

Fisiopatologia e tratamento das parasitoses sistêmicas: PARTE 2

Doenças de Chagas e Leishmaniose visceral

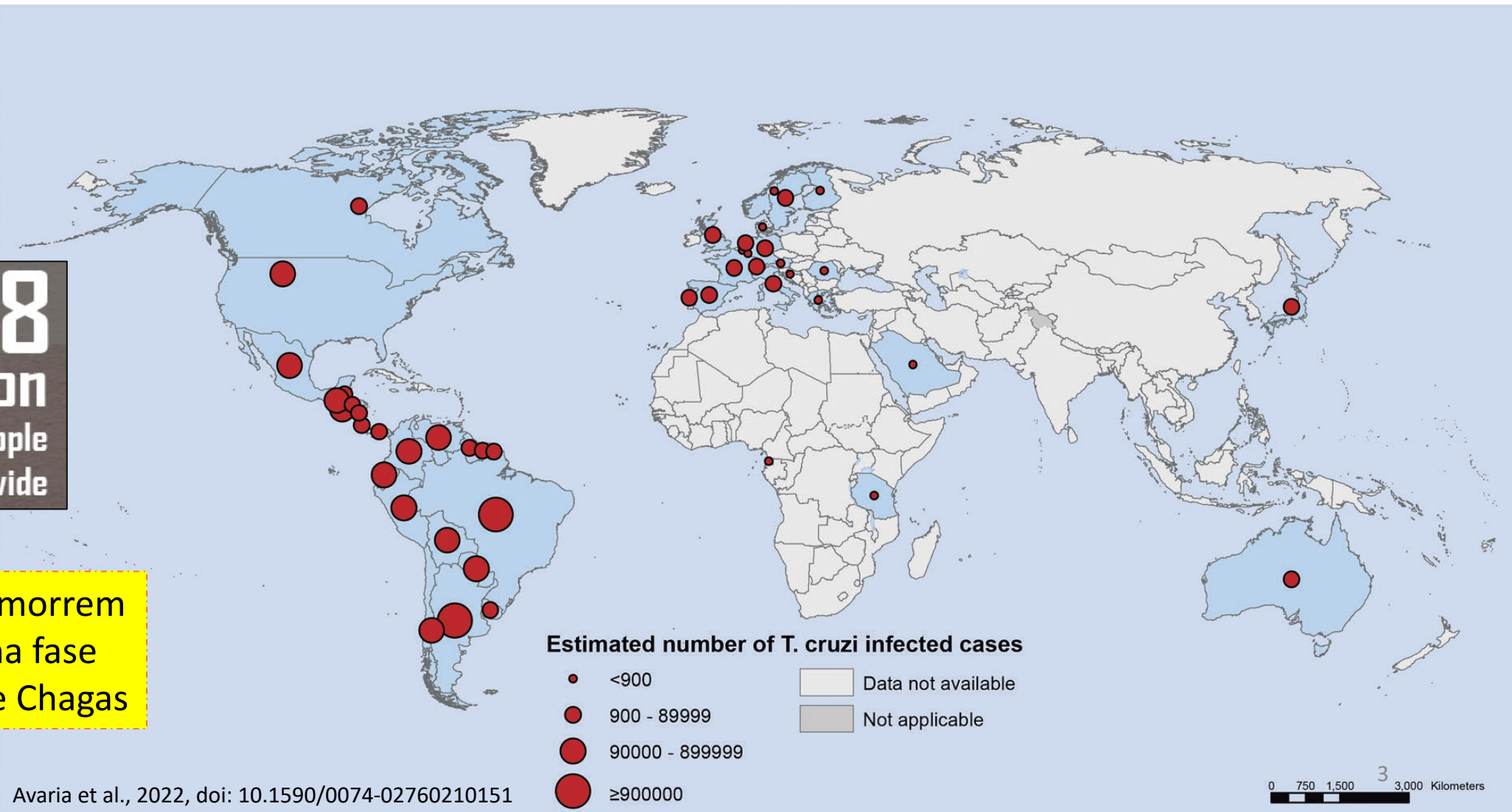
Profa. Carolina Borsoi Moraes

FCF-USP

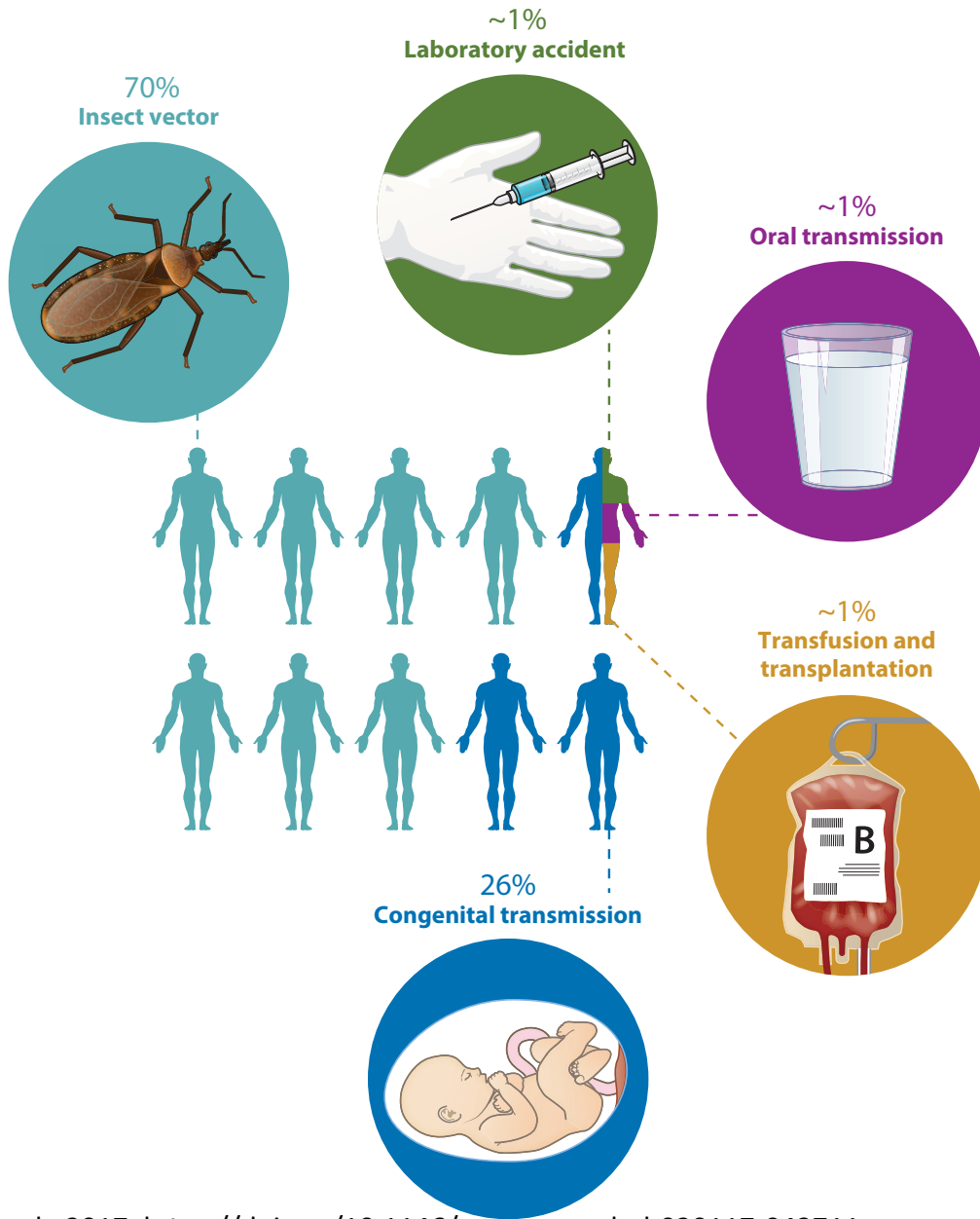
Outubro/2023

Doença de Chagas

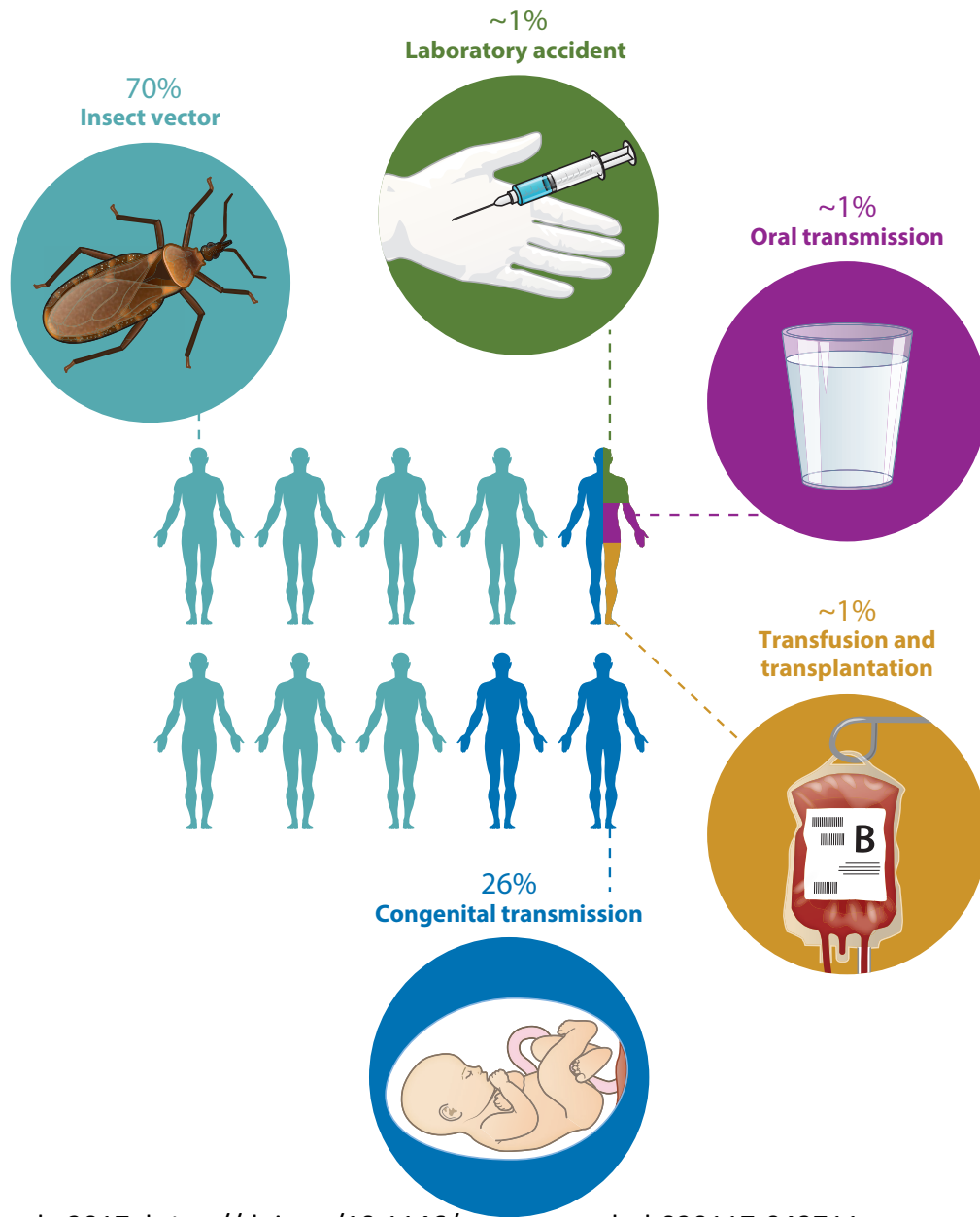
Doença de Chagas ou Tripanossomíase Americana



Transmissão da Doença de Chagas



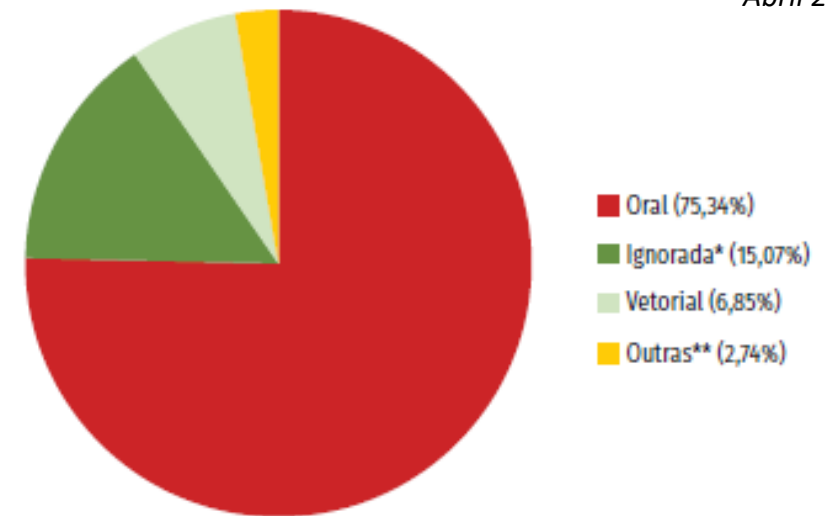
Transmissão da Doença de Chagas



Mecanismos Principais: BRASIL

- Por via oral (alimentos) *
- Por vetores (triatomíneos) ↓
- Por transfusão de sangue ou transplante de órgãos ↓
- Transplacentária (taxa de transmissão no Brasil=1%)

