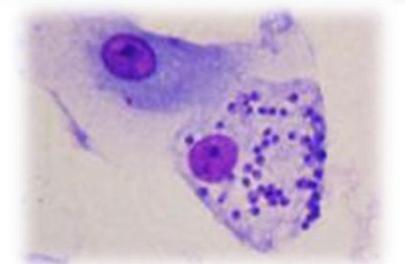
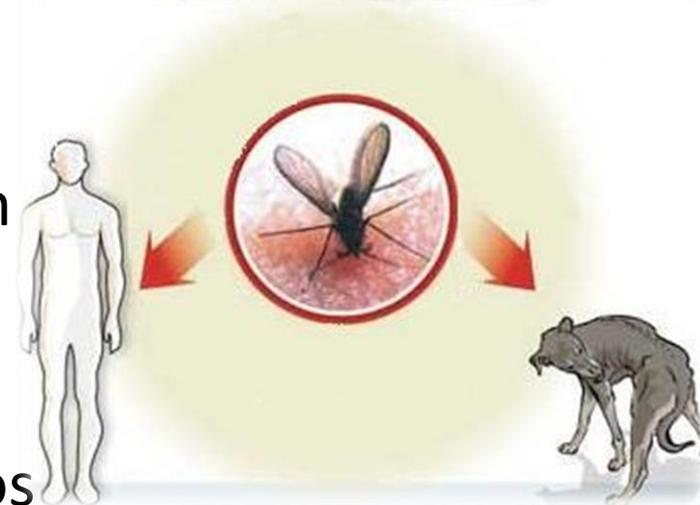


Leishmaniose Visceral

Introdução

- As Leishmanioses são protozooses de grande importância em nosso meio
 - Causadas por protozoários do gênero *Leishmania*
- São zoonoses e que afetam o homem acidentalmente
- Transmitidas por insetos flebotomíneos



Leishmanioses

Leishmaniose
Tegumentar

Leishmaniose visceral



Introdução

- Leishmaniose visceral (LV)
 - Sinonímia
 - Calazar
 - Febre Negra
 - Febre de Dum-Dum
 - Febre caquecial

