predispor esses pacientes ao desenvolvimento de deficiências de micronutrientes como ferro, iodo, zinco, selênio e vitamina A – quadro conhecido como “fome oculta” (AKUFFO *et al.*, 2018; TAGHIPOUR *et al.*, 2021). Em um estudo com 139 pacientes com LV, observou-se que todos apresentavam deficiência de zinco e 51,8% apresentavam níveis insuficientes de vitamina A (MONTEIRO *et al.*, 2021). A “fome oculta” é uma condição comum em países em desenvolvimento e a sua ocorrência associada a desnutrição aguda não é incomum (AKUFFO *et al.*, 2018). As populações empobrecidas afetadas pela LV, geralmente, tem acesso a alimentos mais básicos como: milho, trigo e arroz ; que fornecem um alto aporte calórico, porém são carentes em quantidades adequadas de micronutrientes essenciais (AKUFFO *et al.*, 2018). Dada a alta prevalência de desnutrição e deficiências de micronutrientes entre os pacientes com LV, o olhar atento a realidade alimentar do paciente torna-se essencial para avaliar não apenas a necessidade de suplementação de micronutrientes, mas também a necessidade de intervenções de suporte social.

A documentação da desnutrição na Leishmaniose Visceral (LV) é uma medida crucial para compreender a extensão do problema e implementar intervenções eficazes. No entanto, observa-se que os programas de controle da LV frequentemente não incluem a coleta de dados antropométricos (AKUFFO *et al.*, 2018). Essa falha na documentação é um problema, tendo em vista a gama de estudo que apontam a desnutrição como fortemente ligada à gravidade e ao pior prognóstico na LV (ABONGOMERA *et al.*, 2020; ALEMU *et al.*, 2023; MONTEIRO *et al.*, 2021).

Ao investigar a relação entre desnutrição e LV, observou-se que crianças e adolescentes exibem uma prevalência mais elevada de desnutrição quando avaliados pelo peso para a idade, em comparação com a altura e o Índice de Massa Corporal (IMC) para a idade. Por outro lado, adultos e idosos tendem a apresentar um IMC abaixo dos limites normais e uma prevalência mais alta de desnutrição do que os pacientes mais jovens (MONTEIRO *et al.*, 2021). Essas descobertas ressaltam a importância de considerar diferentes indicadores antropométricos ao avaliar a desnutrição em pacientes com LV, especialmente em diferentes faixas etárias.

Além disso, foi constatado que pacientes com LV que estão em maior risco de óbito frequentemente apresentam desnutrição, definida como um IMC $<16 \text{ kg/m}^2$ ou um escore Z <-3 (ABONGOMERA *et al.*, 2020). Tanto o IMC quanto outros indicadores antropométricos, como a área de gordura e músculo do braço, estão significativamente associados à probabilidade de morte (MONTEIRO *et al.*, 2021). Surpreendentemente, a presença de infecção pelo HIV, infecção bacteriana ou sangramento não demonstrou correlação significativa com os indicadores antropométricos, destacando a desnutrição como variável independente na progressão da LV (MONTEIRO *et al.*, 2021).

Em uma análise das tendências de recidiva de LV no Sudão do Sul ao longo de quase duas décadas, constatou-se que os índices antropométricos e os níveis de hemoglobina sugerem uma alta prevalência de desnutrição e anemia ao longo de todo o período estudado. Os dados revelaram médias preocupantes de escore Z de peso-para-altura e IMC-para-idade, bem como níveis de hemoglobina abaixo do ideal em todas as faixas etárias. Vale destacar que pacientes com recidiva de LV com idade igual ou superior a 10 anos apresentaram médias ligeiramente piores de escore Z de peso-para-altura (NAYLOR-LEYLAND *et al.*, 2022). Além disso, em um estudo sobre coinfeção de LV e HIV, observaram que o IMC é um fator significativo para a mortalidade nesses pacientes. A desnutrição aguda grave foi identificada como um fator de risco crucial na redução da sobrevivência, com pacientes nesse estado nutricional apresentando uma probabilidade de 4,40027 vezes ($\text{HR}=4,40027$, $\text{IC } 95\% = 2,455061 - 262,7934$) mais chance de mortalidade em comparação com aqueles com estado nutricional normal (ALEMU *et al.*, 2023).

Em conjunto, esses dados enfatizam a importância da documentação adequada da desnutrição em pacientes com LV. O registro preciso de dados

antropométricos não só auxilia na estratificação da gravidade da doença e prognóstico, mas também fornece subsídios essenciais para pesquisas e servem para orientar políticas públicas e sociais destinadas ao combate da desnutrição.