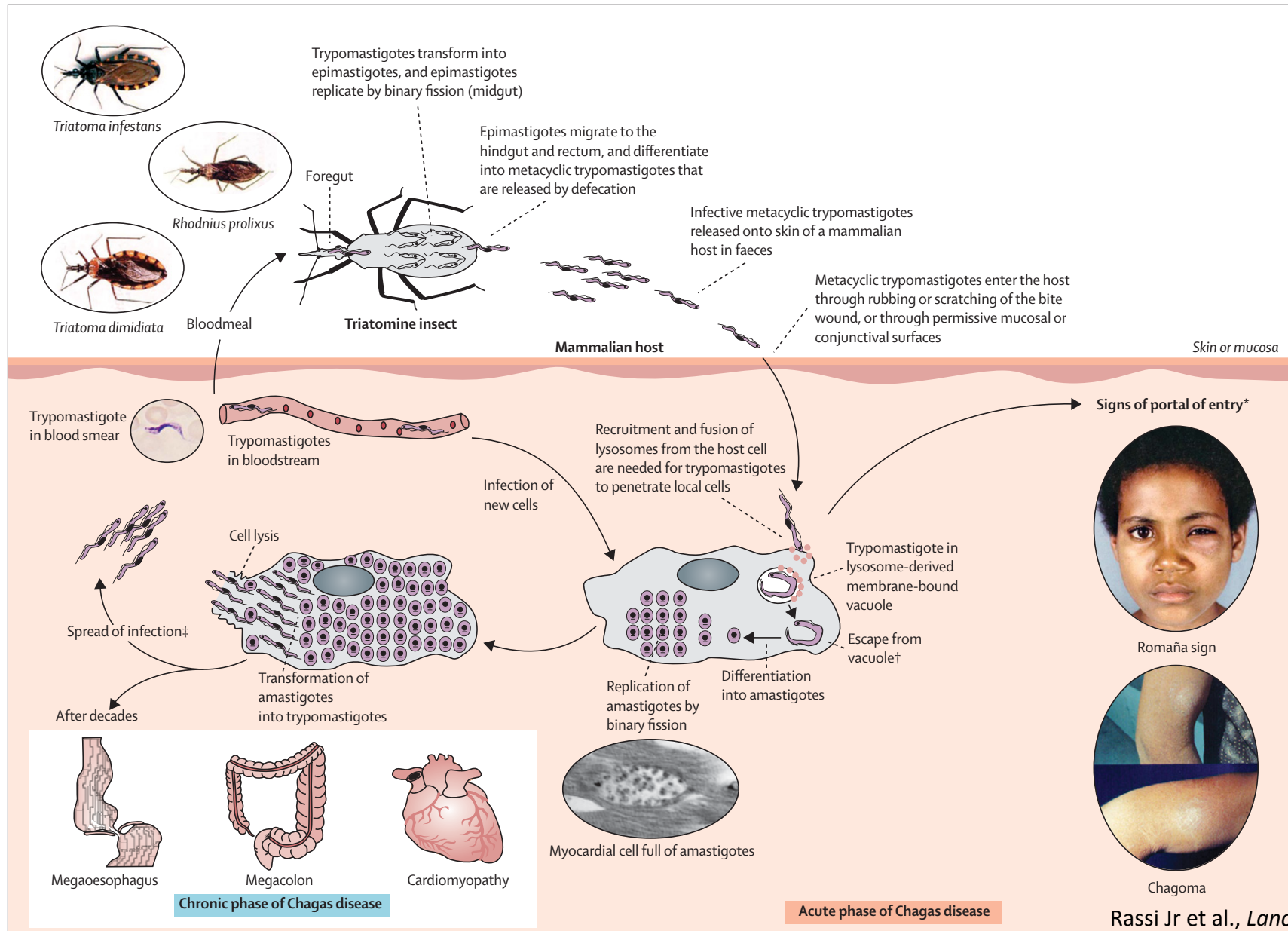
Abril 2021SVS/MS 2020



*Além do campo preenchido como ignorado, incluiu-se campos em branco. **Forma acidental. Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)/MS. Data de atualização dos dados: março/2021. Dados preliminares, sujeitos à alteração.

FIGURA 2 Distribuição de casos de doença de Chagas aguda, segundo provável forma de transmissão. Brasil, 2020.

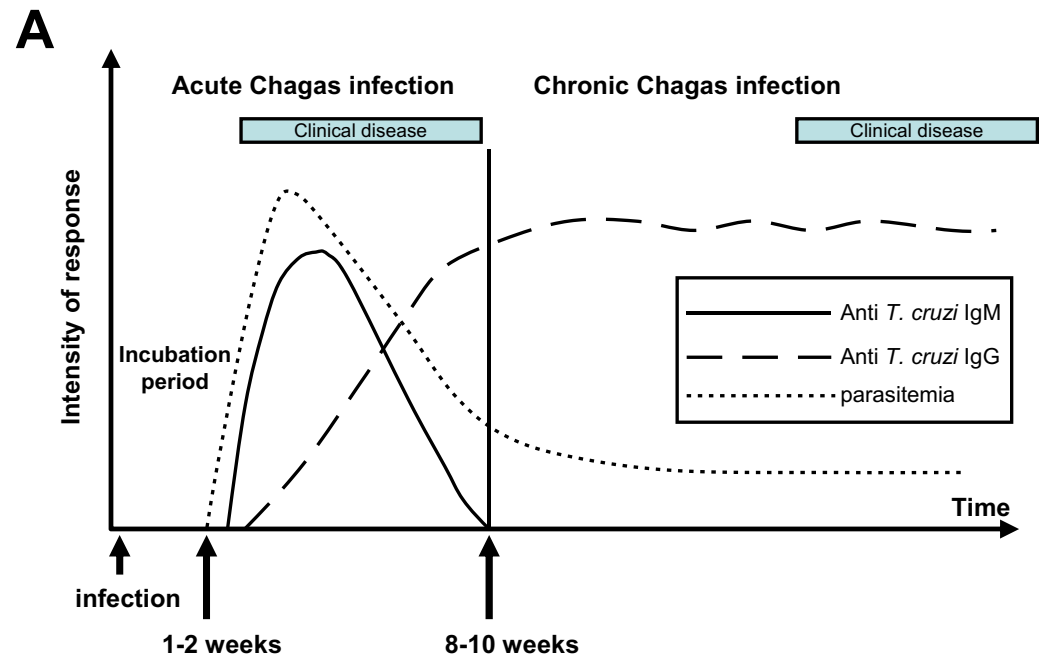
Ciclo de vida – *Trypanosoma cruzi*



Fase aguda x Fase crônica

Período de incubação da doença de Chagas:

- Transmissão vetorial: de 4 a 15 dias
- Transmissão oral: de 3 a 22 dias
- Transmissão transfusional/transplante: 30 a 40 dias ou mais
- Transmissão vertical: tempo indeterminado
- (a transmissão pode ocorrer em qualquer período da gestação ou parto)



Rassi et al., 2012, doi: 10.1016/j.idc.2012.03.002

D

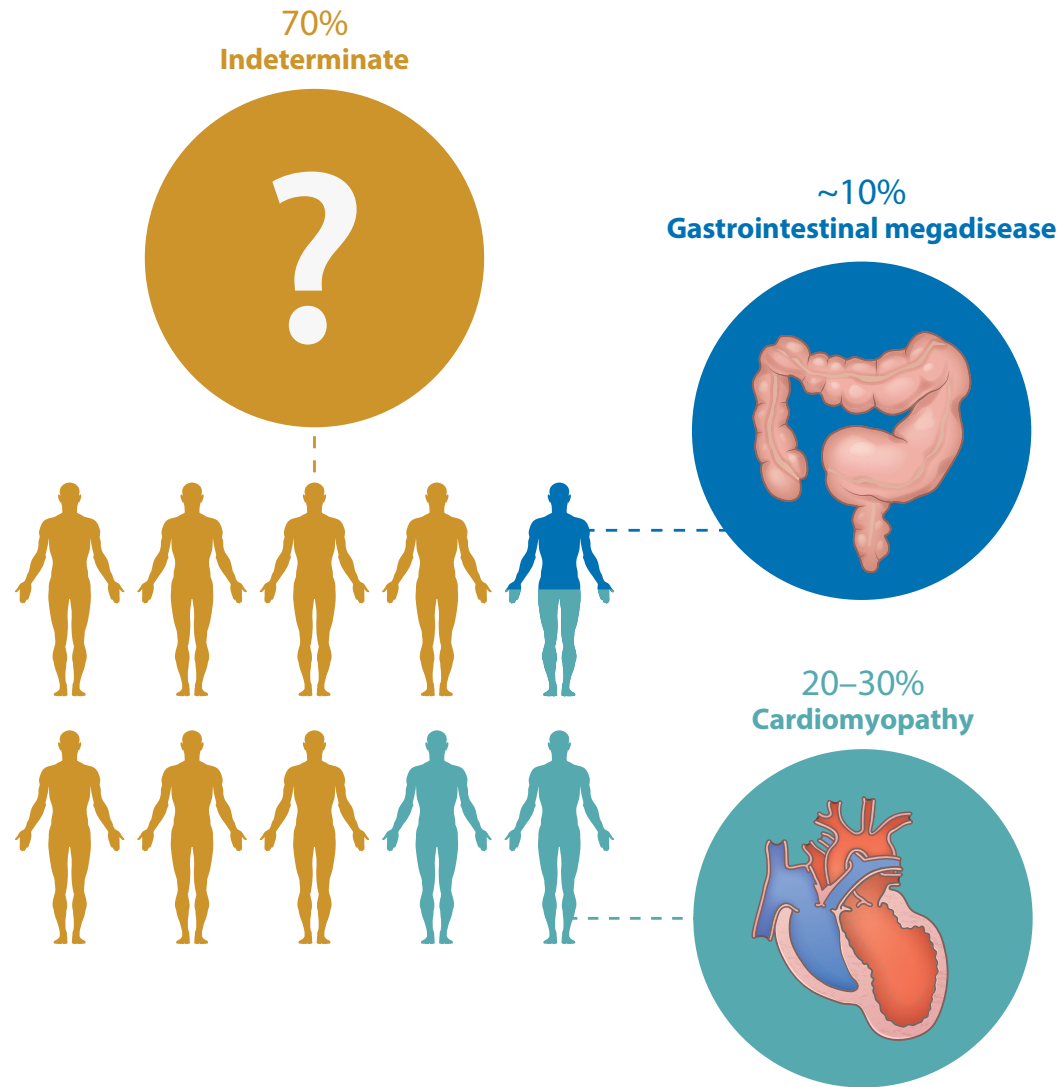
Fase aguda

Fase inicial da doença.

- Febre persistente (mais de 7 dias);
- Dor de cabeça;
- Fraqueza intensa;
- Inchaço no rosto e pernas;
- Manchas vermelhas na pele.

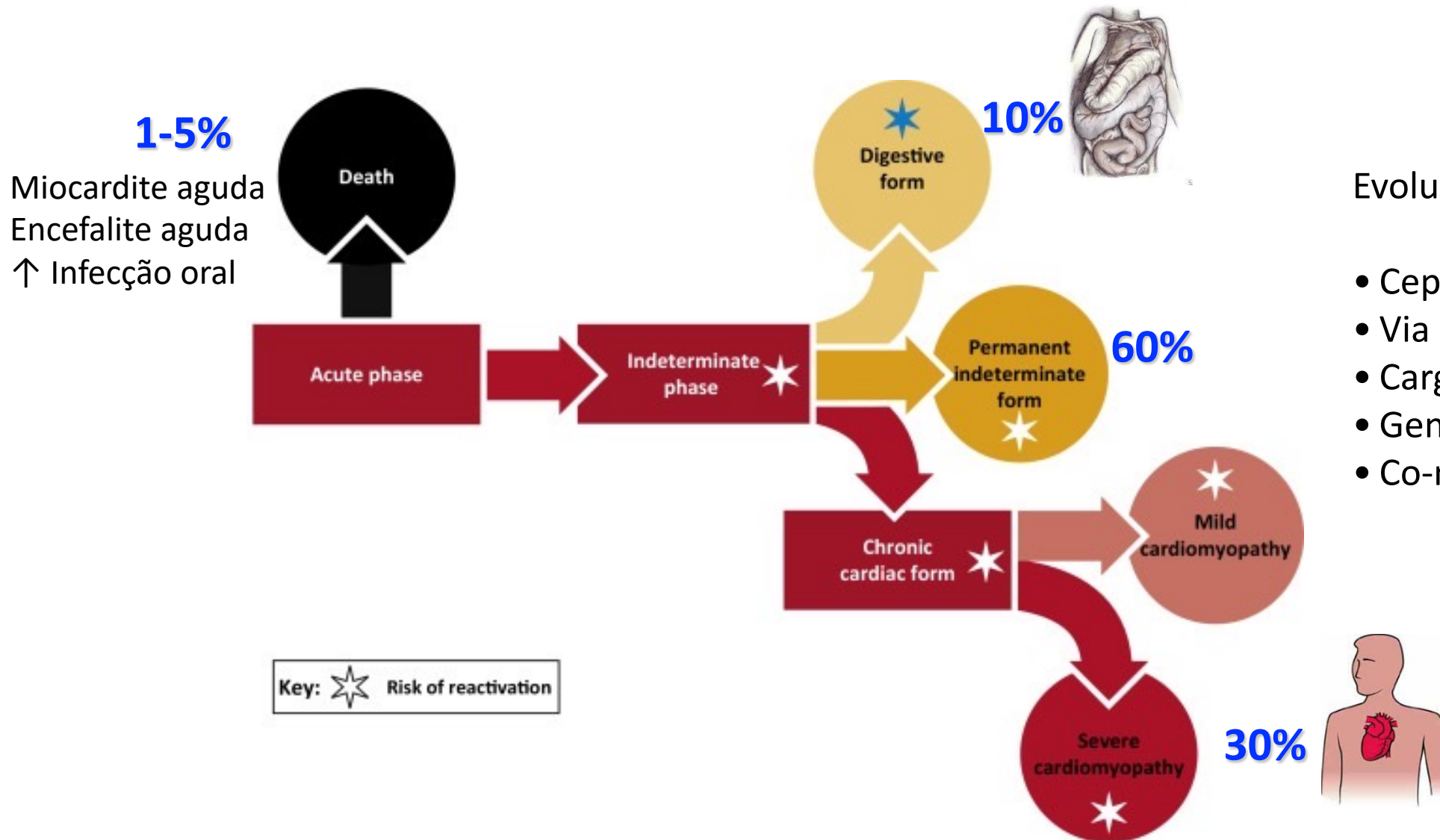
No caso de picada do barbeiro, pode aparecer uma lesão semelhante a um furúnculo no local.