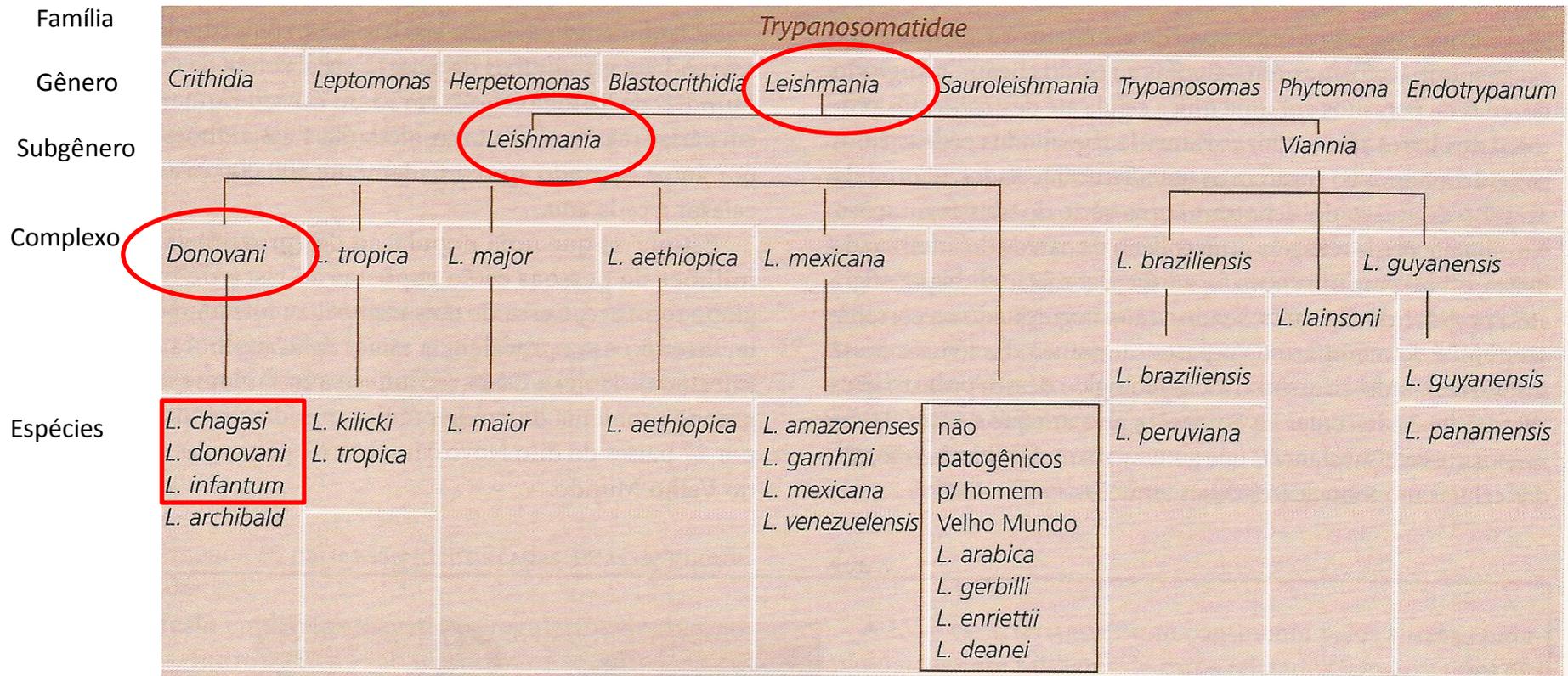
Etiologia



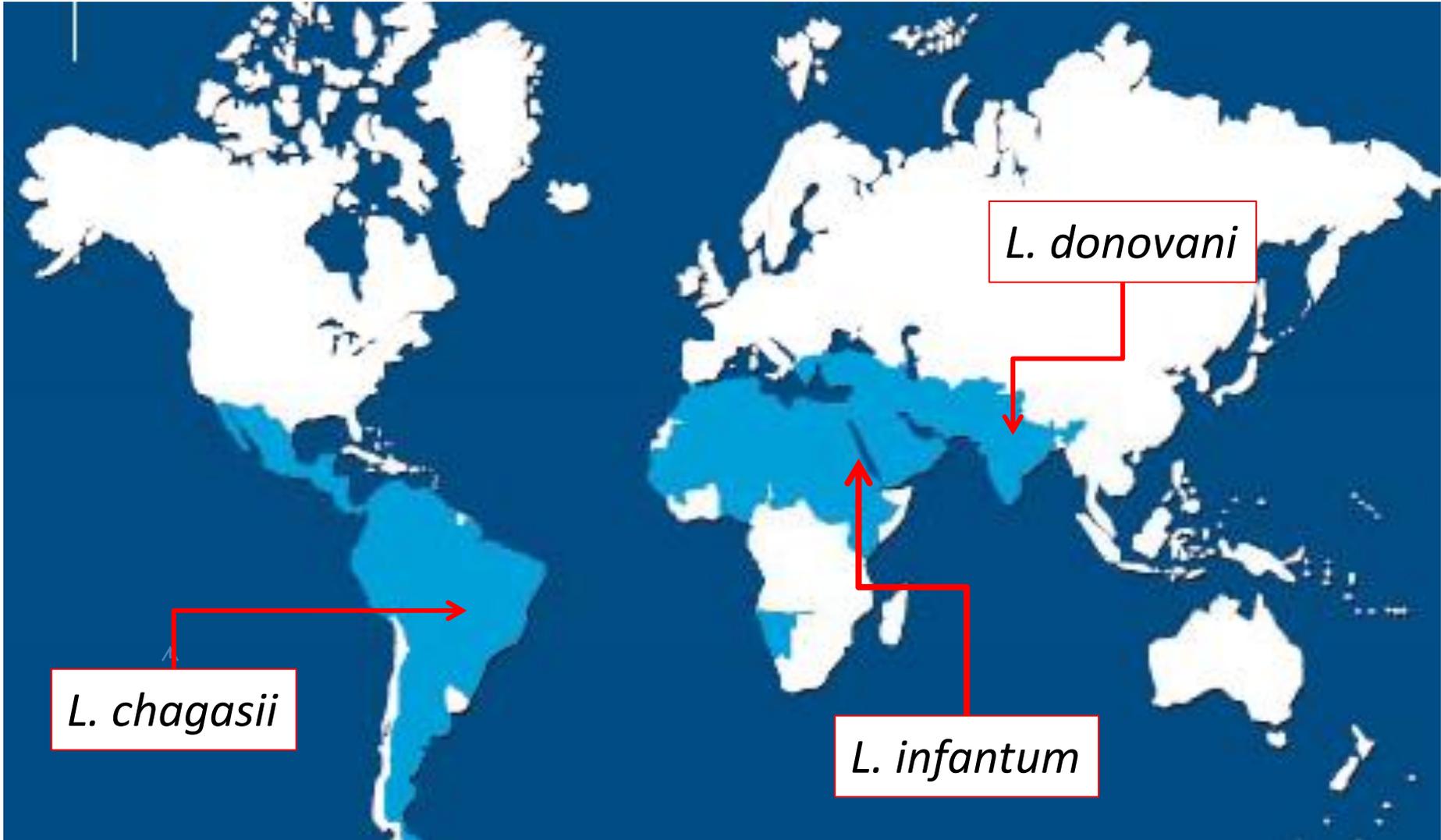
Taxonomia das leishmânias

Genêro	<i>Leishmania</i>
Subgênero	<i>Leishmania</i>
Complexo	<i>Donovani</i>
Espécies	<i>L. chagasi</i> <i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i> <i>L. Archibald</i>

Taxonomia das leishmânias



Agente Etiológico



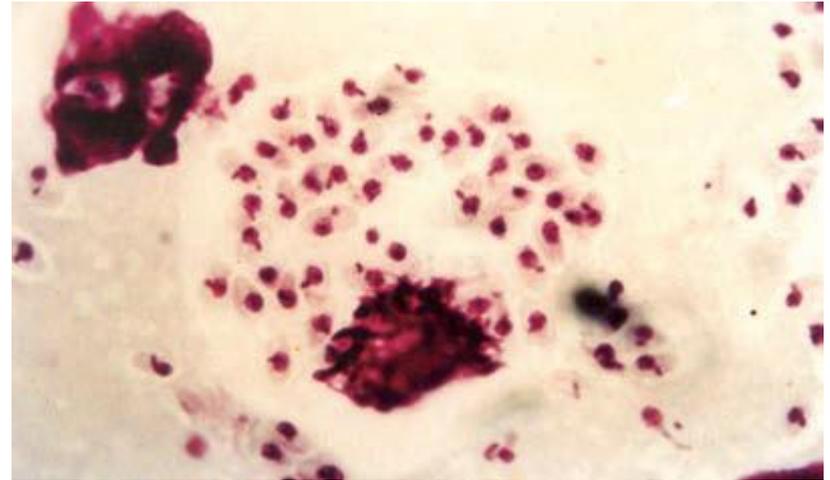
Morfologia

- Leishmânias:
 - Parasitas intracelulares obrigatórios
 - Dimorfismo:
 - Amastigotas
 - Forma arredondada
 - Intracelular
 - Promastigotas
 - Forma flagelada
 - Trato digestivo do vetor

Morfologia

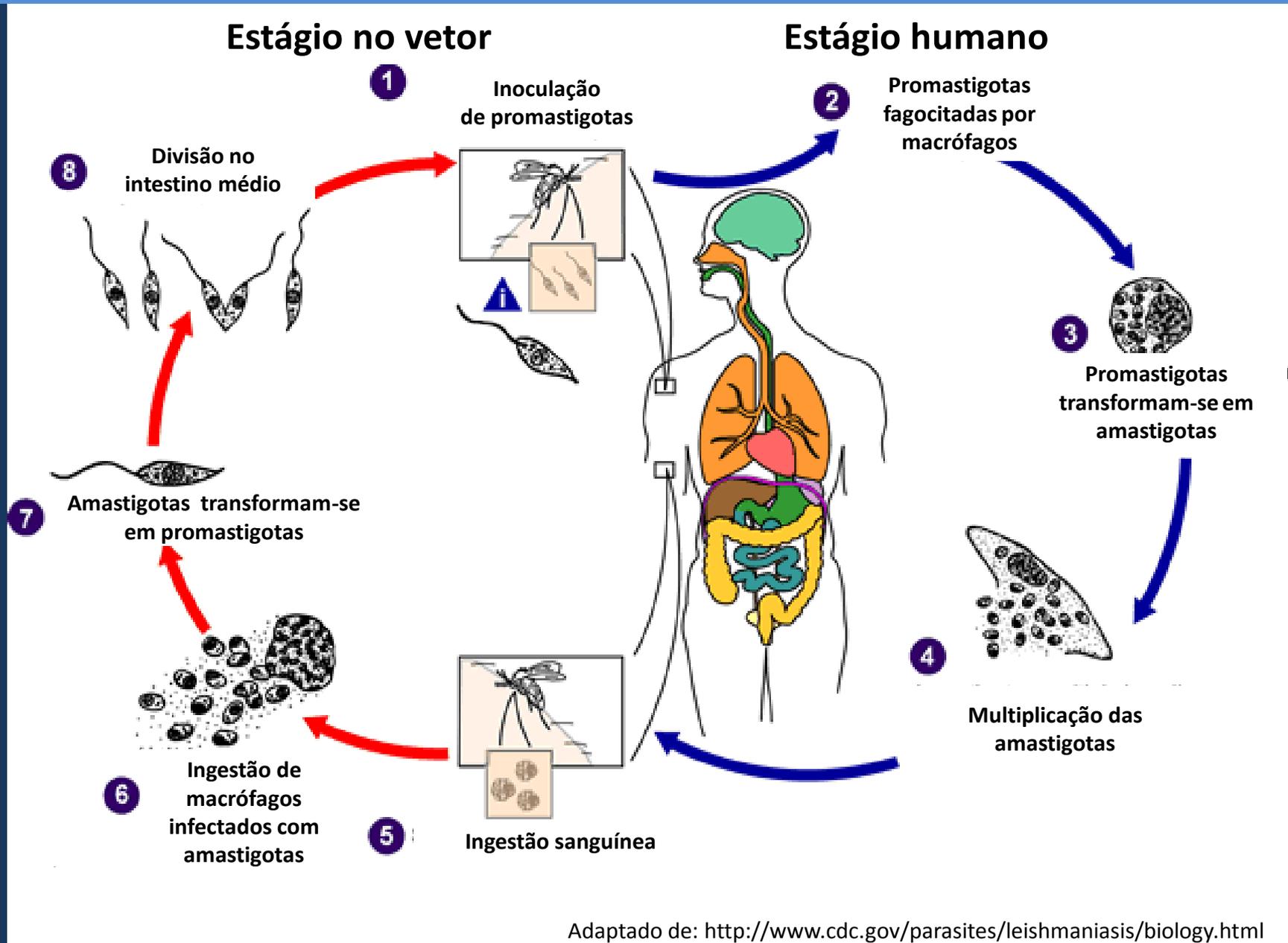


**Forma flagelada
(promastigota)**



**Forma aflagelada
(amastigota)**

Ciclo de vida



Vetor e reservatórios



Vetores

- Insetos denominados flebotomíneos
 - Denominação popular
 - Mosquito palha
 - Birigui
- No Brasil:
 - *Lutzomyia longipalpis*
 - *Lutzomyia cruzi*