Tanto a circunferência braquial quanto a dobra cutânea tricipital apresentaram boa sensibilidade na avaliação da composição de massa magra e gorda, podendo ser ferramentas úteis na detecção de desnutrição em pacientes com LV. Em seu estudo, Monteiro *et al.* (2021) aponta que a circunferência braquial pode servir como parâmetro para avaliar a reserva de gordura e massa muscular durante a avaliação do estado nutricional. A utilização dessa medida foi apontada por ele como o parâmetro mais sensível para detecção da desnutrição, permitindo identificar 83 participantes (66,9%) com valores abaixo do 5º percentil para circunferência braquial, indicando desnutrição (MONTEIRO *et al.*, 2021). Aliado a isso, a avaliação da dobra cutânea tricipital, que possibilita a avaliação da gordura subcutânea, revelou que 46% dos pacientes com LV estavam desnutridos ou em risco de desnutrição, evidenciando que a desnutrição nesses pacientes, envolve tanto a perda de massa muscular quanto de gordura subcutânea (MONTEIRO *et al.*, 2021). É importante ressaltar que a avaliação antropométrica é uma abordagem não invasiva e de baixo custo, o que a torna particularmente útil em contextos de recursos limitados. Portanto, a inclusão desses parâmetros antropométricos no acompanhamento clínico de pacientes com LV pode fornecer informações valiosas sobre o estado nutricional desses pacientes ao longo do tratamento, especialmente em contextos em que recursos laboratoriais e técnicas de imagem sofisticadas podem ser limitados.

A anemia é uma condição frequentemente encontrada nos pacientes com LV, sendo a anemia ferropriva o tipo mais comum. Diversos estudos têm demonstrado uma associação significativa entre a gravidade da anemia e o prognóstico dos pacientes com LV (FELEKE, 2019; SILVA *et al.*, 2020; ABONGOMERA *et al.*, 2020; TEKALIGN *et al.*, 2020). Valores de hemoglobina abaixo de 7 g/dL e contagem de plaquetas inferior a 50000/mm³ foram identificadas como fatores prognósticos de mortalidade em pacientes com LV (SILVA *et al.*, 2020). Além disso, níveis mais baixos de hemoglobina, como menos de 6,5 g/dL, foram associados a um risco aumentado de óbito (ABONGOMERA *et al.*, 2020).

Além da anemia, as deficiências de micronutrientes também desempenham um papel crucial na fisiopatologia da LV (TAGHIPOUR *et al.*,

2021). Estudos têm demonstrado que baixos níveis séricos de vitamina A estão associados a uma redução nos níveis de hemoglobina e uma elevação na proteína C-reativa (PCR), um marcador inflamatório. Em um estudo brasileiro, observou que a deficiência de vitamina A está negativamente correlacionada com níveis elevados de PCR ($p = 0,002$) e positivamente correlacionada com níveis de hemoglobina abaixo de 9 mg/mL ($p = 0,004$) (MONTEIRO *et al.*, 2021). Este padrão sugere que a inflamação sistêmica secundária a resposta de fase aguda (caracterizada por níveis elevados de PCR) pode estar associada à deficiência de vitamina A e à anemia na LV (MONTEIRO *et al.*, 2021).

Em conjunto, esses achados destacam a complexa interação entre a anemia, deficiências de micronutrientes e inflamação na LV. A compreensão desses mecanismos fisiopatológicos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e abordagens preventivas para mitigar os efeitos adversos da anemia e das deficiências de micronutrientes nesses pacientes.

5.3 O USO DE SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS NA LV

O fornecimento de suplementos nutricionais poderia ser benéfico tanto para o tratamento quanto para melhora de saúde dos pacientes (CUSTODIO *et al.*, 2018). Visto que, a maioria dos pacientes com leishmaniose visceral encontram-se em estado de vulnerabilidade econômica, o que limitaria o seu acesso a alimentos ricos nutricionalmente (CUSTODIO *et al.*, 2018). Há estudos que associam o apoio social e alimentar há uma melhora na percepção da qualidade de vida do paciente (ALEMAYEHU *et al.*, 2018). O que reforça a importância de políticas públicas visando fornecer um suporte nutricional durante o tratamento desses pacientes (ALEMAYEHU *et al.*, 2018). No entanto, é preciso considerar o contexto em que o paciente está inserido e pensar em estratégias de tratamento a longo prazo, visto que diante do retorno da desnutrição pode haver reativação da doença (ALEMAYEHU *et al.*, 2018).