Formas da Doença de Chagas



- Forma indeterminada: infecção latente e assintomática por muitos anos
- Forma cardíaca: Cardiopatia Chagásica
 - Insuficiência cardíaca congestiva
 - Arritmias
 - Tromboembolismo
- Formas digestivas: Síndromes Mega
 - Megaesôfago
 - Megacólon

Evolução da Doença de Chagas

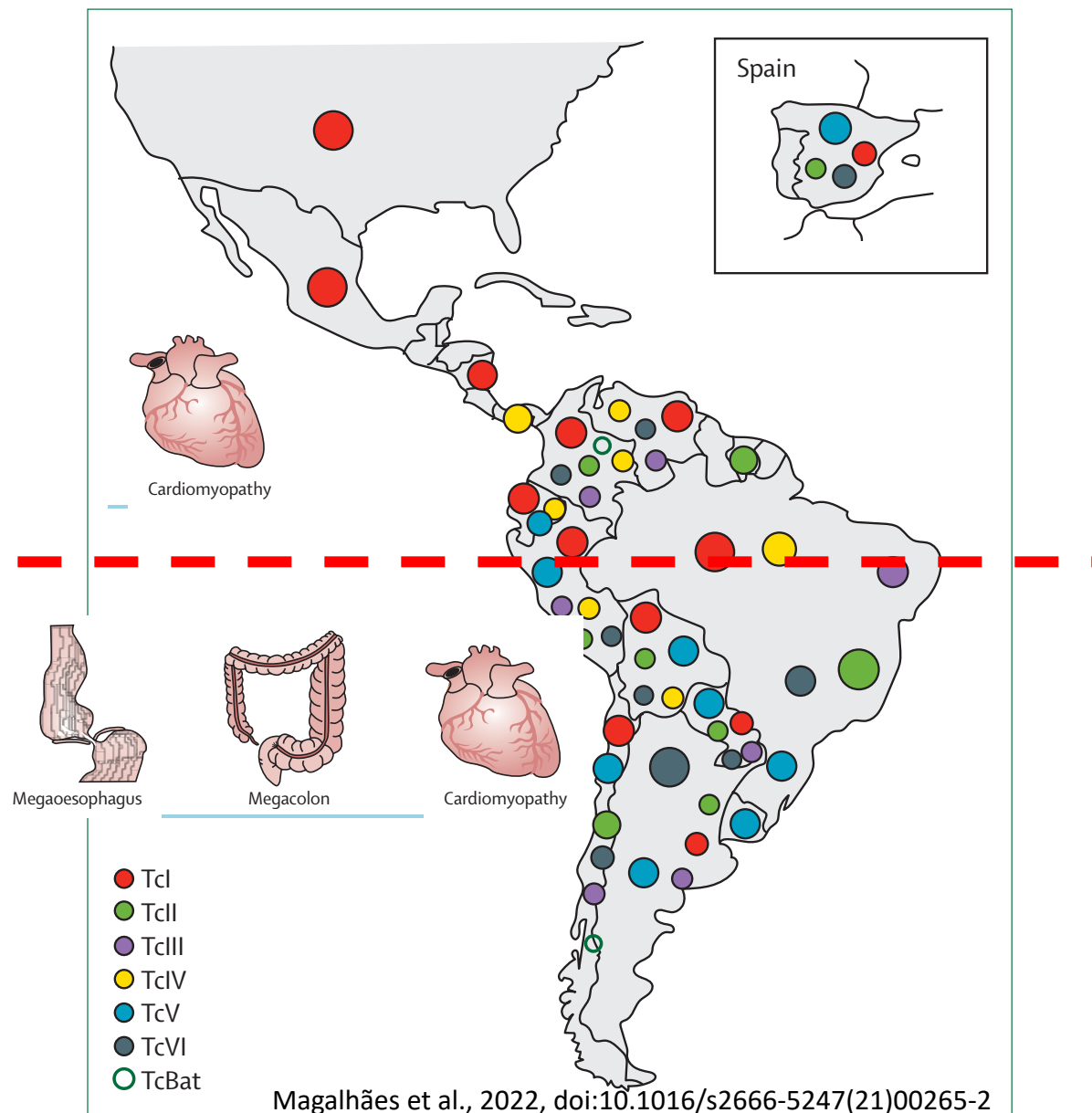


Evolução:

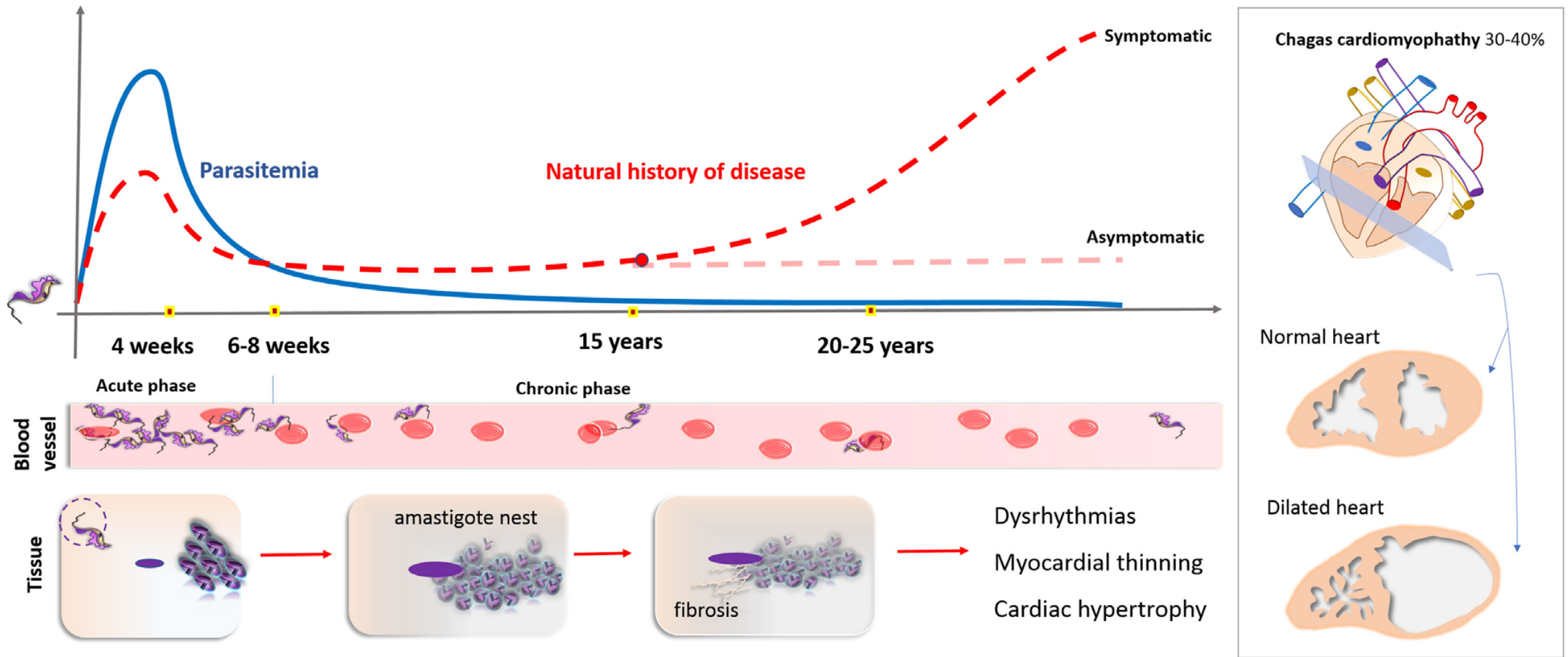
- Cepa
- Via de infecção
- Carga parasitária
- Genética hospedeiro
- Co-morbidades

Impacto da diversidade parasita/hospedeiro na Doença de Chagas

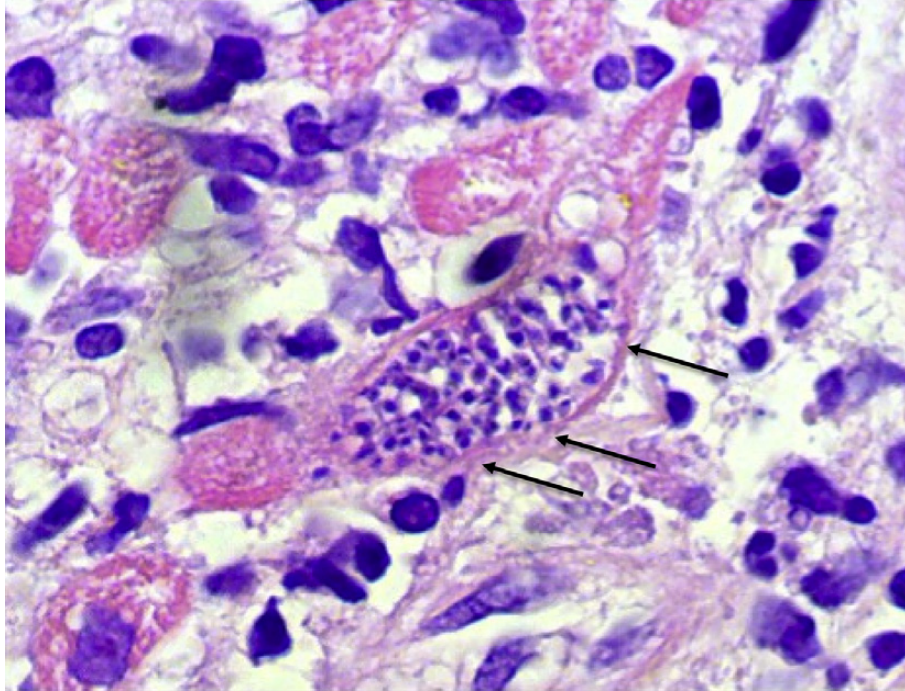
Diversidade genética do hospedeiro



Evolução da Doença de Chagas – Persistência do *T. cruzi* no hospedeiro



Cardiopatía Chagásica



1) CARDIAC RHYTHM

- > Sinus Node Dysfunction
- > Atrioventricular Block
- > Bundle Branch Block (most commonly RBBB +/- left anterior fascicular block)
- > Ventricular Arrhythmias (PVC's, VT)
- > Atrial Fibrillation

3) ANEURYSMS

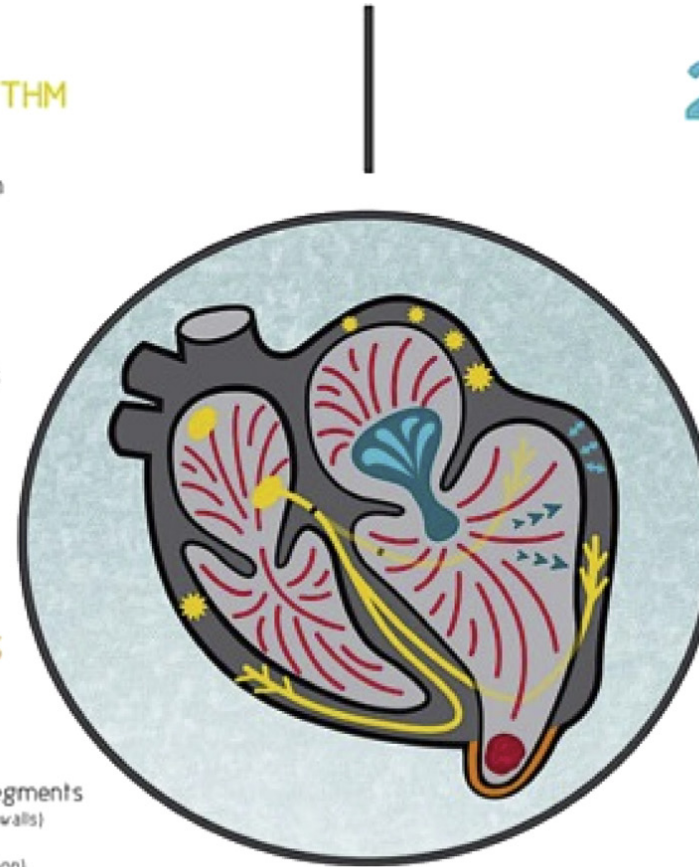
- > Left Ventricular Apical
- > Other Left Ventricular Segments (mainly inferior and inferolateral walls)
- > Right ventricular (uncommon)

2) MYOCARDIAL ABNORMALITIES

- > Segmental Wall Motion Abnormalities (apical, inferior, inferolateral, lateral)
- > Global Wall Motion Abnormalities
- > Dilated Cardiomyopathy (left, right, or biventricular)
- > Functional Mitral and/or Tricuspid Regurgitation

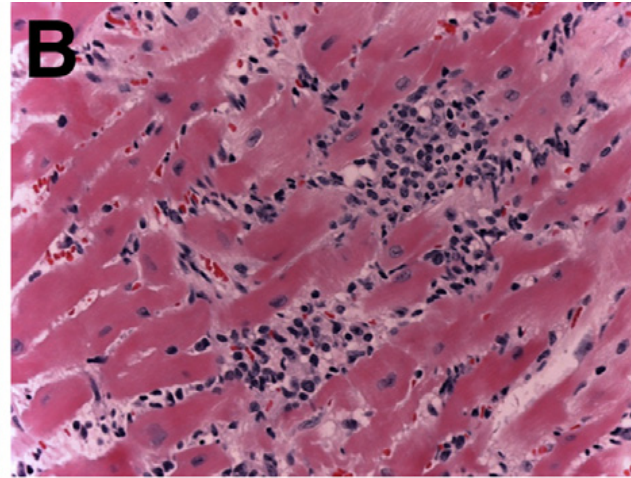
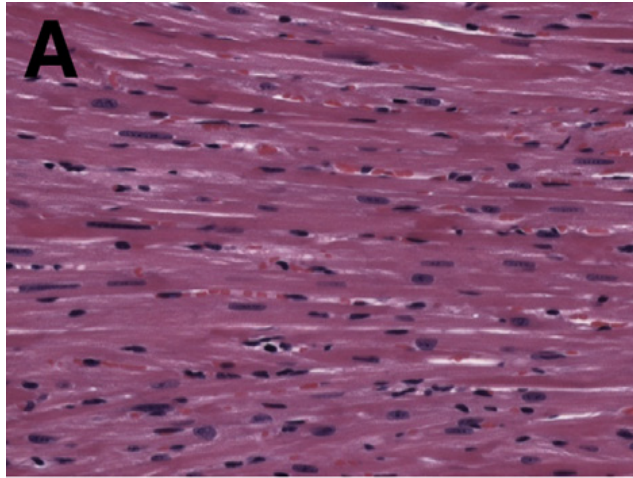
4) THROMBO-EMBOLISM

- > Risk Factors: (left ventricular aneurysm, thrombus, systolic dysfunction, atrial fibrillation)
- > Stroke > Systemic



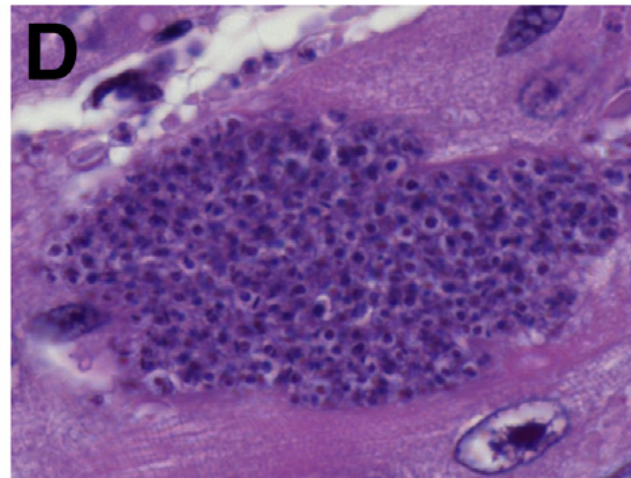
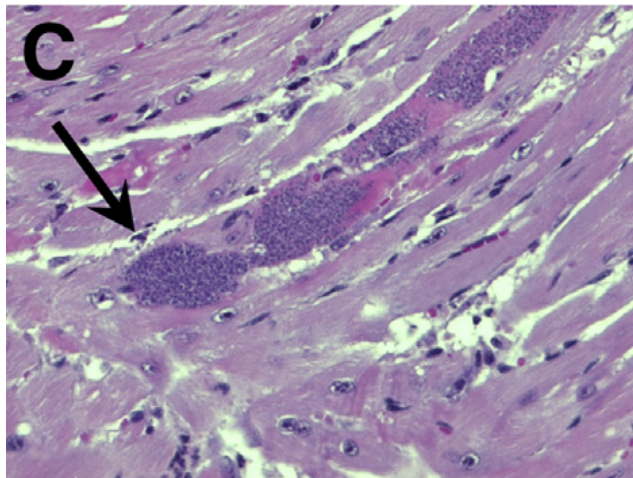
Presença do parasita não é essencial para dano ao miocárdio