Reservatórios

- Na área urbana:
 - Cão (*Canis familiaris*)



Reservatórios

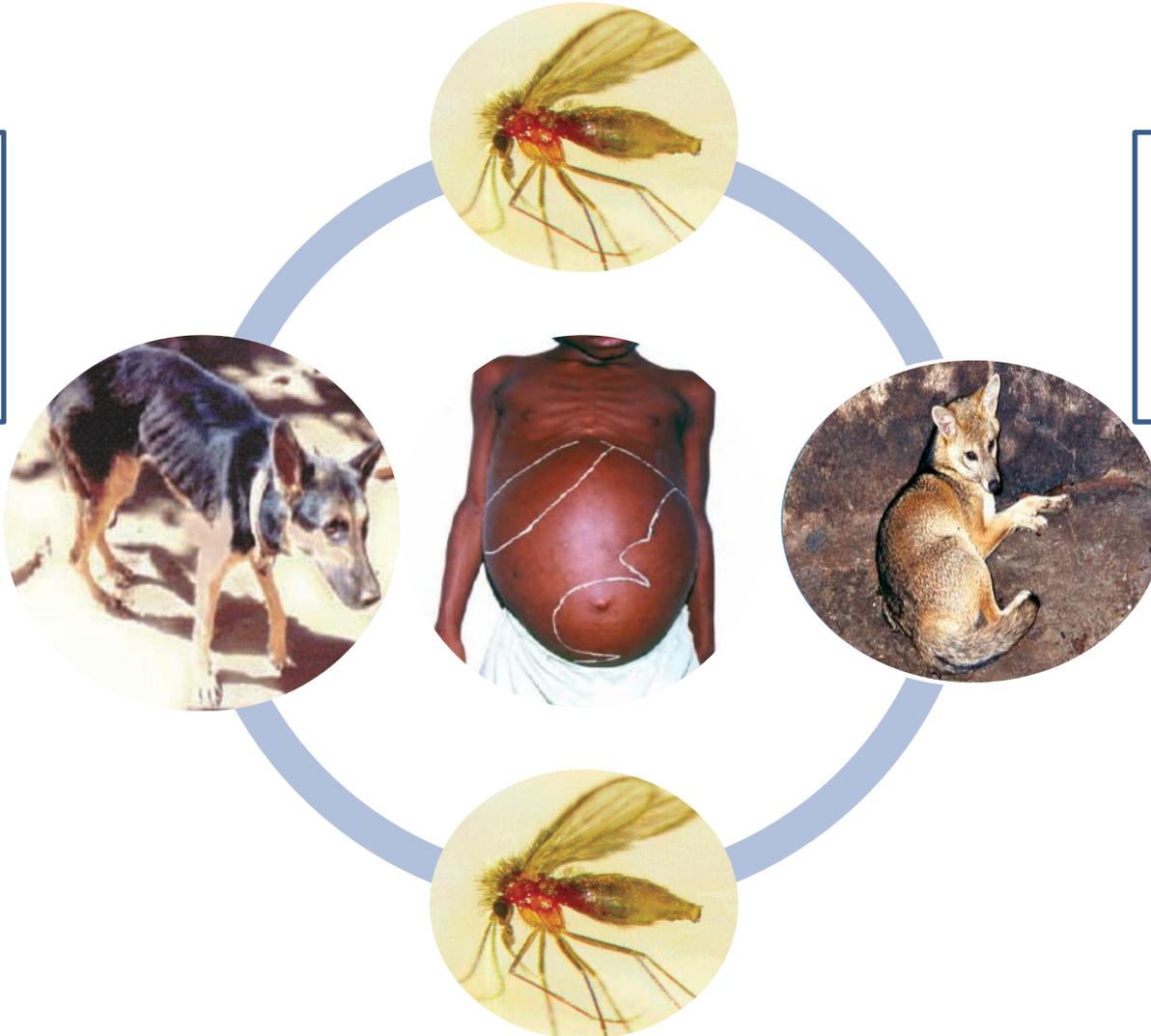
- Na área silvestre :
 - Raposas (*Dusicyon vetulus e Cerdocyon thous*)
 - Marsupiais (*Didelphis albiventris*)