Nesse cenário, obtenção de alimentos nutritivos em quantidades suficientes tem sido reconhecida como um elemento importante para melhora na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com leishmaniose visceral (LV) ou que apresentem coinfeção HIV e LV (ALEMAYEHU *et al.*, 2018). A associação entre aquisição de alimentos nutritivos e QVRS pode ser explicada por um conjunto de fatores inter-relacionados como: fonte de renda e apoio social (ALEMAYEHU *et al.*, 2018). Vale destacar que a qualidade de vida não é determinada apenas pela disponibilidade de alimentos, mas também pelo estado nutricional geral dos pacientes (ALEMAYEHU *et al.*, 2018). ALEMAYEHU *et al.* destaca que pacientes com desnutrição aguda moderada (MAM) ou estado nutricional normal apresentam melhor pontuação nos escores de QVRS, em comparação com aqueles com desnutrição aguda grave (SAM) (ALEMAYEHU *et al.*, 2018). Esses dados sugerem a importância de considerar não apenas o tratamento médico, mas também a integração de intervenções socioeconômicas e nutricionais para melhorar a QVRS desses pacientes (ALEMAYEHU *et al.*, 2018). O fornecimento de uma abordagem integrada visando não apenas os resultados clínicos, mas também uma melhor qualidade de vida, deveria ser considerado pelas diretrizes de tratamento da LV.

Em seu Manual de recomendações para reduzir a letalidade da LV, o Ministério da Saúde recomenda que o suporte nutricional seja instituído o mais precocemente possível, visando reduzir os efeitos do hiper catabolismo (BRASIL,

2011). Além disso, recomenda que seja utilizada preferencialmente a via enteral a fim de evitar a atrofia intestinal e a ocorrência de translocação bacteriana (BRASIL, 2011). A utilização de alimentação via parenteral deveria ser considerada apenas quando houver contraindicação a via enteral (BRASIL, 2011). Apesar do intuito em reduzir o hiper catabolismo, não há recomendações específicas quanto a quantidade de calorias a ser ofertada, ou da especificação da quantidade diária das calorias e proteínas a serem ofertadas para atingir tal objetivo. Além disso, não há uma delimitação sobre quais grupos deveriam ser abordados.

Estima-se que um homem adulto com 70 kg, necessita de aproximadamente 2.550 quilocalorias para manutenção de seu peso e composição corporal (CUSTODIO *et al.*, 2018). Recomenda-se que essas calorias sejam consumida na proporção de 55% de carboidratos, 15% de proteínas e 30% de gordura (CUSTODIO *et al.*, 2018). Não se sabe se pacientes com LV ativa necessitam de uma maior proporção de macronutrientes (CUSTODIO *et al.*, 2018). No entanto, diversos estudos apontam que é comum a deficiência de micronutrientes nessa população (CARBONE *et al.*, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2021; TAGHIPOUR *et al.*, 2021). Em uma ampla meta-análise da literatura, evidenciou-se que ainda não se sabe os efeitos do uso de suplementos nutricionais em pacientes durante o tratamento para leishmaniose visceral (CUSTODIO *et al.*, 2018), sendo esse campo uma lacuna de pesquisa que foi pouco investigada no período avaliado por este trabalho.

A OMS recomenda a suplementação nutricional antes do início do tratamento da LV, apesar dessa iniciativa apenas uma minoria consegue acesso a essa suplementação (ALEMAYEHU *et al.*, 2018). As diretrizes atuais recomendam que, a depender do quadro do paciente antes de iniciar o tratamento, é preciso estabilizar o paciente mediante um tratamento de suporte que muitas vezes é fornecido mediante a hidratação ou suplementação nutricional, essas estratégias visam diminuir a toxicidade do medicamento (CUSTODIO *et al.*, 2018). No entanto, faltam protocolos que foram avaliados por uma metodologia rigorosa, pois suplementação não é isenta de riscos (CUSTODIO *et al.*, 2018). Considerando as diversas deficiências nutricionais que os pacientes com LV apresentam, o incentivo as pesquisas, avaliando a correção dessas deficiências, deveria ser estimulada; bem como o acesso facilitado, aos

suplementos nutricionais já existentes, a pacientes identificados em risco nutricional.

5.3.1 Suplementação de ferro

A anemia é uma condição altamente prevalente entre os pacientes diagnosticados com Leishmaniose Visceral (LV) (MONTEIRO *et al.*, 2021; NAYLOR-LEYLAND *et al.*, 2022), sendo resultante da deficiência prévia de ferro ou como sintoma da própria doença (NAYLOR-LEYLAND *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2020). Estudos indicam que valores de hemoglobina $\leq 6,5$ g/dl estão fortemente associados a maior mortalidade (OR = 3,26) (ABONGOMERA *et al.*, 2020). Devido ao impacto substancial que exerce sobre o estado de saúde geral do paciente, estratégias direcionadas à melhoria dessa comorbidade são altamente encorajadas (FELEKE, 2019).