Normal



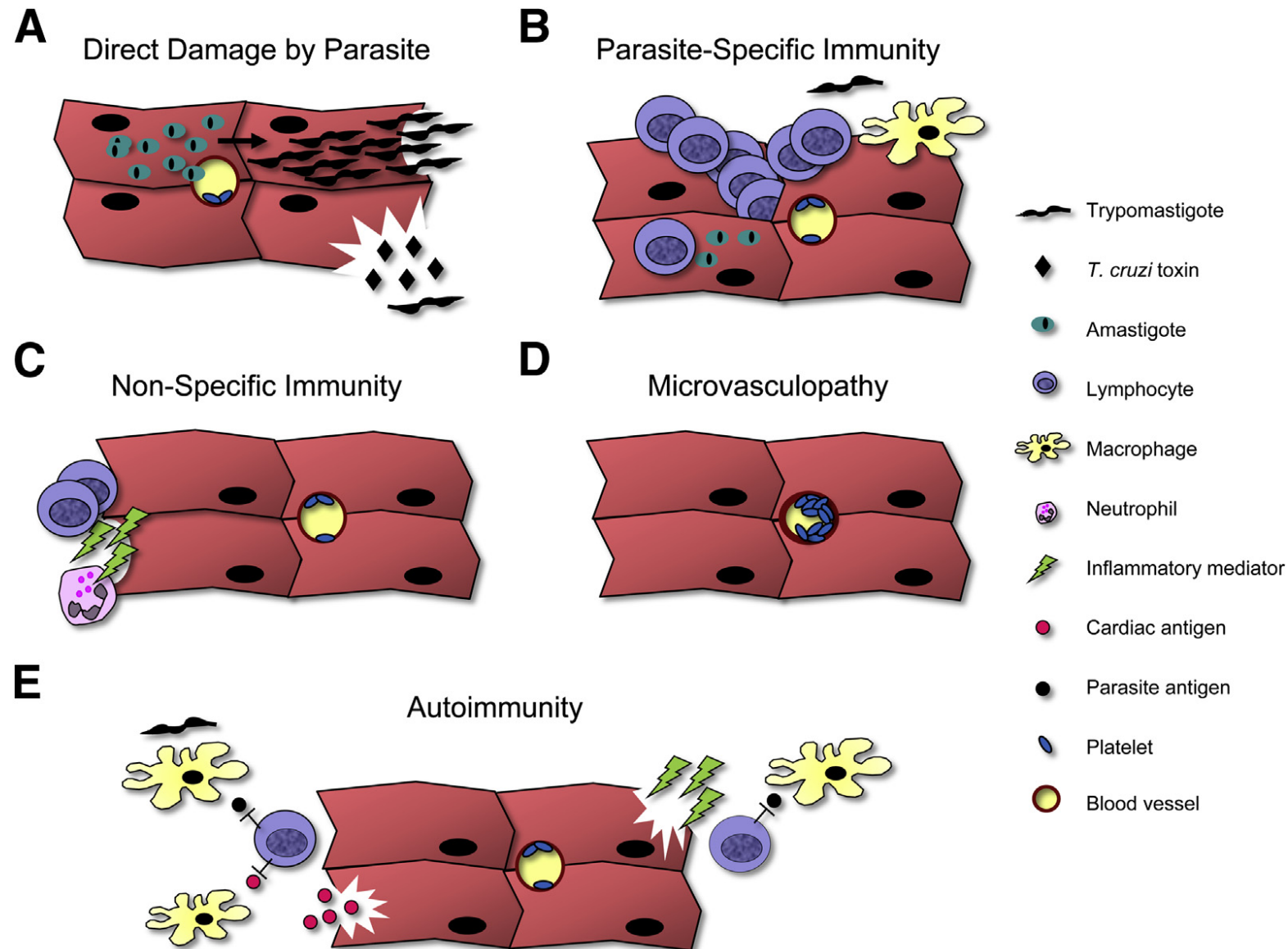
Infiltrado mononuclear
Fibrose
Edema
~~*T. cruzi*~~

Infiltrado mononuclear
Fibrose
Edema
Seta: *T. cruzi* (pseudocisto)



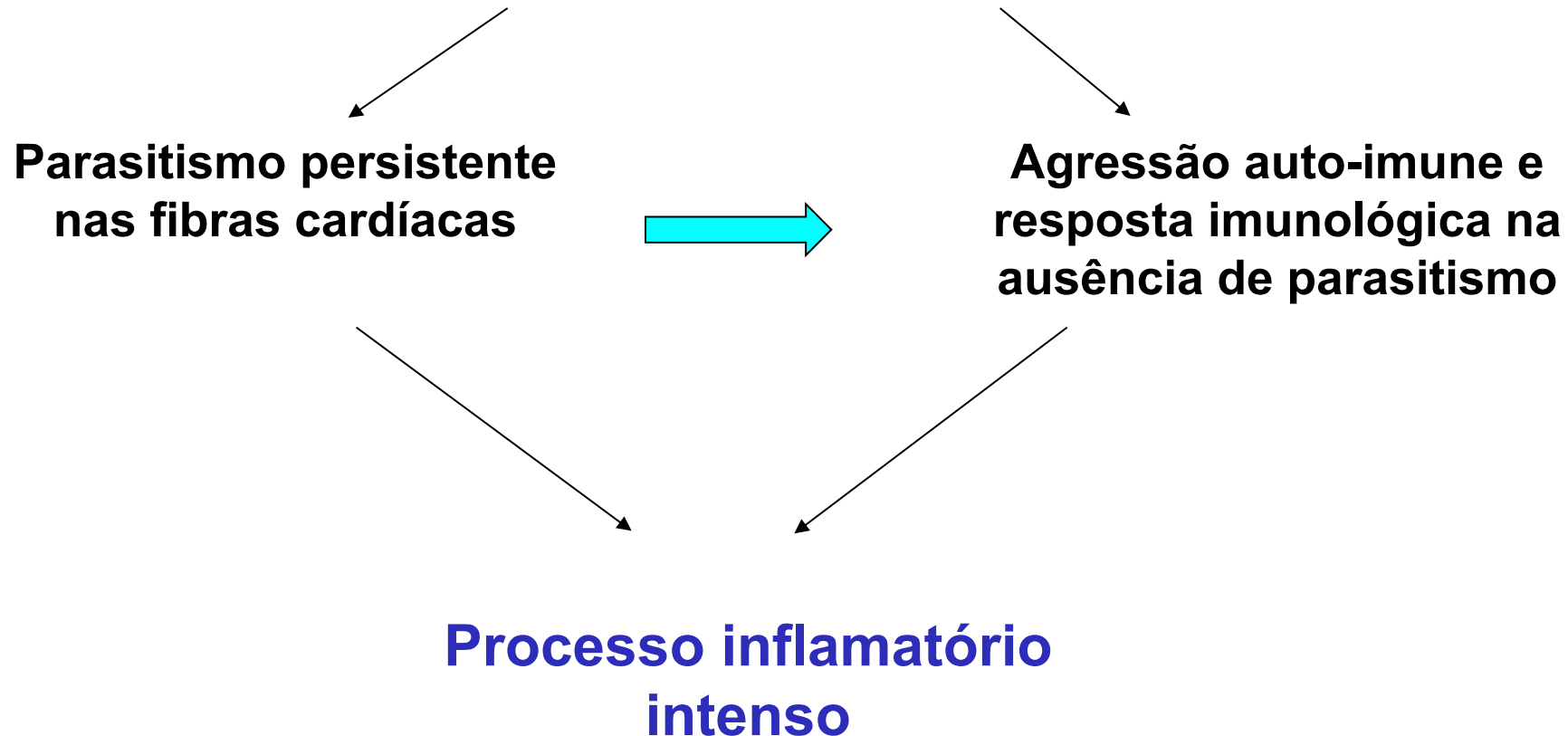
Pseudocistos
"Ninho de amastigotas"

Mecanismos que levam à lesão do miocárdio

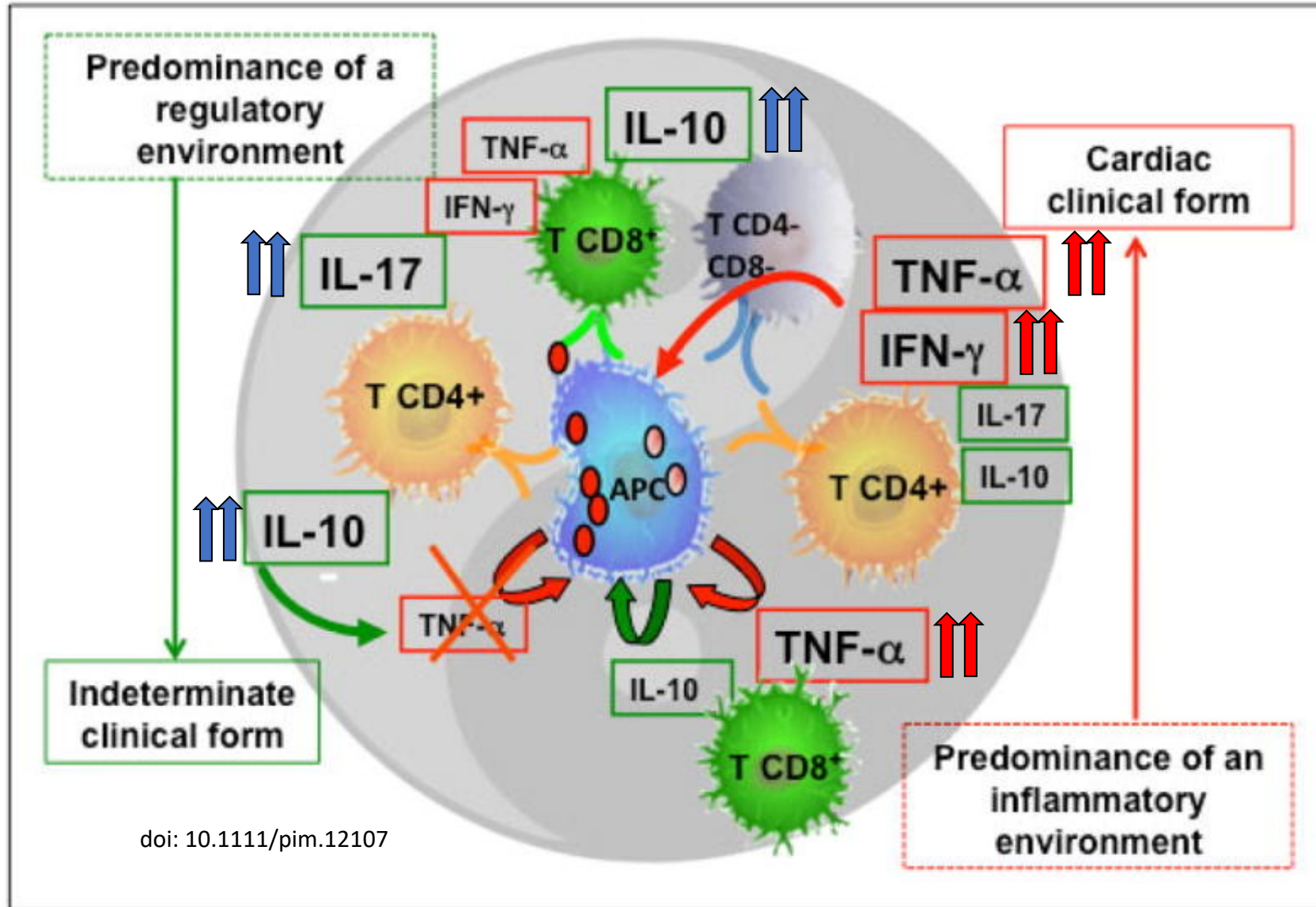


Patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC)