Ciclo epidemiológico

Área urbana

Área silvestre



Epidemiologia

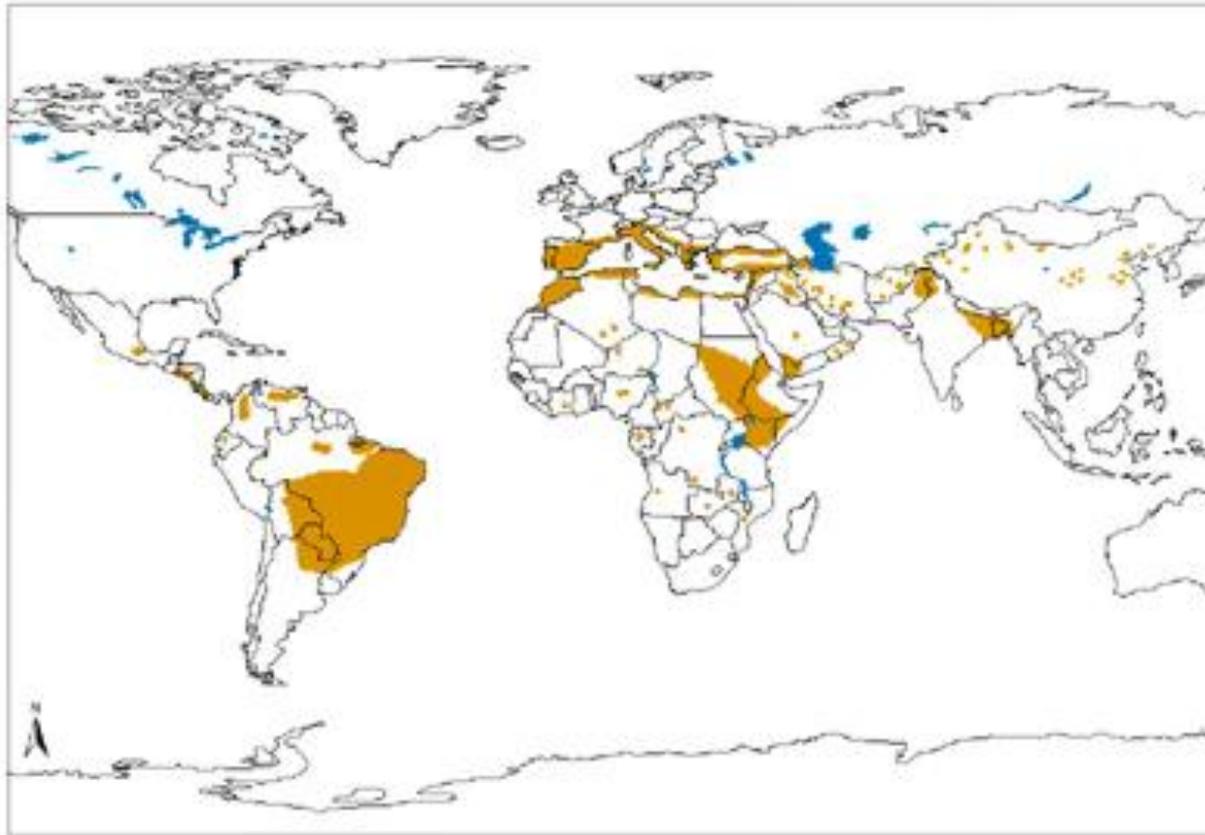


Leishmanioses no mundo

- Afeta predominantemente regiões pobres
 - Desnutrição
 - Imunossupressão
 - Más condições da habitação
 - Desmatamento
- Estima-se cerca de 2 milhões de casos anualmente de leishmanioses:
 - 1,5 milhão → Leishmaniose tegumentar
 - 500.000 → Leishmaniose visceral



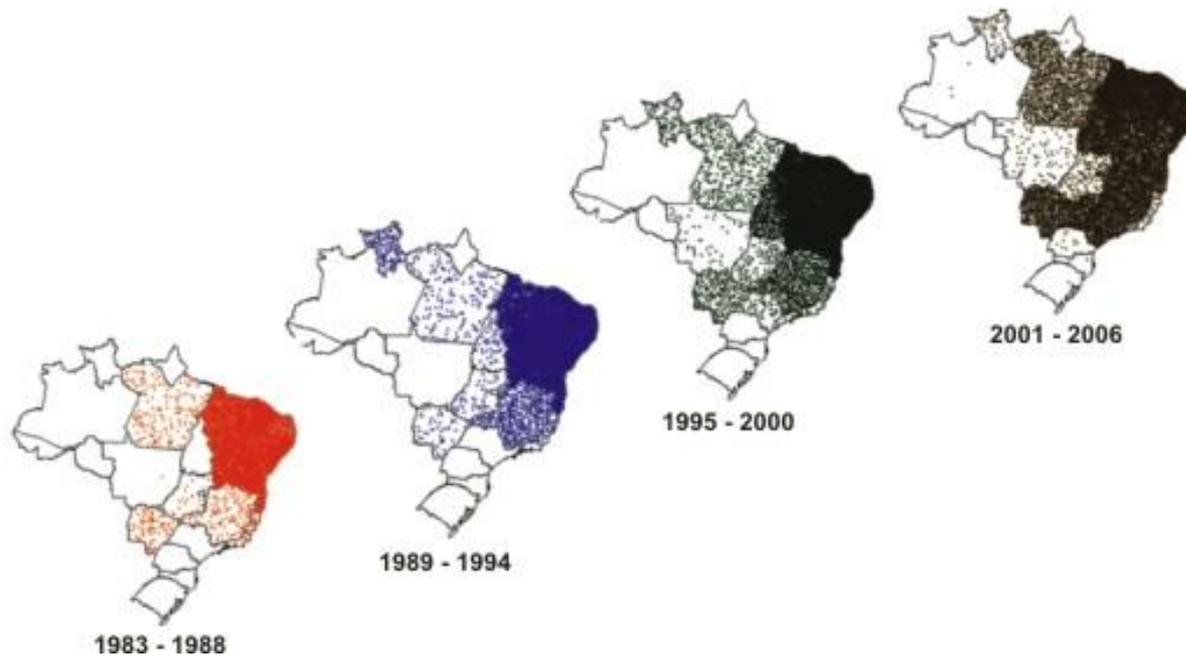
Distribuição mundial da LV



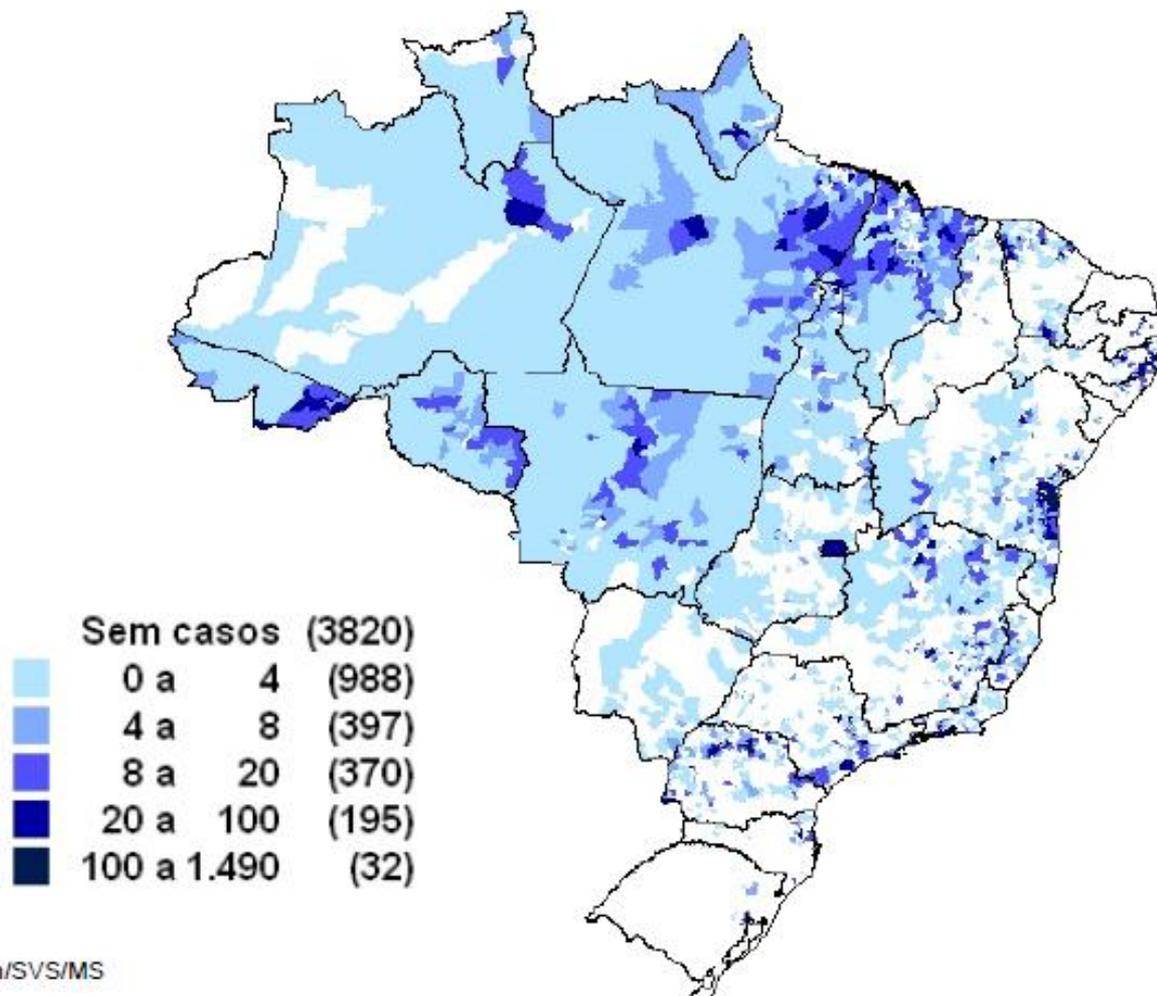
Distribuição da LV no continente americano