Recentemente, tem havido um interesse crescente na suplementação de ácido fólico e ferro como uma estratégia para tratar a anemia em pacientes com LV, sendo essa estratégia utilizada em conjunto ao tratamento em algumas regiões no noroeste da Etiópia (MULAW *et al.*, 2018). Visando avaliar a mudança na hemoglobina (Hb) e seus fatores determinantes entre os pacientes com LV com e sem suplementação de ácido fólico e ferro, durante o tratamento dos pacientes, os pesquisadores encontraram que a suplementação de ácido fólico e ferro teve um efeito negativo na mudança de Hb (MULAW *et al.*, 2018). Nessa coorte retrospectiva avaliando 602 pacientes, observou-se que essa abordagem está associada a uma diminuição média de 0,574 unidades nos níveis de Hb ($p < 0,0001$). Dentre as variáveis avaliadas, a terapia combinada de estibogluconato de sódio-paramomicina (SSG-PM) foi positivamente associada a uma mudança de Hb (β [SE, p]: 0,710/0,15, $< 0,0001$). Diante disso, os pesquisadores recomendam evitar a suplementação de ácido fólico e ferro em pacientes com LV e ressaltam que o foco deve ser fortalecer o tratamento com uma combinação eficaz de SSG-PM, além de identificar precocemente complicações que possam contribuir para a anemia (MULAW *et al.*, 2018).

5.3.2 Suplementação de zinco

A deficiência de zinco é uma condição comumente observada em pacientes com leishmaniose visceral (LV) (CARBONE *et al.*, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2021; TAGHIPOUR *et al.*, 2021). Em um estudo cross-seccional recente,

observou-se que todos os pacientes diagnosticados com LV apresentaram níveis reduzidos de zinco plasmático (MONTEIRO *et al.*, 2021). Esse achado reforça a hipótese de que a deficiência de zinco pode desempenhar um papel significativo na patogênese e na progressão da LV (TAGHIPOUR *et al.*, 2021). No entanto, essa deficiência não demonstrou correlação direta com outras variáveis clínicas, laboratoriais, demográficas, habitacionais e de saneamento analisadas (MONTEIRO *et al.*, 2021). Esse achado sugere que, embora a deficiência de zinco seja uma característica comum entre os pacientes com LV, outros fatores podem influenciar na sua ocorrência e gravidade (MONTEIRO *et al.*, 2021). Esses resultados destacam a necessidade de investigações adicionais para entender melhor a interação entre a deficiência de zinco e outros aspectos clínicos da LV, bem como para determinar o impacto potencial da suplementação de zinco no manejo e na progressão da doença.

Nesse cenário, a administração oral de zinco tem sido considerada uma estratégia promissora como tratamento adjuvante na leishmaniose visceral (LV) (CARBONE *et al.*, 2018; TAGHIPOUR *et al.*, 2021). Durante o curso da LV, a albumina sérica é frequentemente reduzida, refletindo a disfunção hepática e a desnutrição proteica associada à doença (CARBONE *et al.*, 2018). Buscando avaliar o impacto da suplementação de zinco associado ao tratamento convencional com anfotericina B ou glucantime na recuperação de parâmetros clínicos e hematológicos em crianças com LV, os pesquisadores utilizaram o zinco solução quelante (10 mg/ml) na dose total de 2 mg/kg/dia durante 14 dias. Nesse estudo, observou-se que a suplementação de Zn, resultou em um aumento significativo nos níveis séricos de albumina, atingindo valores dentro da faixa considerada normal (CARBONE *et al.*, 2018). Além disso, pacientes submetidos à suplementação de zinco durante o tratamento apresentaram uma rápida redução no tamanho do baço em comparação com aqueles que não receberam zinco (CARBONE *et al.*, 2018). No entanto, a suplementação de zinco demonstrou apenas acelerar a regressão da esplenomegalia, não tendo impacto significativo sobre a hepatomegalia (CARBONE *et al.*, 2018). Esses achados sugerem que, embora a suplementação de zinco possa ser benéfica para alguns aspectos da LV, seu efeito na regulação do tamanho hepático pode ser limitado. Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos subjacentes e determinar o papel preciso da suplementação de zinco no tratamento da LV, especialmente em relação à função hepática e ao metabolismo proteico.

Tabela 3 Estudos que avaliaram o impacto do uso de suplementos nutricionais como adjuvantes ao tratamento da leishmaniose visceral