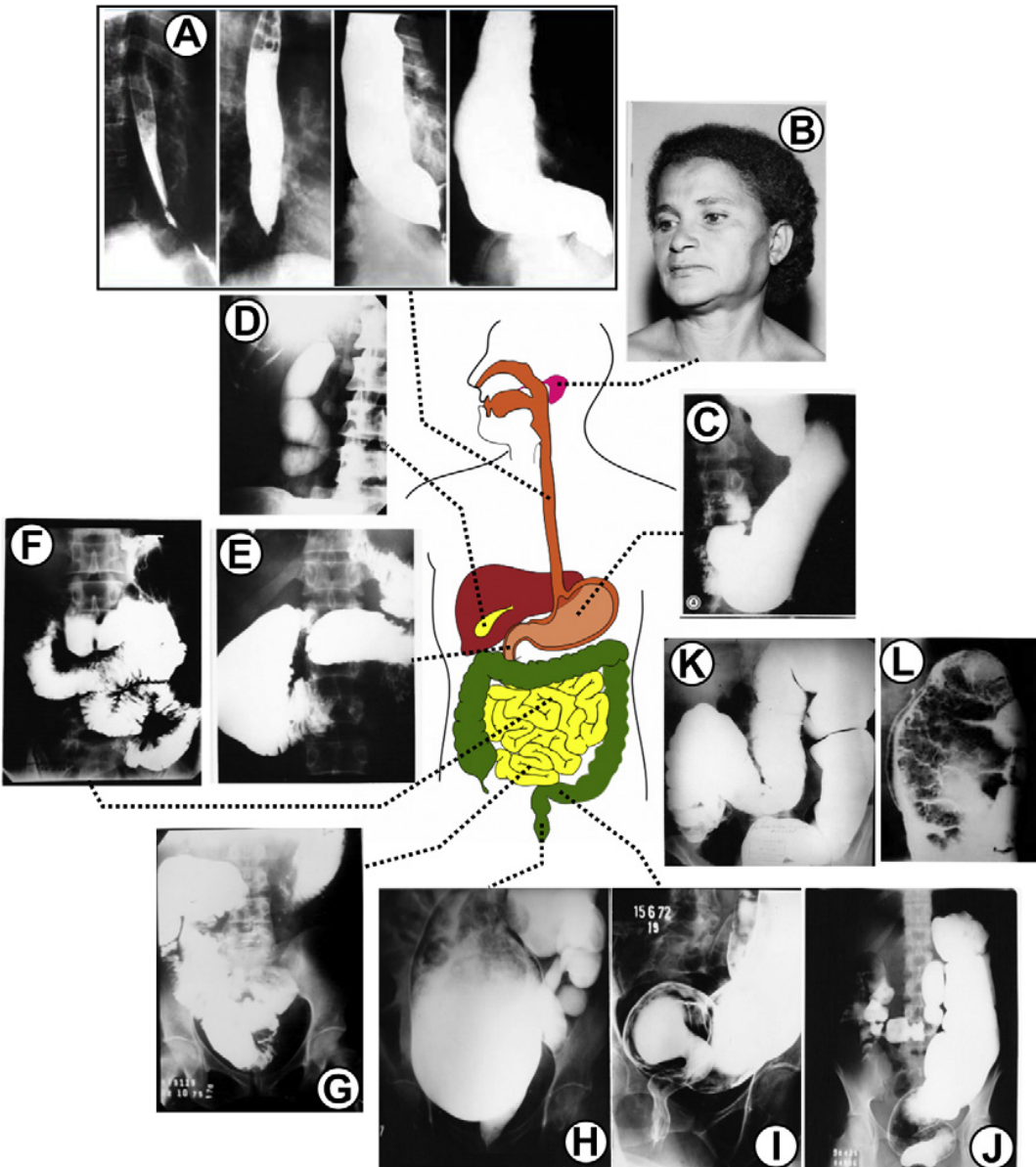
Dois mecanismos principais



Imunorregulação na Doença de Chagas Crônica

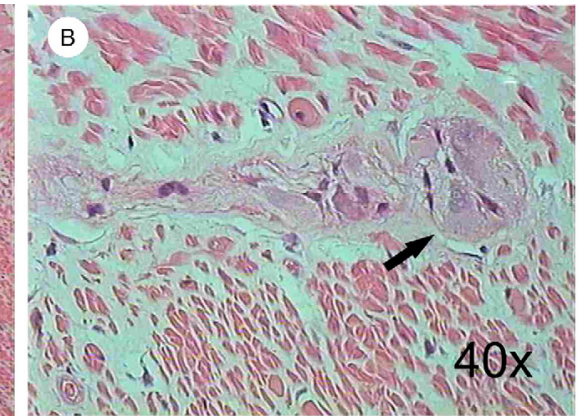
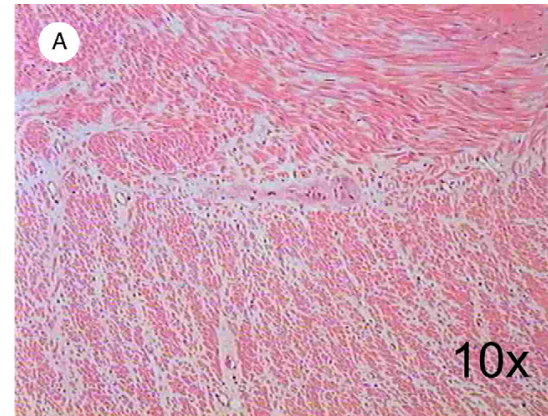


Forma Digestiva da Doença de Chagas

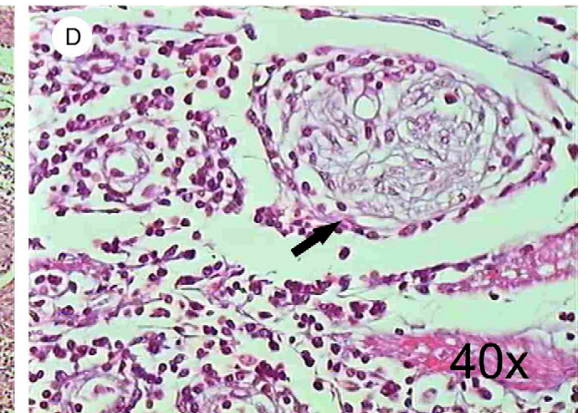
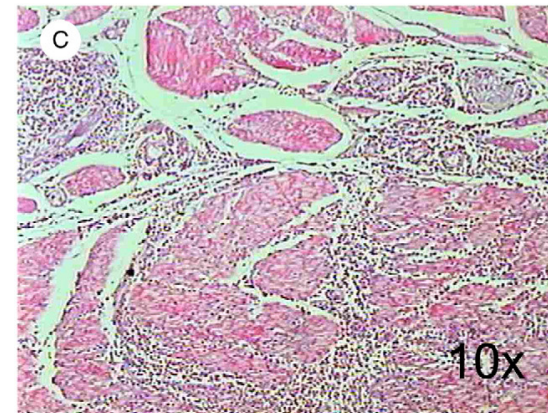


Cólon

Normal

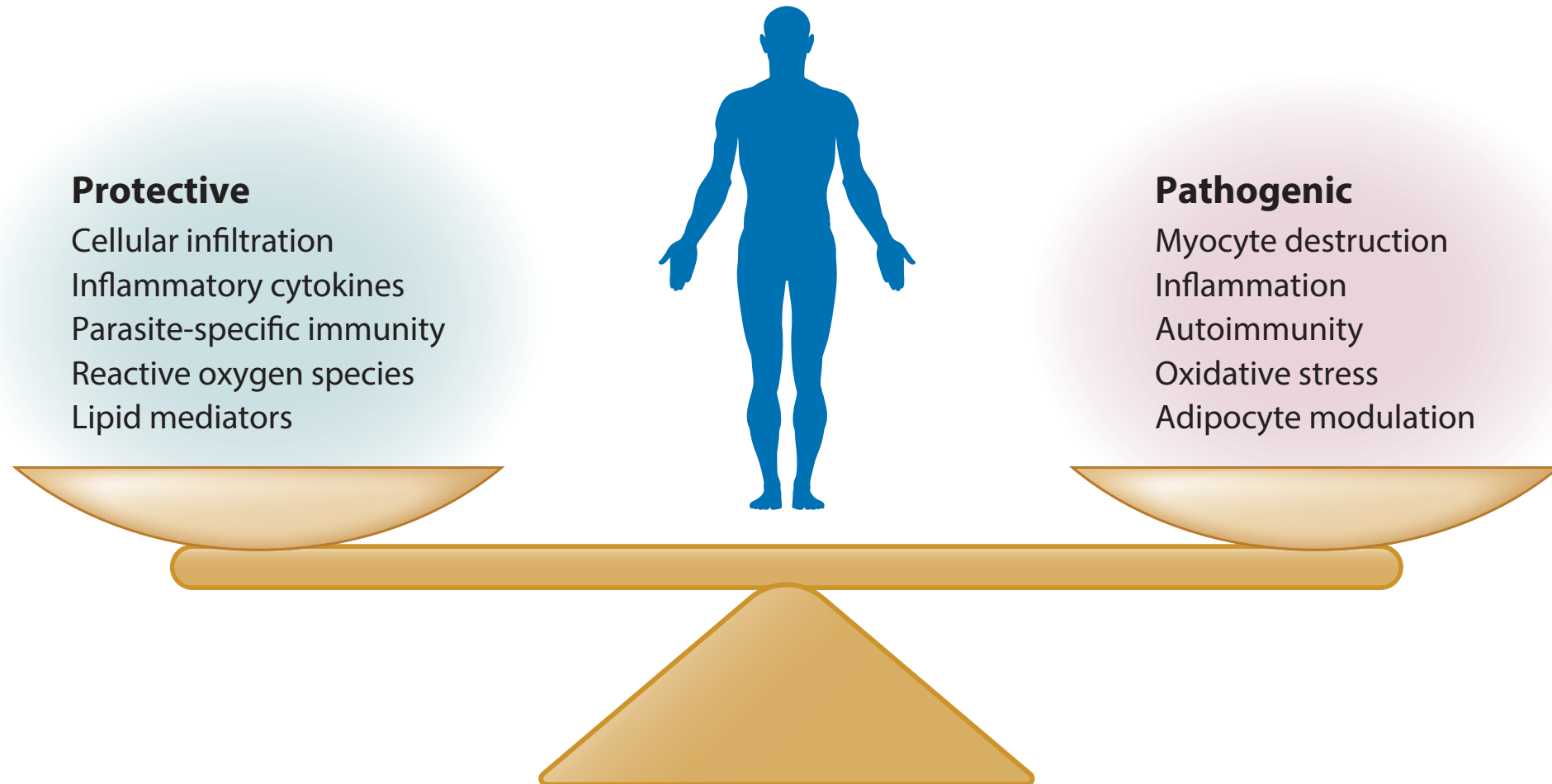


Chagásico



- Infiltrado inflamatório nas camadas musculares
- Comprometimento ou destruição dos plexos mioentéricos
- Disfunção tubo digestório

Relação simbiótica: sobrevivência do parasita x sobrevivência do hospedeiro



There are only

2 Medicines

TO TREAT CHAGAS:



But they're not perfect:

OF LIMITED ACCESS

- ☹ NOT VERY EFFECTIVE IN THE CHRONIC PHASE
- ☹ TREATMENT MUST BE DONE UNDER A DOCTOR'S SUPERVISION FOR TWO MONTHS
- ☹ MAY CAUSE SERIOUS ADVERSE SIDE EFFECTS

Recomendações terapêuticas para tratamento etiológico da doença de Chagas

Fase da doença de Chagas	Características	Tratamento etiológico
Aguda	Todas as faixas etárias	1a linha: benznidazol 2a linha: nifurtimox
Crônica indeterminada ou digestiva	Crianças e adolescentes	1a linha: benznidazol 2a linha: nifurtimox
	Adultos < 50 anos	1a linha: benznidazol Não usar nifurtimox
	Adultos ≥ 50 anos	Não tratar de rotina**
Crônica cardíaca (fases iniciais*)	Todas as faixas etárias	Decisão compartilhada: oferecer possibilidade de tratamento, sendo tratar com benznidazol ou não tratar alternativas válidas. Não usar nifurtimox
Crônica cardíaca (doença avançada)	Todas as faixas etárias	Não tratar

Tratamento etiológico da Doença de Chagas

Tabela 6. Posologia do tratamento antiparasitário na doença de Chagas

Medicamento	Público	Posologia
Benznidazol Comprimidos de 12,5 mg (pediátrico) e de 100 mg (adulto)	Adulto	(1) 5 mg/kg/dia, 1 a 3x ao dia, por 60 dias, ou (2) 300 mg/dia, 2 a 3x ao dia, pelo número de dias equivalente ao peso do indivíduo (máximo 80 dias)
Único avanço nos últimos 50 anos	Pediátrico	5 a 10 mg/kg/dia, 2x ao dia, por 60 dias. Esquemas sugeridos: <ul style="list-style-type: none">• Entre 2,5 e 5 kg: 1 comprimido (12,5 mg), 2x ao dia• Entre 5 e 10 kg: 2 comprimidos (25 mg), 2x ao dia• Entre 10 e 15 kg: 3 comprimidos (37,5 mg), 3x ao dia
Nifurtimox Comprimidos de 120 mg	Adulto	10 mg/kg/dia, 3x ao dia, por 60 dias
	Pediátrico	15 mg/kg/dia, 3x ao dia, por 60 dias

Eficácia do tratamento x fase da doença

Indicações do Tratamento Específico	Efetividade alcançada
Infecção aguda	>60%
Infecção congênita	>95% (até o 6º mês de vida)
Infecção acidental (quimioprofilaxia)	100%
Pacientes transplantados (quimioprofilaxia)	100%
Reativação em imunossuprimidos	?
Infecção crônica recente (até 14 anos)	50 a 60%
Forma indeterminada	?*
Infecção crônica antiga (15-60 anos)	?*

Em boletim da OMS, fica autorizado o tratamento parasiticida a todo paciente chagásico, desde que seja prescrito por médico com experiência no manuseio da medicação e que tenha condições de diagnosticar e atender possíveis efeitos colaterais, além de garantir acompanhamento pós-tratamento.

* Indicação não consensual

Considerações sobre o tratamento antiparasitário

1. Sem efeito benéfico na fase crônica tardia da doença.
2. Efeitos adversos (benznidazol ~53%; nifurtimox ~85%).
3. Longos períodos de administração (60 dias) sob supervisão médica.
4. Eficácia variada, dependendo da área geográfica.
5. Necessidade de cura parasitológica: ausência de biomarcadores validados.

Leishmaniose Visceral

As Leishmanioses

- 88 países são considerados regiões endêmicas: Américas, África, Ásia e sul da Europa
- Cerca de 12 milhões de pessoas estão infectadas;
- Estima-se ~ 2 milhões de novos casos por ano, sendo 1,5 milhões de leishmaniose cutânea e 500 mil de leishmaniose visceral;
- > 50 mil mortes/ano (leishmaniose visceral);
- 350 milhões de pessoas estão sob risco de infecção

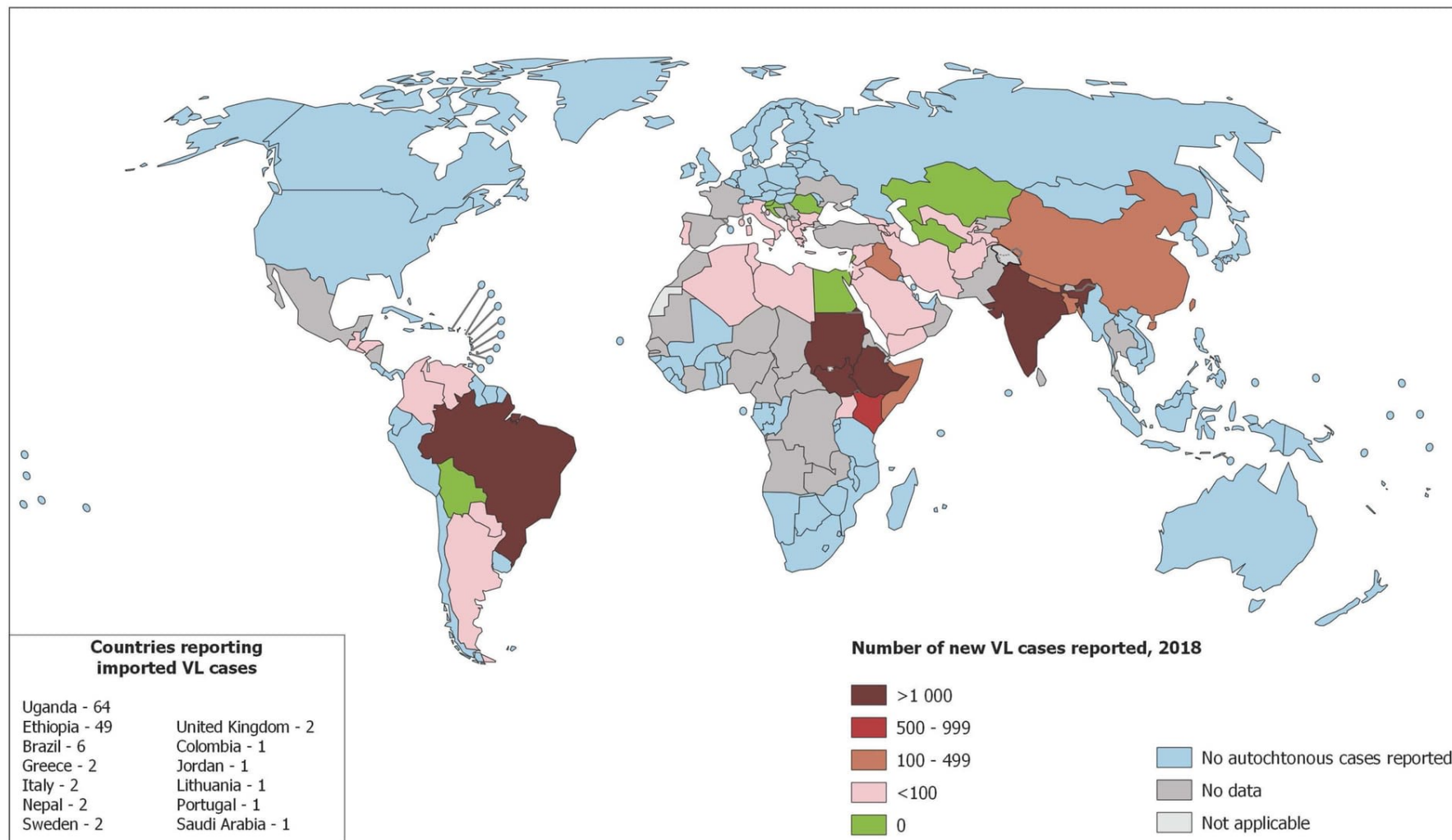
Leishmaniose = Doença do Sistema Fagocítico mononuclear