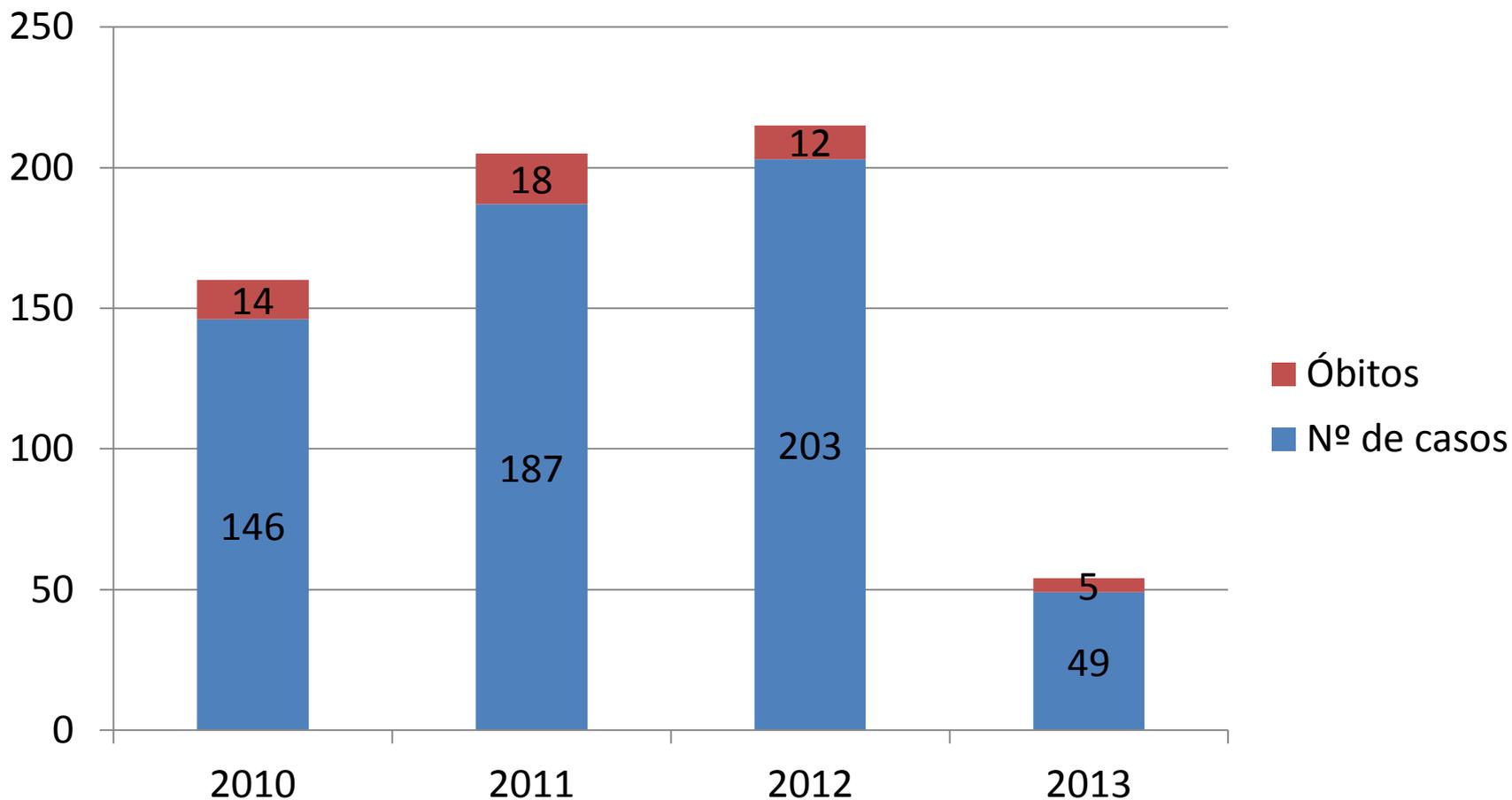
Distribuição espacial dos casos de LVA no Brasil – 1983 a 1988, 1989 a 1994, 1995 a 2000 e 2001 a 2006.



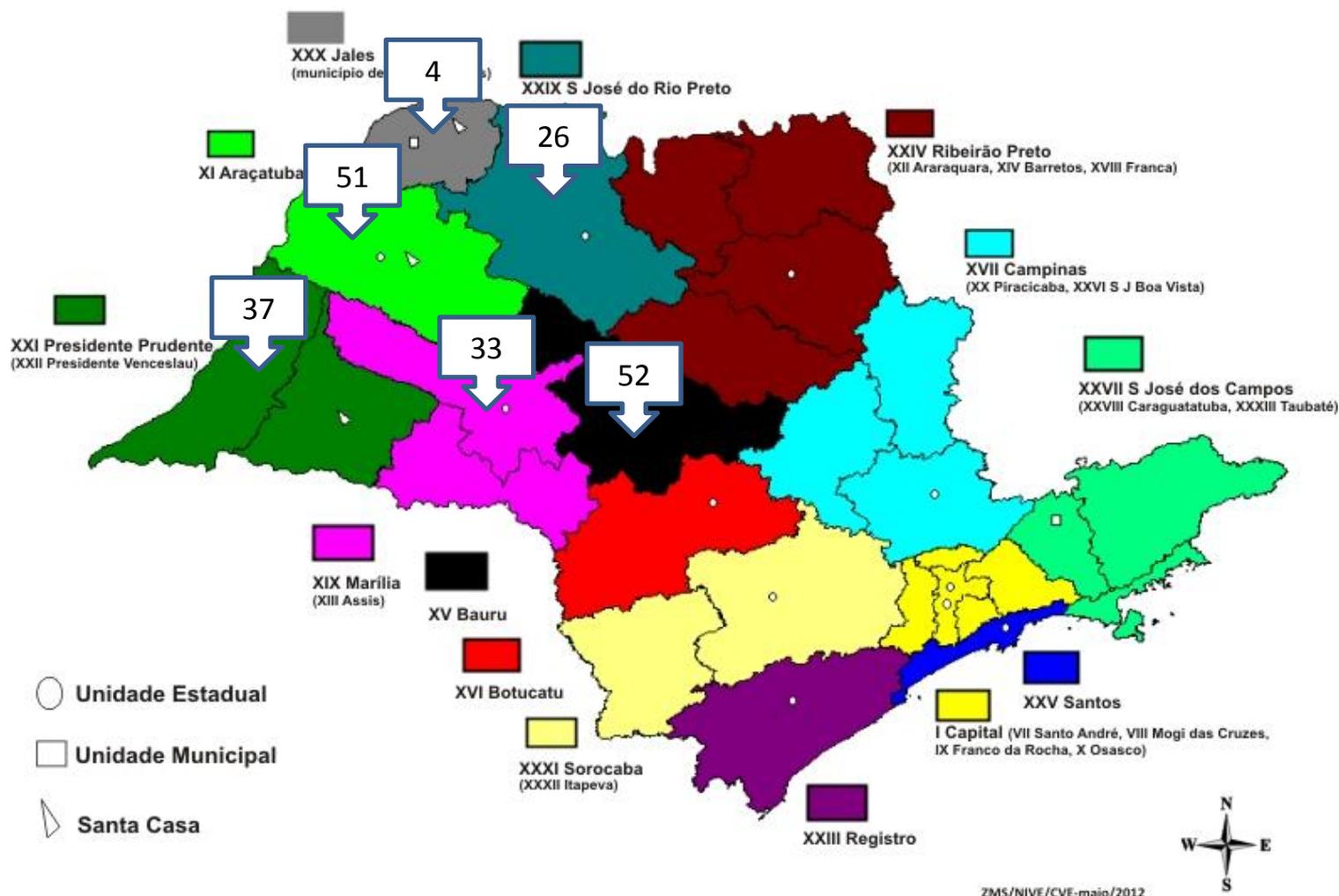
Distribuição dos casos de LV por município de residência, Brasil, 2007.