Referência	Tipo de estudo e população	Objetivo do estudo	Tipo de suplementação	Desfecho clínico
MULAW et al., 2018	Coorte retrospectiva, 602 pacientes adultos (>18 anos) com LV.	Avaliar a mudança na hemoglobina (Hb) e seus fatores determinantes entre os pacientes de LV com e sem suplementação de ácido fólico e ferro no noroeste da Etiópia.	Todos os pacientes receberam tratamento com Anfotericina B ou a combinação de estibogluconato de sódio e paramomicina (SSG-PM) 303 pacientes receberam suplementação de ferro e ácido fólico 299 pacientes não receberam suplementos	A alteração média (\pm DP) da Hb desde o início até o final do tratamento foi de 0,99(\pm 1,64) com suplementação e 1,61(\pm 1,88) g/dl, com diferença média de 0,62, IC 95% (0,34, 0,90) e valor $p < 0,0001$; Terapia combinada de SSG-PM foi positivamente associada a uma alteração de Hb (\bar{y} [SE, p]: 0,71/0,15, $< 0,0001$); Suplementação de ferro-ácido fólico teve efeito negativo na alteração da Hb; Recomendações dos pesquisadores: evitar a suplementação de ferro-ácido fólico e fortalecer o tratamento da LV com uma combinação de SSG-PM para um melhor resultado.
CARBONE et al., 2018	Caso controle, 52 crianças com LV e 15 crianças saudáveis, idade entre 9 e 144 meses.	Avaliar o papel da suplementação de zinco, combinada com a terapia antileishmaniana convencional, na regressão de hepatomegalia e esplenomegalia e recuperação de parâmetros hematológicos em crianças com LV.	Todos os pacientes foram tratados com anfotericina B (0,5–1 mg/kg/dia administrada por via intravenosa) ou antimoniato de meglumina (glucantime) (20 mg/kg/dia administrado por via intravenosa) por 20 dias. Metade dos pacientes receberam xarope contendo zinco na forma de solução quelante (10 mg/ml), dose total de 2 mg/kg/dia em 14 dias. A outra metade recebeu apenas o tratamento convencional.	A administração oral do oligoelemento zinco combinada com a terapia antileishmaniana, acelerou a regressão do aumento do baço sem interferir na recuperação dos parâmetros hematológicos.

6 CONSIDERAÇÕES

Neste estudo, foi possível verificar que, nos últimos cinco anos, o tema da desnutrição somou mais evidências ao seu papel na susceptibilidade a infecção pelo *Leishmania sp.*, na sua associação a piores prognósticos, a presença de maior carga parasitária, pior resposta imunológica, maior tendência a cronificação da doença e maior risco de óbito. No entanto, ficou evidente que, apesar da sua importância, não há estudos com a qualidade metodológica necessária para avaliar o impacto de intervenções focadas no tratamento da desnutrição em paralelo ao tratamento da leishmaniose visceral. Essa é uma lacuna apontada por diversos autores ao longo dos anos e que se perpetua até o presente momento.

Embora pareça haver um desinteresse por pesquisas nesse campo, novos trabalhos são importantes para avaliar a segurança e efetividade do uso de suplementos, bem como quais seriam mais indicados de acordo com cada quadro de desnutrição (leve, moderado ou grave). Além disso, os estudos são necessários para avaliar a segurança do perfil de suplementação ofertada, pois, até o momento atual, não há como afirmar quais riscos há na utilização de estratégias nutricionais como adjuvantes na terapia contra a leishmaniose visceral.

No período avaliado por este estudo, não foi possível encontrar ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos controlados quase-randomizados (quasi-ECR) e ensaios clínicos controlados não randomizados (ECCN) de qualquer suplemento nutricional que estivessem avaliando o impacto do uso de suplementos em pacientes durante o tratamento convencional, sabe-se que estudo com essa metodologia é a que fornece a melhor evidencia clínica para avaliar desfechos em pacientes, problema semelhante foi apontado por Custodio et. al em 2018 e se perpetua até o momento avaliado por este estudo.

7 CONCLUSÃO

De ampla distribuição mundial, a leishmaniose visceral é uma doença grave com alta letalidade, que faz parte do grupo das doenças negligenciadas. Apresenta maior prevalência em regiões com alta vulnerabilidade econômica, que em grande parte coincide com áreas comuns a elevadas taxas de desnutrição. Sabe-se que a desnutrição pode ser resultante da privação crônica de alimentos (intencional ou não) ou como resultante de uma patologia de base, tal como a leishmaniose.

No cenário de desnutrição prévia, observou-se a ocorrência de uma resposta imune disfuncional, com tendência à visceralização precoce e alterações estruturais em órgãos linfoides. Em camundongos desnutridos, verificou-se alterações no microambiente tímico, esplênico e da medula óssea, caracterizados por modificações na relação córtico-medular, bem como na capacidade migratória, proliferativa e de maturação dos linfócitos. Além disso, evidenciou-se um desequilíbrio hormonal, exemplificado pelo aumento sérico de glicocorticoides e pela redução dos níveis de leptina e IGF-1. Esses achados reforçam a relevância da alimentação adequada na modulação da resposta imunológica, sugerindo que a desnutrição pode predispor as disfunções imunológicas que favorecem a progressão da leishmaniose visceral. Assim, as intervenções nutricionais, como a utilização de óleos ricos em ômega-3, podem representar uma estratégia importante não apenas no manejo, mas também na prevenção de complicações associadas a doenças infecciosas em contextos de desnutrição.