1. Leishmaníase cutânea (*) – lesões cutâneas (limitadas”- benigna)
2. Leishmaníase muco cutânea (*) (cutâneo-mucosa- mutilantes) lesões destrutivas nas mucosas do nariz, boca e faringe - mutilante
3. Leishmaníase cutânea difusa – indivíduos anérgicos ou tardios – após Calazar (febre negra)
4. Leishmaníase visceral ou calazar – tropismo - baço, fígado, da medula óssea e tecidos linfóides (sistema fagócito mononuclear – SFM)

(*) Leishmaníase tegumentar americana

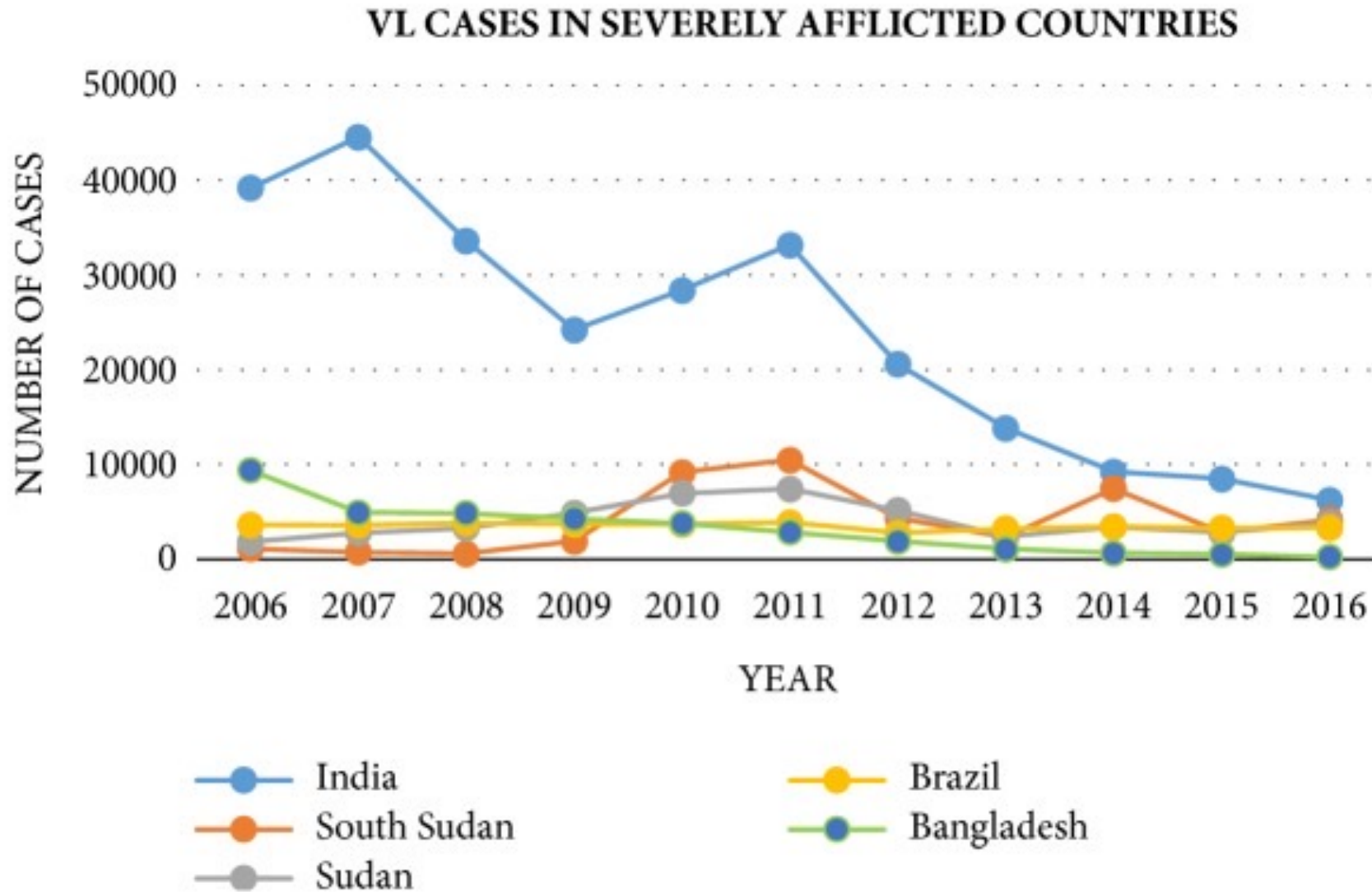
Epidemiologia no Mundo - LV

Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide, 2018



> 90% dos casos = 10 países (2019): Brasil, Etiópia, Eritreia, Sudão, Sudão do Sul, Índia, Iraque, Quênia, Nepal, Somália.

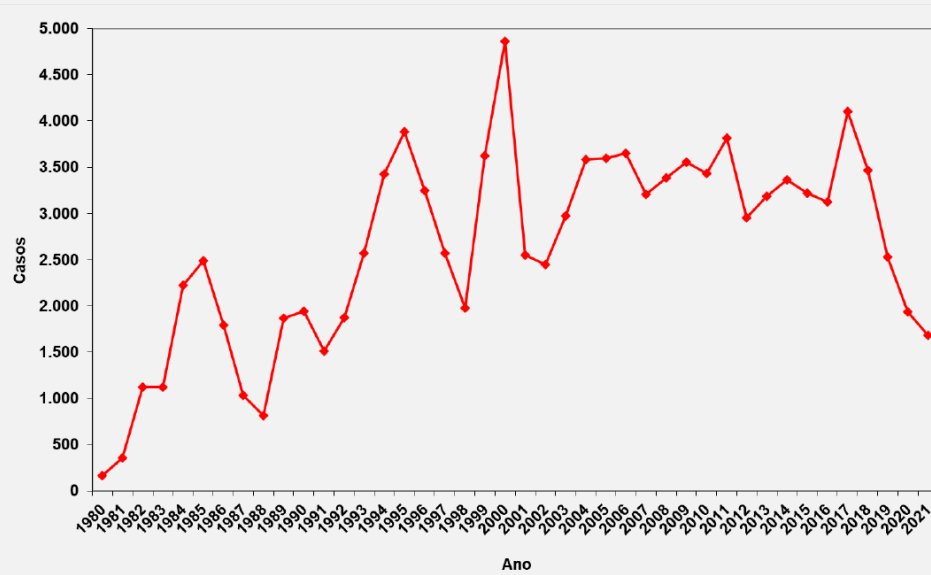
Epidemiologia no Mundo - LV



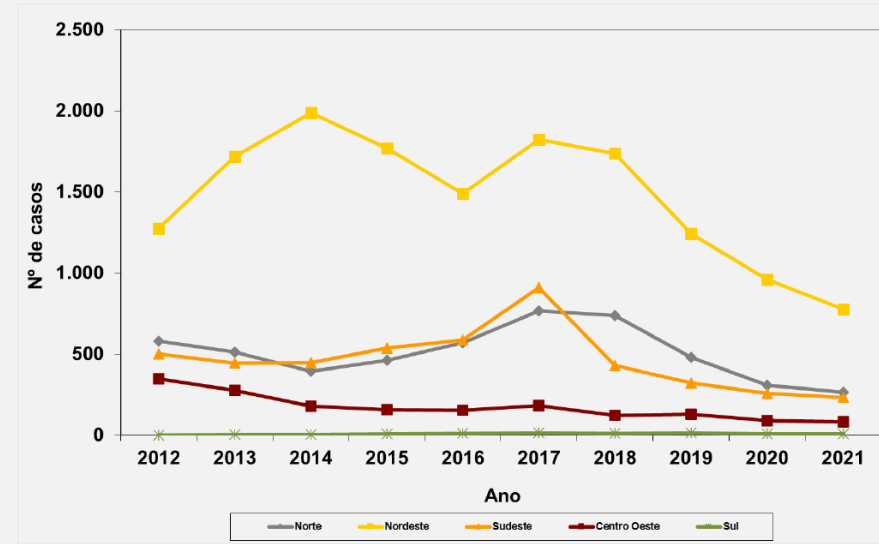
doi: [10.1155/2018/9872095](https://doi.org/10.1155/2018/9872095)

Epidemiologia no Mundo - Brasil

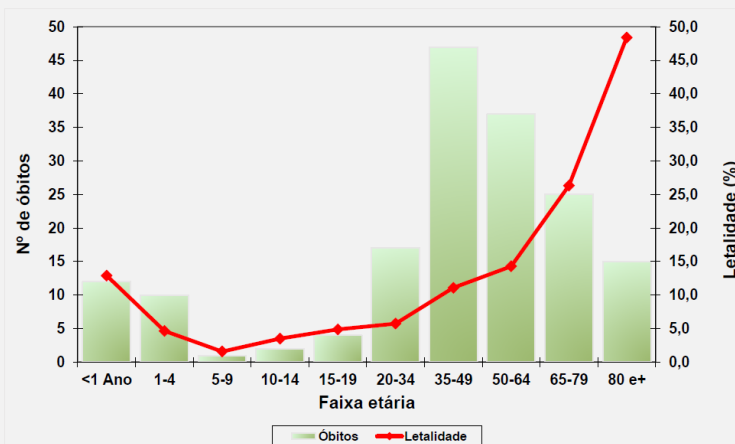
Casos de leishmaniose visceral. Brasil, 1980 a 2021



Casos de leishmaniose visceral por região. Brasil, 2012 a 2021



Óbitos e taxa de letalidade de leishmaniose visceral por faixa etária. Brasil, 2021



- Nordeste
- Urbanização
- Maior letalidade em populações vulneráveis

3000 novos casos humanos por ano e um
coeficiente de incidência de 1,98
casos/100.000 habitantes

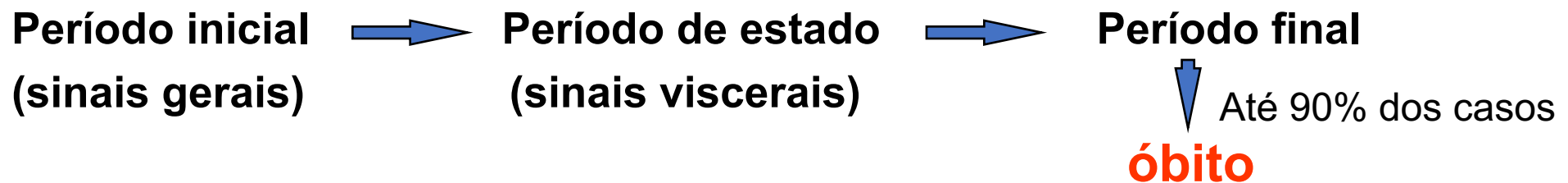
**Brasil é o país com a maior incidência de
Leishmaniose Visceral no mundo**

Leishmaniose Visceral

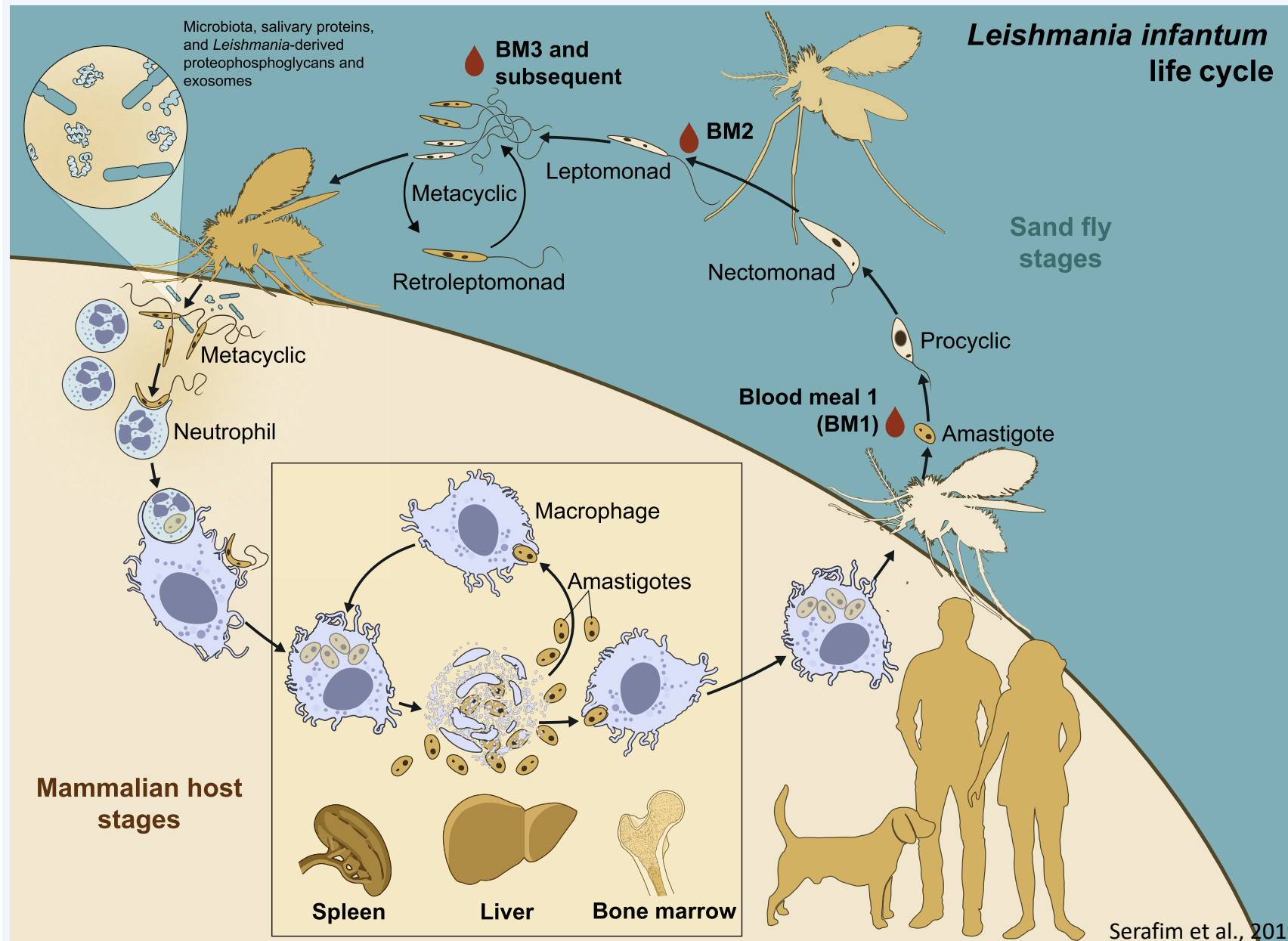
- Agentes etiológicos:
 - *Leishmania (L.) donovani* (Laveran & Mensil, 1903)
 - *Leishmania (L.) infantum* (Nicolle, 1908)
 - *Leishmania (L.) chagasi* (Cunha & Chagas, 1937)
- Vetor: *Lutzomyia longipalpis*
- Período de incubação: 10 dias a 24 meses (média 2 a 6 meses)
- Visceralização das amastigotas para órgãos linfóides