Distribuição do número de casos e óbitos de LV. Estado de São Paulo, 2010 a 2013



Distribuição do número de casos autóctones de LV. Estado de São Paulo, 2012



Fisiopatogenia e Imunologia



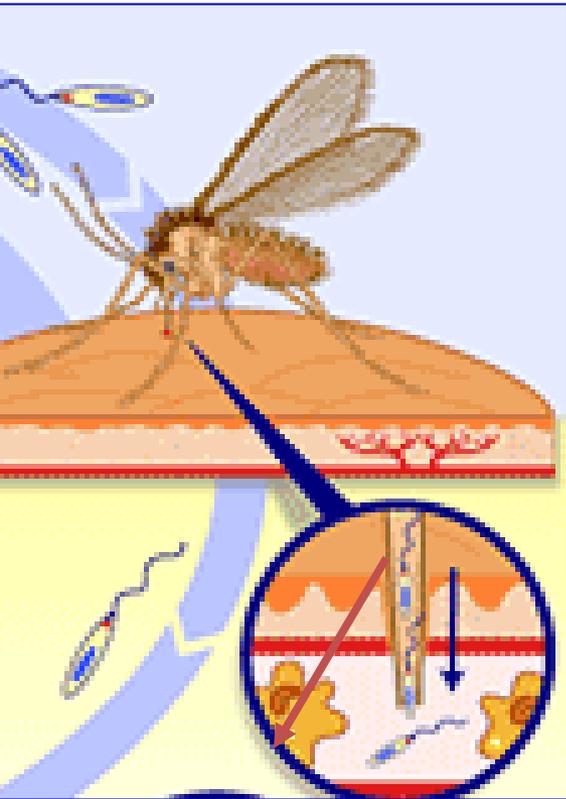
Fisiopatogenia

- A disfunção imunológica
 - Imunidade Humoral
 - Imunidade celular
- Evasão das leishmanias aos mecanismos oxidativos intracelulares

Fisiopatogenia

- Incapacidade do macrófago responder deve-se:
 - Apresentação do antígeno
 - Diferenciação dos linfócitos T (Th2 predomina)
 - Produção de interleucinas
 - ↓ Th1 - > IFN, IL-2
 - ↑ Th2 - > IL-4, IL-10
 - Ativação de macrófagos comprometida

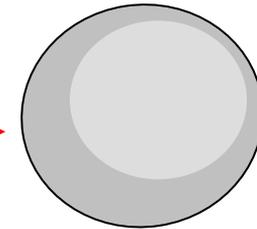
Imunologia



4 a 8
horas



Macrófago



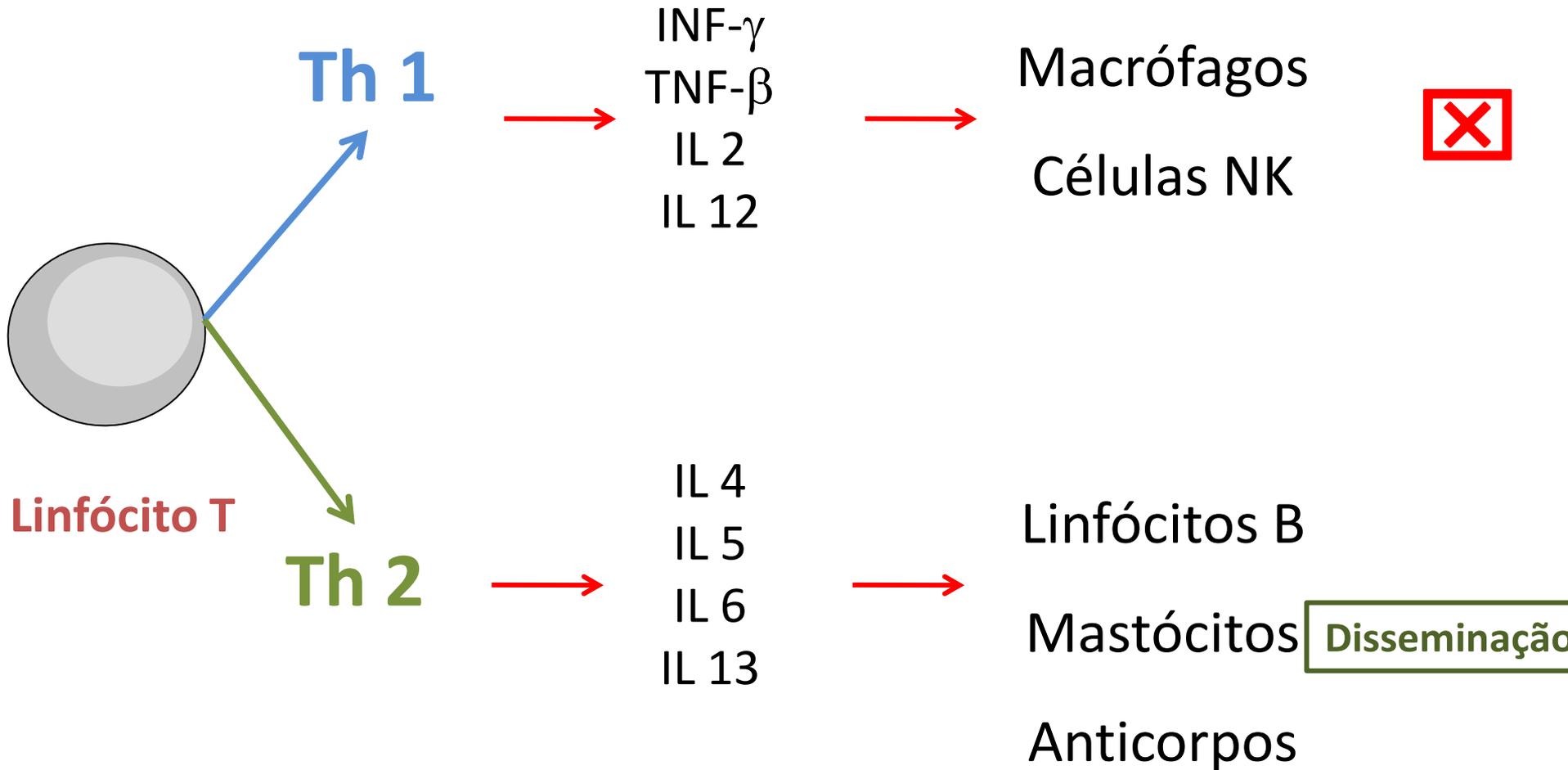
Linfócito T

Th 1

Th 2

Saliva, Proteínas do
Complemento, Anticorpos (IgG)