Ao avaliar o perfil nutrológico do paciente desnutrido com LV, foi possível traçar um perfil de paciente caracterizado por extrema vulnerabilidade socioeconômica, de baixa escolaridade e com acesso restrito a alimentos ricos nutricionalmente. São pacientes que frequentemente apresentam coinfeções parasitárias, com HIV, tuberculose e malária, doenças que podem piorar o quadro nutricional do paciente. Além disso, é um paciente que frequentemente apresenta-se anêmico, com perda de peso e redução do apetite, além de deficiências de micronutrientes e com um perfil inflamatório exacerbado.

A utilização de suplementos nutricionais representa uma abordagem promissora na gestão da leishmaniose visceral (LV), como evidenciado pela melhora na percepção da qualidade de vida do paciente e na modificação de parâmetros clínicos relevantes. Tendo em vista que, a maioria dos pacientes com LV vivem em vulnerabilidade econômica, o acesso a alimentos ricos

nutricionalmente é frequentemente limitado, o que agrava ainda mais a desnutrição e compromete o prognóstico da doença. No entanto, intervenções que visam fornecer suporte alimentar e social têm demonstrado impactos positivos na qualidade de vida percebida pelos pacientes. Além disso, a suplementação de zinco, em crianças com LV, resultou em melhorias significativas nos níveis séricos de albumina, além de uma rápida redução da esplenomegalia, indicando um potencial terapêutico do zinco. Diante disso, a suplementação de zinco poderia ser considerada como uma estratégia adjuvante ao tratamento padrão em crianças com LV.

REFERÊNCIAS

ABONGOMERA, C. *et al.* Prognostic factors for mortality among patients with visceral leishmaniasis in East Africa: Systematic review and meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, United States, v. 14, n. 5, p. e0008319, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32413028>.

AKUFFO, H. *et al.* New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. **PLoS neglected tropical diseases**, United States, v. 12, n. 5, p. e0006375, 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29746470>.

ALEMAYEHU, M. *et al.* Effect of Health Care on Quality of Life among Human Immunodeficiency Virus Infected Adults With and Without Visceral Leishmaniasis in northwest Ethiopia: A Longitudinal Follow-Up Study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, United States, v. 98, n. 3, p. 747–752, 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29363454>.

ALEMU, C. *et al.* Time to death and its determinant factors of visceral leishmaniasis with HIV co-infected patients during treatment period admitted at Metema hospital, Metema, Ethiopia: a hospital-based cross-sectional study design. **Tropical diseases, travel medicine and vaccines**, England, v. 9, n. 1, p. 18, 2023. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37898767>.

ALVAR, J.; CROFT, S.; OLLIARO, P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. **Advances in parasitology**, [s. l.], v. 61, p. 223–274, 2006. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065308X05610068>.

ANSTEAD, G. M. *et al.* Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Leishmania donovani* infection. **Infection and immunity**, [s. l.], v. 69, n. 8, p. 4709–4718, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11447142>.

AHMED, M. A. A. *et al.* Patterns, Outcomes and Predictors of Pediatric Medical Admissions at Gadarif Hospital in Eastern Sudan. **Frontiers in pediatrics**, Switzerland, v. 10, p. 764028, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35155303>.

BELO, V. S. *et al.* Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 7, p. e2982, 2014. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002982>.

BENZECRY, S. G. Desnutrição energético-proteica. *In*: ALMEIDA, C. A. N. de; MELLO, E. D. de (org.). **Nutrologia Pediátrica: prática baseada em evidências**. 1ª edição. Baurueri, SP: Manole, 2016. p. 126–134.

BHUTTA, Z. A. *et al.* Severe childhood malnutrition. **Nature reviews. Disease primers**, [s. l.], v. 3, p. 17067, 2017. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28933421>.

BLACK, R. E. *et al.* Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 371, n. 9608, p. 243–260, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207566>.

BRASIL, M. da S. **Guia de vigilância em saúde**. 1ª edição. Brasília - DF: [s. n.], 2017. v. 3

BRASIL, M. da S. **Leishmaniose Visceral - Recomendações clínicas para redução de letalidade**. 1ª edição. Brasília - DF: [s. n.], 2011.

BRASIL, M. da S. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral 1ª edição 5ª reimpressão**. [S. l.: s. n.], 2014. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br>.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, [s. l.], v. 392, n. 10151, p. 951–970, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618312042>.

CARBONE, D. C. B. *et al.* Potential role of zinc in the visceromegaly regression and recovery of hematological parameters during treatment of visceral leishmaniasis in children from an endemic area. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, Brazil, v. 60, p. e50, 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30231161>.

CDC, C. for D. C. and P. **Leishmaniasis**. [S. l.], 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>. Acesso em: 8 abr. 2024.

CHAPPUIS, F. *et al.* Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?. **Nature reviews. Microbiology**, [s. l.], v. 5, n. 11, p. 873–882, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938629>.

CONDE, L. *et al.* Humoral response in Leishmaniasis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 12, n. Lc, 2022.

COSTA, C. H. N. *et al.* From Infection to Death: An Overview of the Pathogenesis of Visceral Leishmaniasis. **Pathogens (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 12, n. 7, 2023. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37513817>.