Leishmaniose Visceral

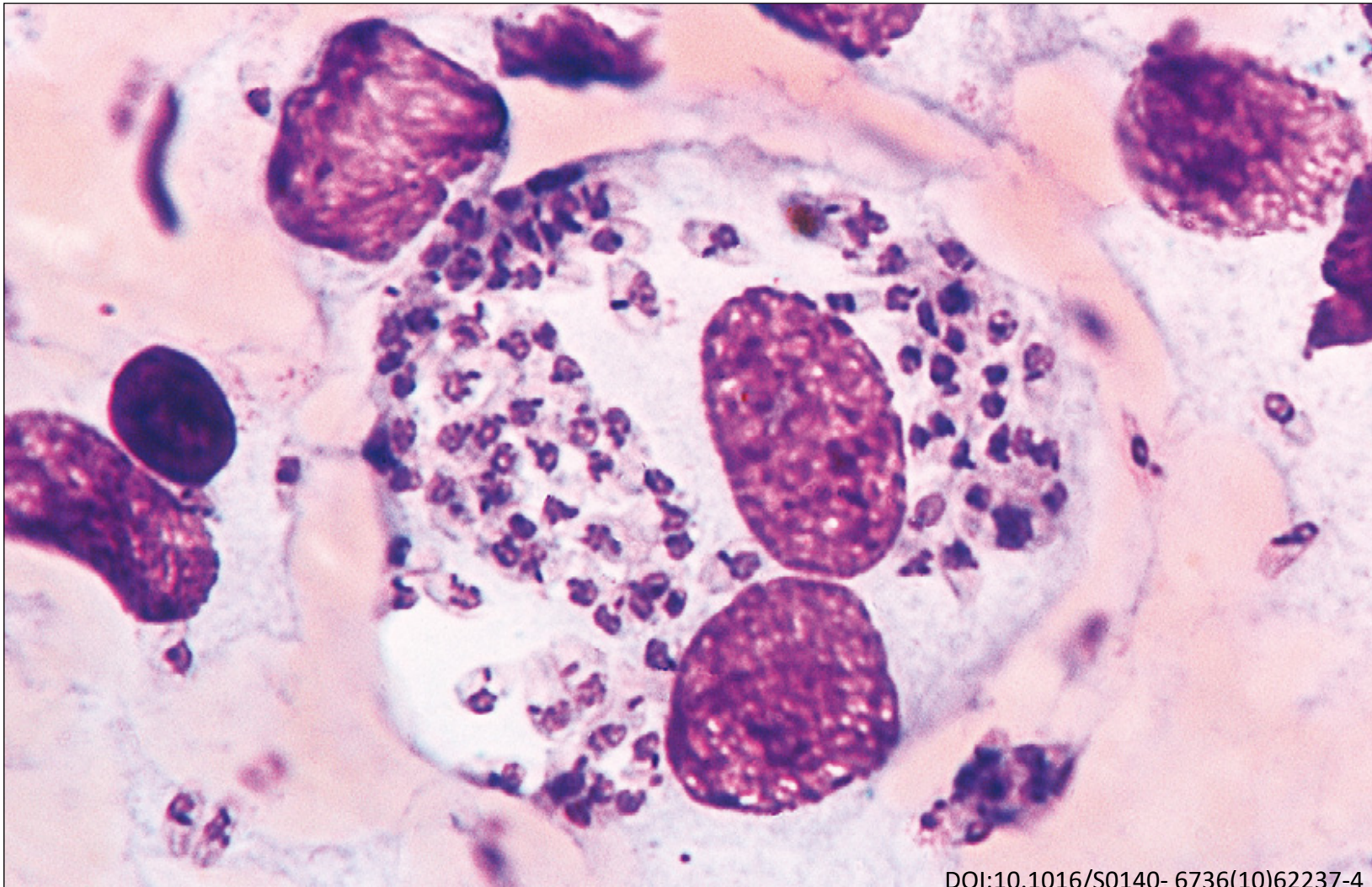
- Agentes etiológicos:
 - *Leishmania (L.) donovani* (Laveran & Mensil, 1903)
 - *Leishmania (L.) infantum* (Nicolle, 1908)
 - *Leishmania (L.) chagasi* (Cunha & Chagas, 1937)
- Período de incubação: 10 dias a 24 meses (média 2 a 6 meses)
- Visceralização das amastigotas para órgãos linfóides



Ciclo de vida

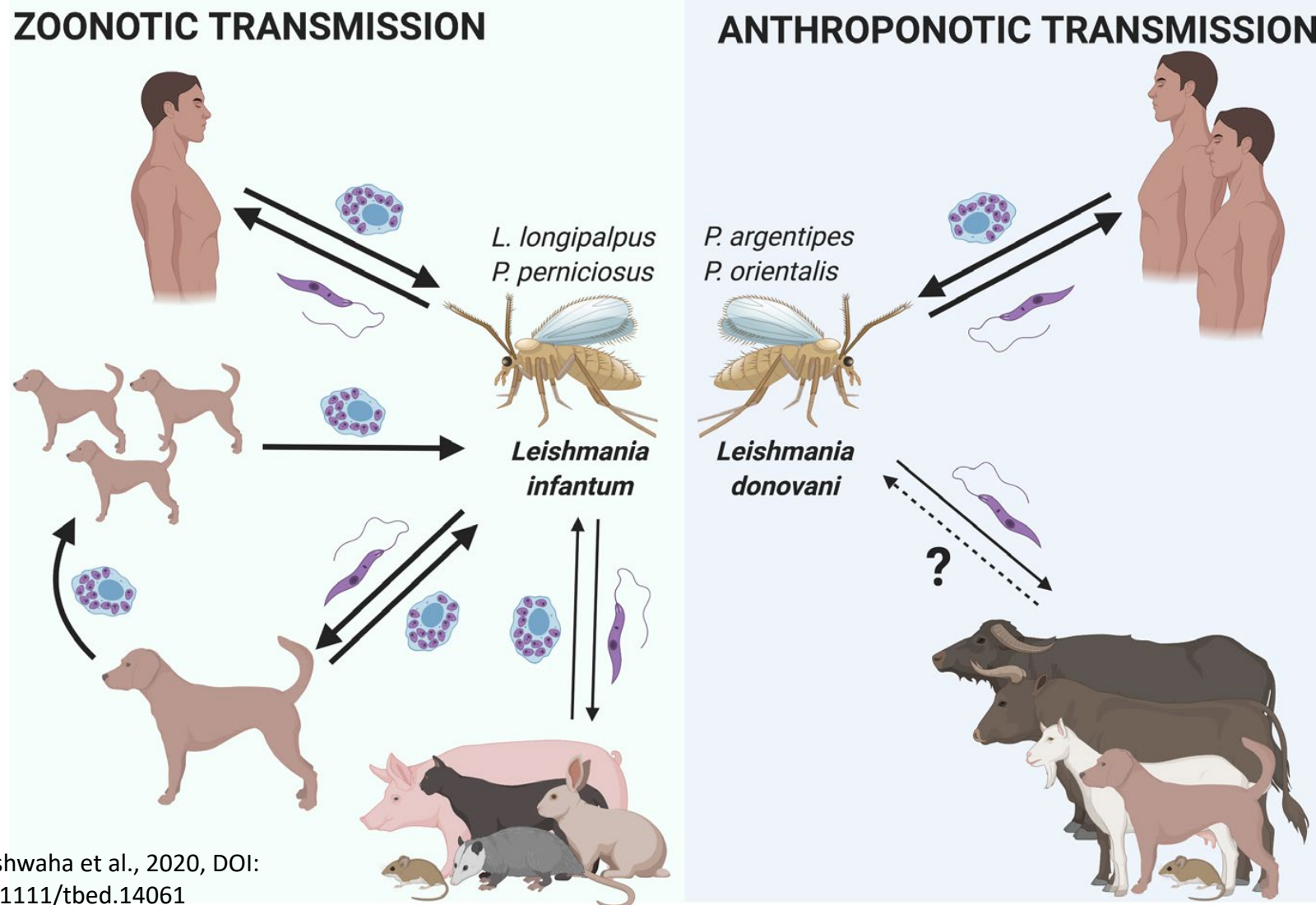


Seção de um baço de paciente de LV - macrófago infectado com amastigotas de *Leishmania*

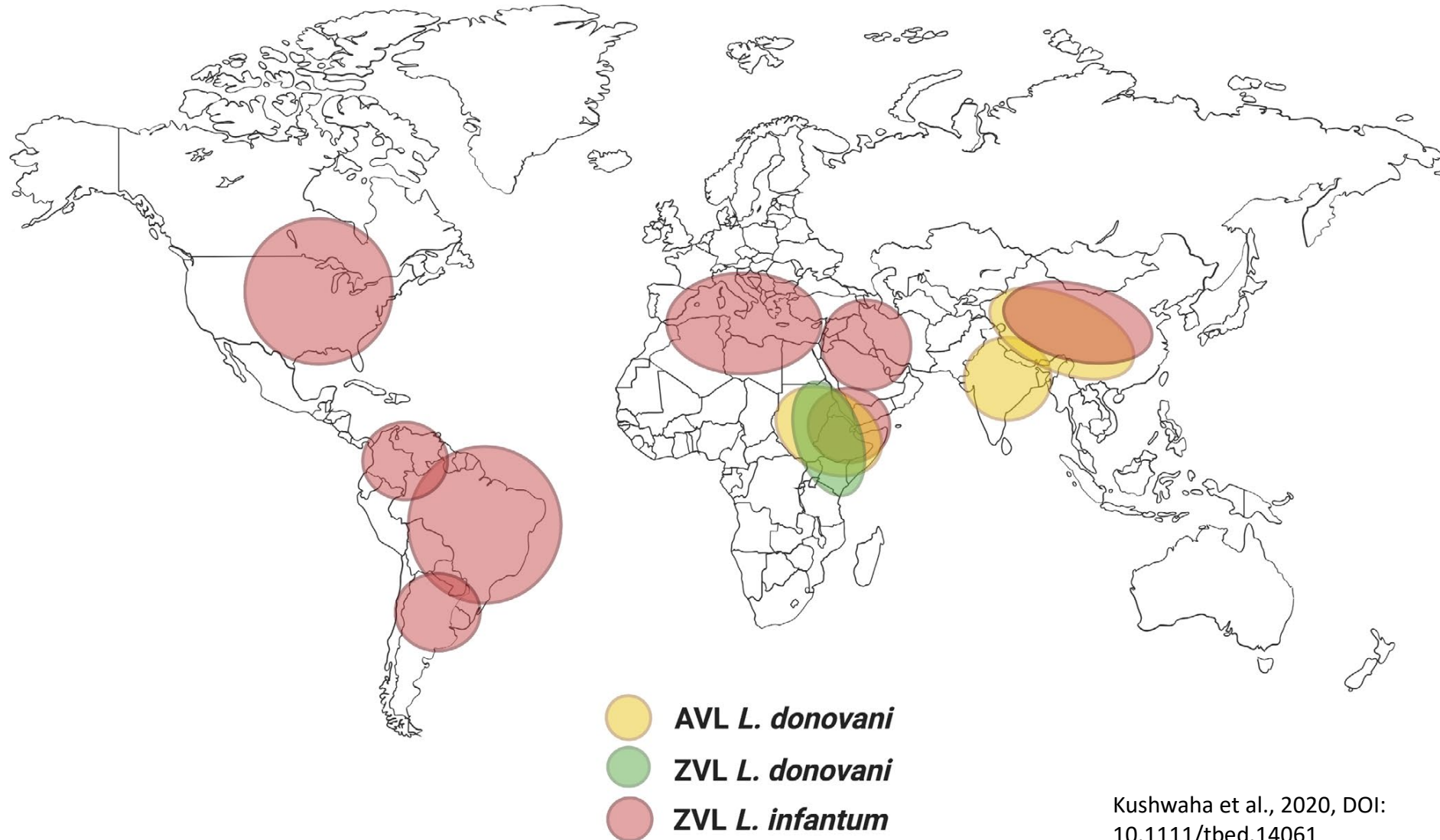


DOI:10.1016/S0140- 6736(10)62237-4

Transmissão Zoonótica e Transmissão Antroponótica



Transmissão Zoonótica e Transmissão Antropo-nótica



Kushwaha et al., 2020, DOI:
10.1111/tbed.14061

Leishmaniose visceral- reservatórios

Novo mundo: zoonose

- Área urbana:
canídeo é o reservatório principal (infecção é mais prevalente do que no homem)



Figura 22 - Cão com emagrecimento, ceratoconjuntivite, lesões de face e orelha.

- Ambientes silvestres:
raposa e marsupiais foram encontrados infectados.



Figura 6- Raposa: reservatório silvestre da *Leishmania chagasi*



Figura 7- Marsupial didelphideo: reservatório silvestre da *Leishmania chagasi*

Vetor

L. infantum

Vetores de Leishmaniose Visceral no Brasil:

Mosquito palha, birigui, tatuquira, etc..