Imunologia



Patologia



Patologia

Hiperérgico

Anérgico

Anticorpos

Hipersensibilidade
Retardada

Formas
assintomáticas ou
oligosintomáticas

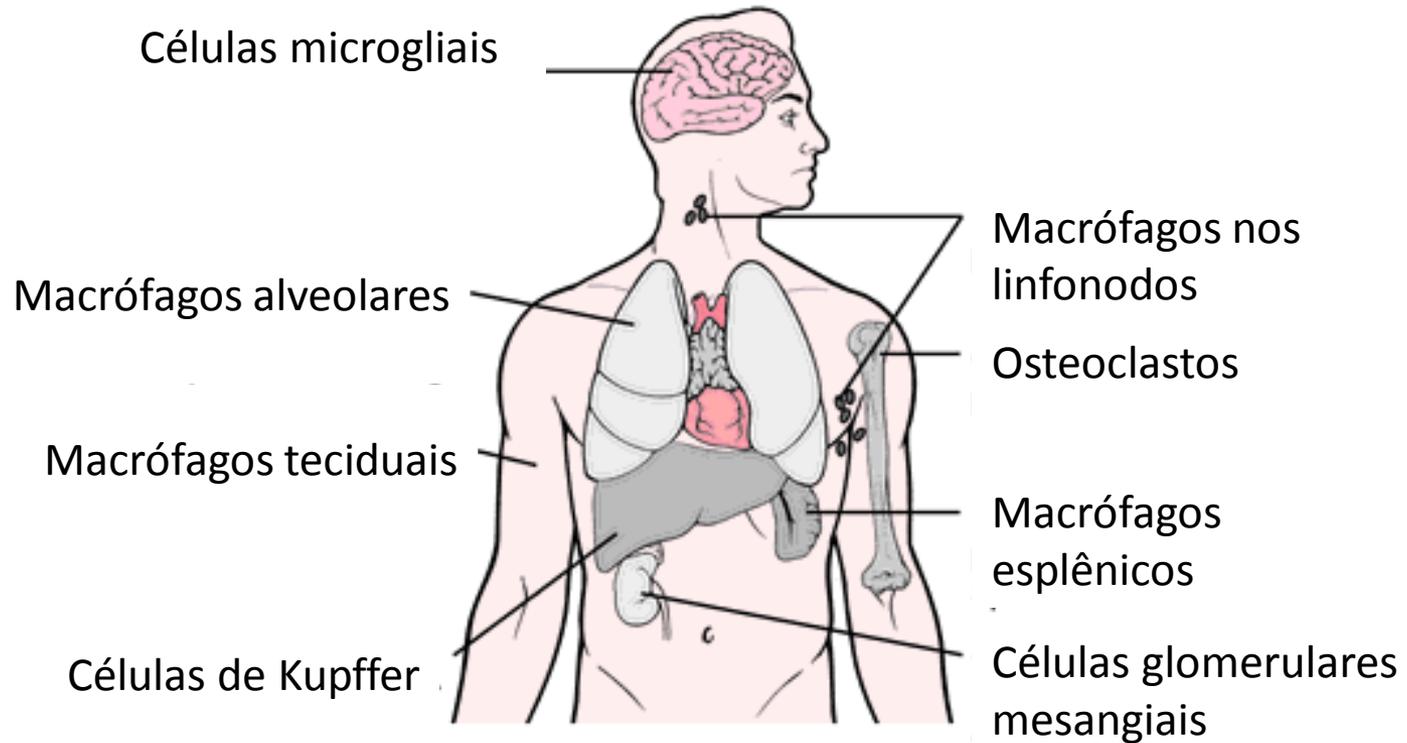
Doença disseminada
e formas graves

Espectro de doença

Sistema mononuclear fagocítico

- Conjunto de células originadas na medula óssea e com similaridades morfológicas e funcionais (macrófagos)
 - Capacidade endocítica
 - Presença de enzimas líticas
 - Expressão de receptores que favorecem a fagocitose
 - Fc-IgG e complemento

Sistema mononuclear fagocítico



Patologia do Fígado

- Padrão típico da doença plenamente manifesta:
 - Aumento importante do órgão, sem alteração da consistência ou da regularidade da borda
 - Hipertrofia e hiperplasia difusa das células de Kupffer com citoplasma preenchido por amastigotas de Leishmania

Padrão nodular	Padrão fibrogênico
<ul style="list-style-type: none">• Agregado de células inflamatórias• Geralmente sem amastigotas no interior das células de Kupffer	<ul style="list-style-type: none">• Ampliação do espaço de Disse• Aumento da trama reticulínica• Proliferação colágena

Patologia do Baço

- Reatividade do SFM + congestão dos sinusóides
- Macroscopia
 - Aumento acentuado de volume, cápsula tensa
 - Congestão intensa da polpa vermelha e pouco da poupa branca
- Microscopia
 - Hipertrofia e hiperplasia do SFM com macrófagos densamente parasitados

Patologia da Medula Óssea

– **Série Branca:**

- Bloqueio dos granulócitos da linhagem neutrofílica.
- Neutropenia = redução reserva medular, sequestro esplênico, autoimunidade

– **Série Vermelha:**

- Hiper celularidade relativa da série vermelha.
- Anemia = sequestro esplênico, hemólise imune e redução da produção

– **Série megacarocítica:** normo ou hipocelular

- Plaquetopenia
 - Redução da maturação e destruição periférica

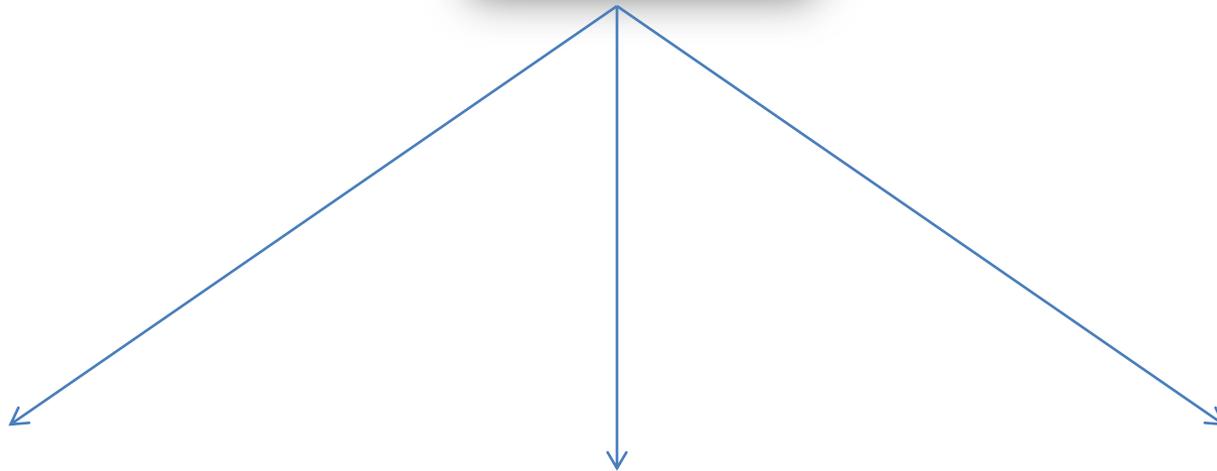
Patologia do Pulmão

- Pneumonite intersticial
 - Ocorre em 76,9% dos casos (estudos de necrópsia)
 - Espessamento septal
 - Infiltrado inflamatório
 - Macrófagos
 - Linfócitos
 - Plasmócitos
- Broncopneumonia
 - Principal causa de óbito