COSTA, C. H. N. *et al.* Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 43, n. 4, p. 386–392, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000400010&lng=en&tlng=en.

COSTA, C. H. N. Quanto é efetivo o abate de cães para o controle do calazar zoonótico? Uma avaliação crítica da ciência, política e ética por trás desta política de saúde pública. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 232–242, 2011.

CUERVO-ESCOBAR, S. *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**, United States, v. 9, n. 12, p. e114584, 2014.

CUNHA, S. F. de C. da; PARADA, A. de O.; ARAÚJO, G. T. de. Abordagem Clínica e Nutricional do Paciente Subnutrido. *In*: MARCHINI, J. S.; VANNUCCHI, H. (org.). **Manual De Procedimentos Em Nutrologia**. 1. ed. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2009. p. 329–342.

CUNNINGHAM, A. C. Parasitic adaptive mechanisms in infection by *Leishmania*. **Experimental and Molecular Pathology**, [s. l.], v. 72, n. 2, p. 132–141, 2002.

CUSTODIO, E. *et al.* Nutritional supplements for patients being treated for active visceral leishmaniasis. **The Cochrane database of systematic reviews**, England, v. 3, n. 3, p. CD012261, 2018. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012261.pub2>.

FELEKE, B. E. Nutritional status of visceral leishmaniasis patients: A comparative cross-sectional study. **Clinical Nutrition ESPEN**, England, v. 33, p. 139–142, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405457719303444>.

FRIEDLI, N. *et al.* Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. **Nutrition**, [s. l.], v. 35, p. 151–160, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.016>.

GADISA, E. *et al.* Serological signatures of clinical cure following successful treatment with sodium stibogluconate in Ethiopian visceral leishmaniasis. **Cytokine**, [s. l.], v. 91, p. 6–9, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466616305890>.

GAITÁN-ALBARRACÍN, F. *et al.* Malnutrition Aggravates Alterations Observed in the Gut Structure and Immune Response of Mice Infected with *Leishmania infantum*. **Microorganisms**, Switzerland, v. 9, n. 6, 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34207946>.

GOMBART, A. F.; PIERRE, A.; MAGGINI, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31963293>.

GROVER, Z.; EE, L. C. Protein Energy Malnutrition. **Pediatric Clinics of North America**, [s. l.], v. 56, n. 5, p. 1055–1068, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.001>.

GUIDI, P. M.; CASTRO, M. G. DESNUTRIÇÃO. *In*: MARTINS, M. de A. (ed) (org.). **Manual do residente de clínica médica**. 2.ed.ed. BARUERI: Manole, 2017. p. 310–317.

JENSEN, G. L. Desnutrição e avaliação nutricional. *In*: JAMESON, J. L. . . . [et al. . (org.)]. **Medicina Interna de Harrison [recurso eletrônico]**. 20. ed. Porto

Alegre: AMGH, 2020. v. 2v, p. 8269–8279.

JENSEN, G. L. *et al.* Recognizing Malnutrition in Adults. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 802–807, 2013. Disponível em: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607113492338>.

JENSEN, G. L.; HSIAO, P. Y.; WHEELER, D. Adult nutrition assessment tutorial. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 36, n. 3, p. 267–274, 2012.

KUMAR, V. *et al.* Leishmania donovani: Dynamics of L. donovani evasion of innate immune cell attack due to malnutrition in visceral leishmaniasis. **Nutrition, United States**, v. 30, n. 4, p. 449–458, 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900713004486>.

KUMAR, V. U. *et al.* The Possible Role of Selected Vitamins and Minerals in the Therapeutic Outcomes of Leishmaniasis. **Biological trace element research**, United States, v. 201, n. 4, p. 1672–1688, 2023.

LOSADA-BARRAGÁN, M. *et al.* Protein malnutrition promotes dysregulation of molecules involved in T cell migration in the thymus of mice infected with Leishmania infantum. **Scientific reports**, England, v. 7, p. 45991, 2017.

LOSADA-BARRAGÁN, M. *et al.* Proteomic profiling of splenic interstitial fluid of malnourished mice infected with Leishmania infantum reveals defects on cell proliferation and pro-inflammatory response. **Journal of Proteomics**, Netherlands, v. 208, p. 103492, 2019. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31434010>.

LOSADA-BARRAGÁN, M. *et al.* Thymic Microenvironment Is Modified by Malnutrition and Leishmania infantum Infection. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, Switzerland, v. 9, p. 252, 2019. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31355153>.

MALAFIA, G. Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: a review. **Parasite Immunology**, [s. l.], v. 31, n. 10, p. 587–596, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3024.2009.01117.x>.

MONTEIRO, M. J. de S. D. *et al.* Nutritional status and vitamin A and zinc levels in patients with kala-azar in Piauí, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brazil, v. 54, p. e08002020, 2021. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822021000100335&tlng=en.