- *Lutzomyia longipalpis* (NE, N, SE, CO), adaptado a ambientes silvestres, rurais e urbanos.
- *Lutzomyia cruzi* (Mato Grosso)

Principal atividade: crepuscular e noturna



Figura 8- Fêmea de Flebotomíneo adulto, engurgitada - (foto ampliada)

Quadro Clínico

Período Inicial (agudo)



Período Final



Leishmaniose dérmica
pós-calazar
(*L. donovani*)

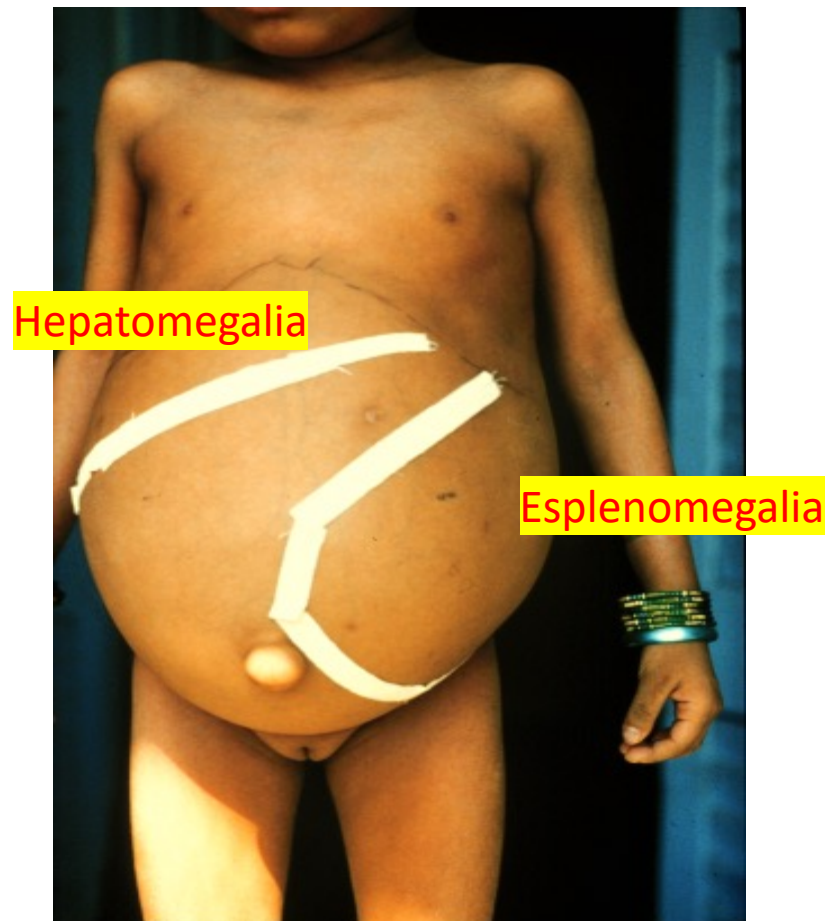
Quadro Clínico – Leishmaniose visceral ou calazar (Kala-azar)

L. (L.) chagasi

L. donovani

L. infantum

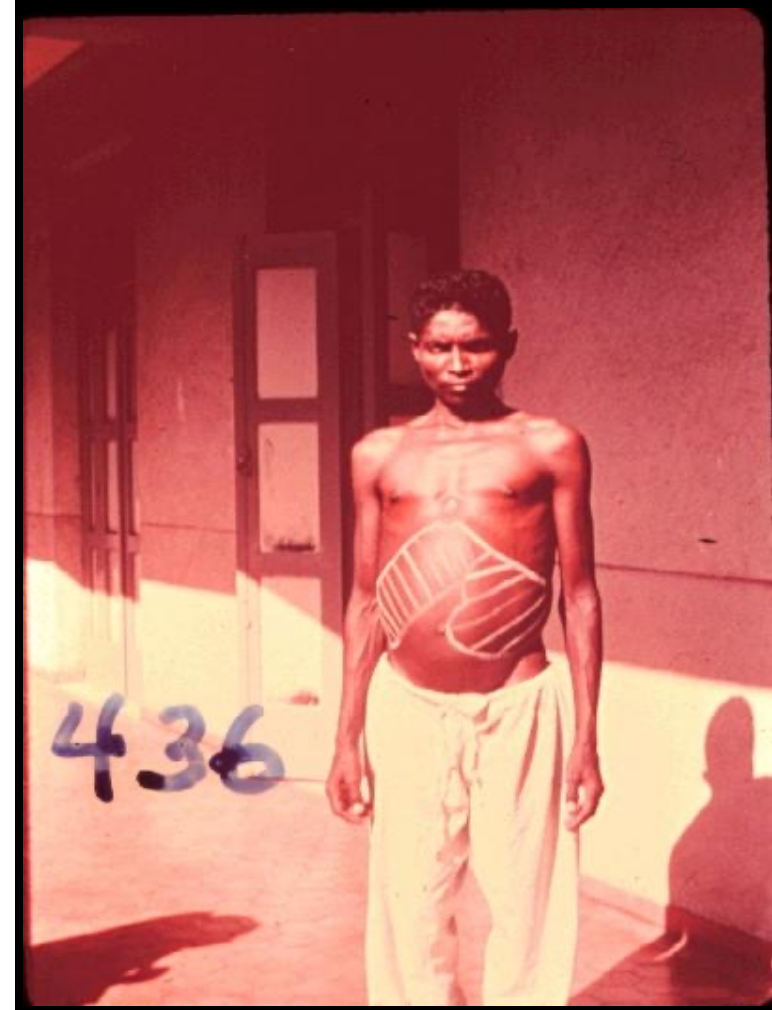
- No Brasil, crianças são grupo de risco.
- Febre irregular, perda de peso acentuada, aumento de baço e fígado, e anemia.
- Velho Mundo – possível evolução como Pós-Calazar dermal (PKDL) após o tratamento.



Quadro Clínico – Leishmaniose visceral ou calazar (Kala-azar)

- Período de incubação pode variar de 10 dias a 24 meses, com média de 2 a 6 meses.

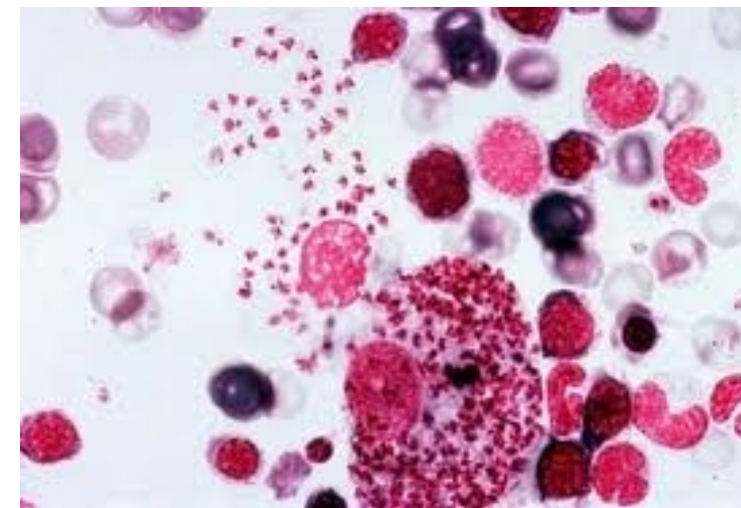
- Porém, somente uma parcela dos indivíduos infectados irão evoluir com sinais e sintomas da doença (1/200).



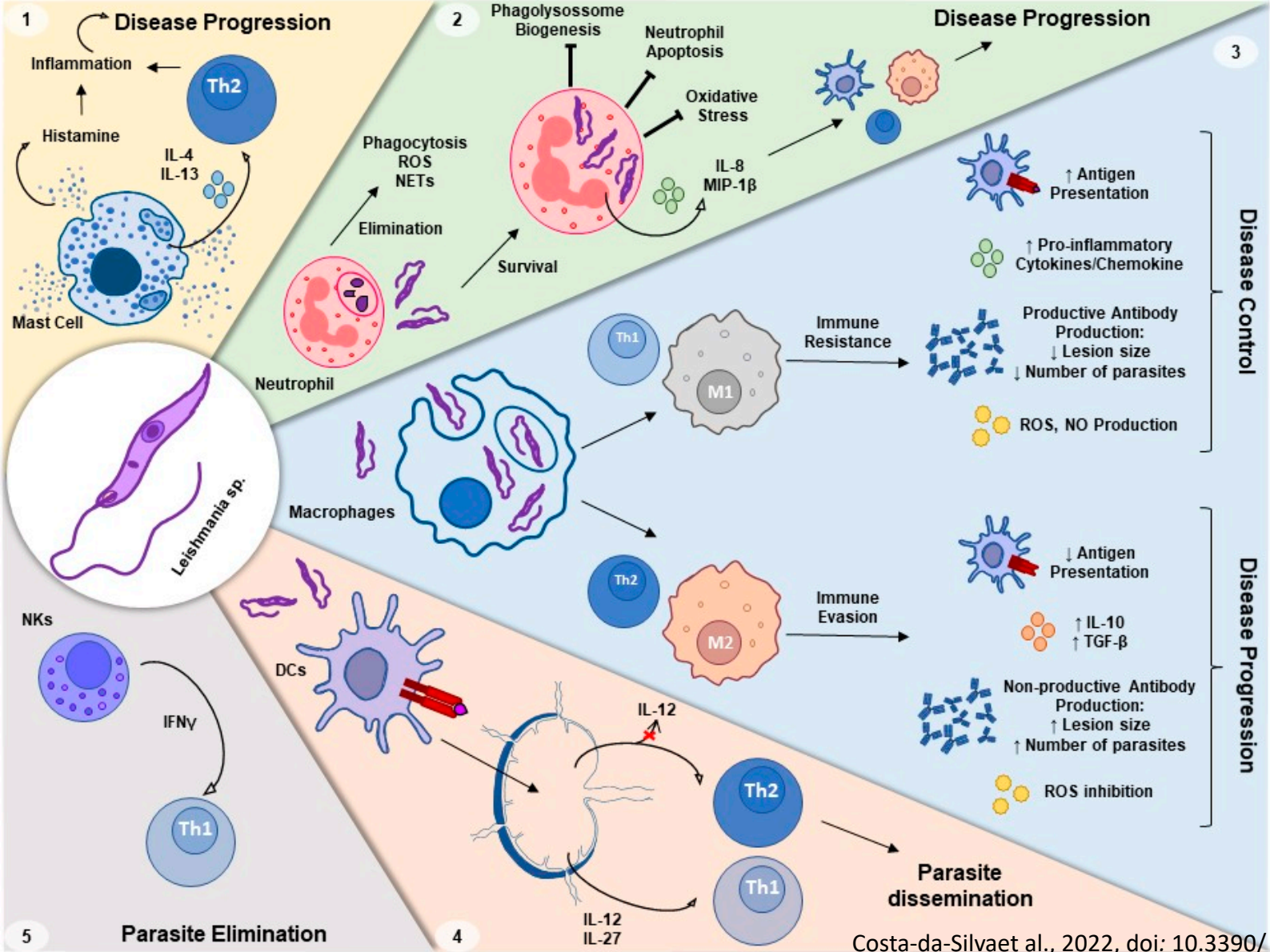
Mecanismos efetores da resposta imune

Resposta celular é a preponderante na evolução da infecção

- Células: macrófagos
células dendríticas
células NK
células T CD4+ e CD8+
- Citocinas: IL-12, IFN- γ , IL-10
- Óxido nítrico (NO)
- Resposta humoral: presente porém pouco eficiente em controlar a infecção

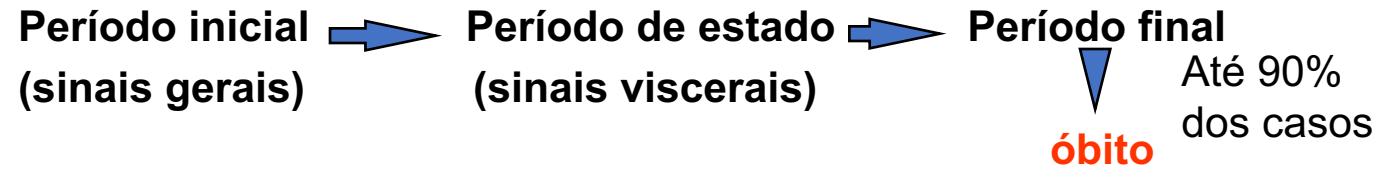


Mecanismos de progressão e controle da leishmaniose



Quadro comparativo da evolução clínica da LV

SVS-MS



Manifestações clínicas	Período Inicial	Período de Estado	Período Final
Febre	Presente	Presente	Presente
Emagrecimento	Ausente	Moderado	Acentuado
Palidez	Discreta	Moderada	Acentuada
Hepatomegalia	Discreta	Moderada	Acentuada
Esplenomegalia	Discreta	Moderada	Acentuada
Hemorragias	Ausente	Incomum	Frequente

Marcadores de infecção ativa: sorologia (+), DTH (-), IFN- γ (\downarrow), IL-10 (\uparrow)

Leishmaniose visceral em pacientes com HIV/AIDS

- Já relatada em 35 países
- Resposta imune humoral e celular comprometidas
- Resultados falsos-negativos em testes sorológicos
- Carga parasitária aumentada no sangue e medula óssea ↑
- Alto risco de falha no tratamento (o uso de Anfotericina B lipossomal é recomendado)

Tratamento da Leishmaniose visceral

Medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde:

- Antimoniato de meglumina
- Anfotericina B (Desoxicolato e formulações lipídicas)
- Isetionato de Pentamidina
- Estibugluconato de Sódio
- Miltefosina
- Alopurinol

Tratamento da Leishmaniose visceral

Medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde:

- Antimoniato de meglumina
- Anfotericina B (Desoxicolato e formulações lipídicas)
- Isetionato de Pentamidina
- Estibugluconato de Sódio
- Miltefosina
- Alopurinol

Critério de cura: essencialmente clínico

Cura parasitológica não é necessária!

Tratamento da Leishmaniose visceral

- Antimonial Pentavalente (Glucantime®) : i.v. ou i.m. (20 a 40 dias) – fármaco de primeira escolha
- Anfotericina B: i.v. (3 a 8 semanas) – fármaco de segunda escolha, mas autorizado como primeira linha em vários casos

Anfotericina B lipossomal: i.v. (5 dias) - fármaco de segunda escolha (alto custo para uso em larga escala)

Obs: Nas situações em que o paciente apresente hipersensibilidade ou falha terapêutica ao antimonial pentavalente e não se enquadre em nenhum dos critérios de indicação para utilização da anfotericina B lipossomal, poderá ser adotado como alternativa terapêutica o **desoxicolato da anfotericina B (i.v.)**.

Bibliografia

- Parasitologia Humana. 13a. Edição. David Pereira Neves. Editoria Ateneu, 2016
- Parasitologia Contemporânea. 2a. Edição. Marcelo Urbano Ferreira. Editora Guanabara Koogan, 2021.
- Bonney KM, Luthringer DJ, Kim SA, Garg NJ, Engman DM (2017) Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 14(1):1–27.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043711>
- Kaye P, Scott P (2011) Leishmaniasis: complexity at the host–pathogen interface. Nature Reviews Microbiology, 9(8):604–615. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2608>