MULAW, T. *et al.* Effect of iron-folic acid supplementation on change of hemoglobin among visceral Leishmaniasis patients in northwest Ethiopia: a retrospective follow up study. **BMC hematology**, England, v. 18, p. 29, 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30258634>.

NAYLOR-LEYLAND, G. *et al.* The increasing incidence of visceral

leishmaniasis relapse in South Sudan: A retrospective analysis of field patient data from 2001-2018. **PLoS neglected tropical diseases**, United States, v. 16, n. 8, p. e0010696, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35981057>.

OSORIO, E. Y. *et al.* Inflammatory stimuli alter bone marrow composition and compromise bone health in the malnourished host. **Frontiers in immunology**, Switzerland, v. 13, p. 846246, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35983045>.

OSORIO, E. Y. *et al.* Malnutrition-related parasite dissemination from the skin in visceral leishmaniasis is driven by PGE2-mediated amplification of CCR7-related trafficking of infected inflammatory monocytes. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, United States, v. 17, n. 1, p. 39, 2023. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36630476>.

PRADHAN, S. *et al.* Treatment options for leishmaniasis. **Clinical and experimental dermatology**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 516–521, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34480806>.

RIJAL, S. *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. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 84, n. 4, p. 543–550, 2011. Disponível em: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.2011.10-0321>.

SANTOS, J. B. *et al.* Fatores sócio-econômicos e atitudes em relação à prevenção domiciliar da leishmaniose tegumentar americana, em uma área endêmica do sul da Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 701–708, 2000.

SAVINO, W. *et al.* Thymus, undernutrition, and infection: Approaching cellular and molecular interactions. **Frontiers in nutrition**, Switzerland, v. 9, n. September, p. 20, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36225882>.

SILVA, J. M. *et al.* Bone marrow parasite burden among patients with New World kala-azar is associated with disease severity. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 90, n. 4, p. 621–626, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615127>.

SILVA, T. A. M. da *et al.* Prognostic factors associated with death from visceral leishmaniasis: a case-control study in Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, England, v. 114, n. 5, p. 346–354, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32118274>.

SOONG, L.; HENARD, C. A.; MELBY, P. C. Immunopathogenesis of non-healing American cutaneous leishmaniasis and progressive visceral leishmaniasis. **Seminars in immunopathology**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 735–751, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053396>.

SUEN, V. M. M.; MACHADO, J. de C.; RIBAS FILHO, D. Avaliação

nutrológica do paciente adulto. *In*: RIBAS FILHO, D.; SUEN, V. M. M. (org.). **Tratado de Nutrologia**. 1ªed. Baurueri, SP: [s. n.], 2013. p. 35–44.

TAGHIPOUR, A. *et al.* Leishmaniasis and Trace Element Alterations: a Systematic Review. **Biological trace element research**, United States, v. 199, n. 10, p. 3918–3938, 2021.

TEKALIGN, S. *et al.* Clinical features and treatment outcomes of visceral leishmaniasis patients admitted to three centers in Oromia, Ethiopia. **Journal of infection in developing countries**, Italy, v. 14, n. 6.1, p. 42S-47S, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32614795>.

WAMAI, R. G. *et al.* Visceral leishmaniasis: a global overview. **Journal of Global Health Science**, [s. l.], v. 2, n. 1, 2020. Disponível em: <https://ejghs.org/DOIx.php?id=10.35500/jghs.2020.2.e3>.

WHITE, J. V. *et al.* Consensus statement: Academy of nutrition and dietetics and American society for parenteral and enteral nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 36, n. 3, p. 275–283, 2012.

WHO/PAHO. Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas N° 7 - Março, 2019. **Informe de Leishmanioses N° 7 - Março, 2019**, [s. l.], v. 1, p. 1–27, 2019.

WHO, W. H. O. **Leishmaniasis**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 10 mar. 2024.

WHO, W. H. O. **WHO guideline on the dairy protein content in ready-to-use therapeutic foods for treatment of uncomplicated severe acute malnutrition** World Health Organization. Geneva: [s. n.], 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340686/9789240022270-eng.pdf?sequence=1>.

WHO, W. H. O. **WHO Guideline on the prevention and management of wasting and nutritional oedema (acute malnutrition) in infants and children under 5 years**. Geneva: [s. n.], 2023. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/376075>.

WILAIRATANA, P. *et al.* Prevalence and characteristics of malaria co-infection among individuals with visceral leishmaniasis in Africa and Asia: a systematic review and meta-analysis. **Parasites & vectors**, England, v. 14, n. 1, p. 545, 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34688312>.

ZACARIAS, D. A. *et al.* Causes and consequences of higher Leishmania infantum burden in patients with kala-azar: a study of 625 patients. **Tropical medicine & international health: TM & IH**, England, v. 22, n. 6, p. 679–687, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28380279>.