Quadro clínico



Formas Clínicas – LTA



Reação Local e
Destruição dos Parasitas

Assintomáticos

Fagocitose e persistência
do parasita no organismo

Forma Subclínicas

Fagocitose e multiplicação do
parasita nos macrófagos - SRE

Calazar Clássico

Quadro Clínico

- **Assintomático:**

- Infecção sem evidentes manifestações clínicas

- Diagnóstico:

- Testes sorológicos
 - Intradermorreação de Montenegro

- Pelo menos 30% das pessoas habitando áreas endêmicas

- Taxa infecção doença em áreas endêmicas varia:

- Bahia: 18:1
 - Quênia: 5:1
 - Ceará: 11:1

Quadro Clínico

- **Formas subclínicas ou oligossintomáticas:**
 - Forma mais comum em áreas endêmicas
 - Manifestações inespecíficas:

- Febre baixa
- Adinamia
- Sudorese

- Diarréia
- Discreta visceromegalia
- Tosse seca

Resolução espontânea em 3-6 meses é comum



Quadro Clínico

- **Formas agudas**
 - Máximo 2 meses de evolução
 - Mais comum em viajantes
 - Clínica:
 - febre elevada
 - tosse seca
 - diarreia
 - fígado de tamanho normal;
 - baço pouco aumentado (< 5 cm do RCD)

Quadro Clínico

- **Calazar Clássico:**
 - Evolução prolongada (2 a 8 meses)
 - Clínica:
 - Febre prolongada (irregular)
 - tosse seca, diarréia e disenteria
 - Adinamia e sonolência
 - Emagrecimento
 - Hepatoesplenomegalia volumosa

Quadro Clínico

- **Calazar Clássico:**
 - Fatores associados a gravidade:
 - Desnutrição proteico-calórica
 - Infecções recorrentes
 - Sangramentos
 - Evolução para óbito em cerca de 75 a 95% dos pacientes não tratados.

Calazar clássico



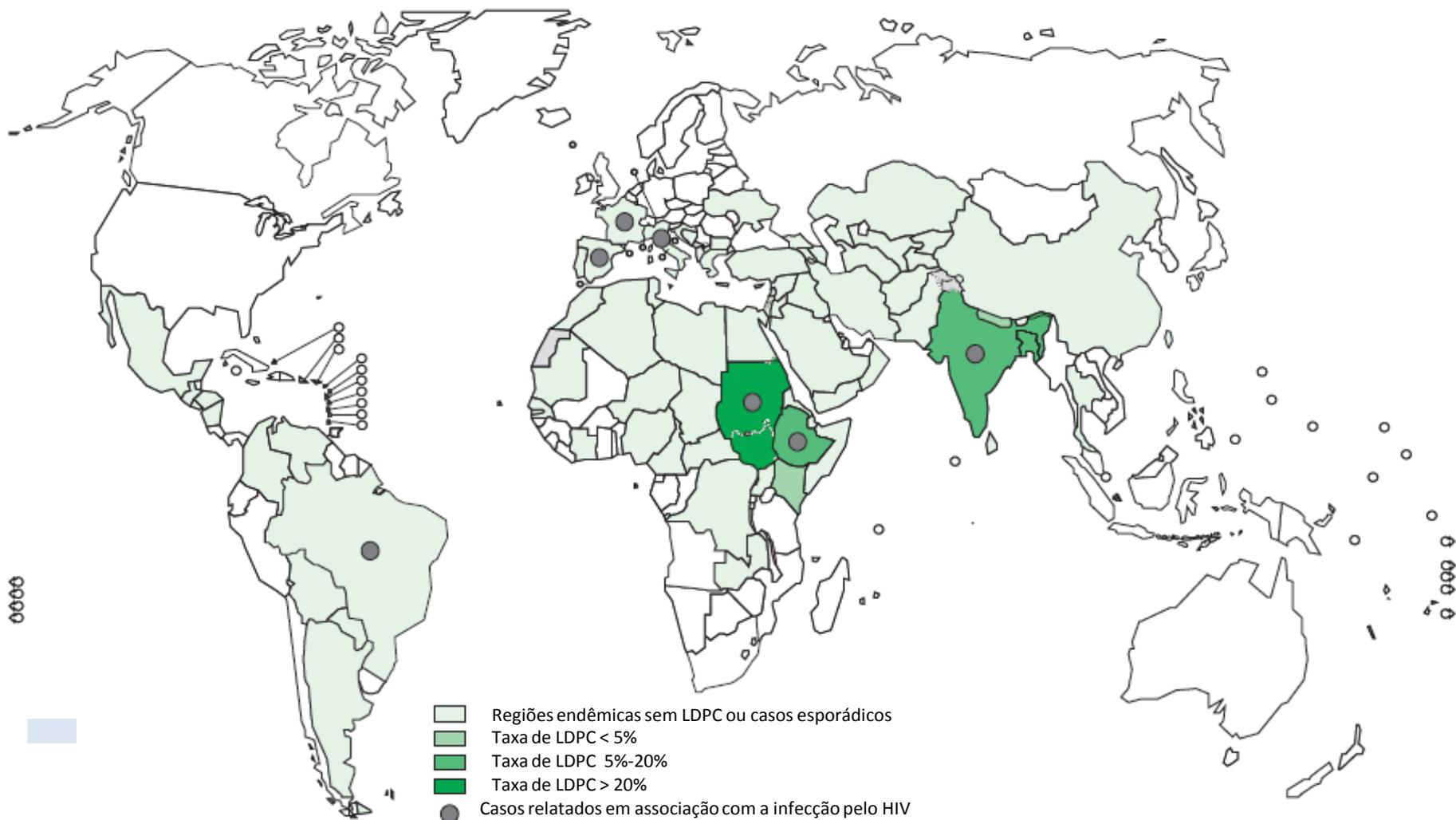
Calazar em pacientes com infecção pelo HIV

- As leishmanioses podem ter comportamento oportunista
 - Reativação de infecção passada
- Manifestações clínicas:
 - Febre
 - Hepatoesplenomegalia
 - Perda de peso
 - Pancitopenia
- Formas atípicas:
 - Contagem de células CD4⁺ < 50 células/mm³

Acometimento cutâneo na leishmaniose visceral

- Raramente observadas
- Mais comum após o tratamento
 - Leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPC)
 - Leste africano (Sudão)
 - Índia (Bangladesh)
- No Brasil
 - Descrições em associação com a infecção pelo HIV

Distribuição mundial da LDPC, 2005-2010.



Leishmaniose dérmica pós-calazar



Diagnóstico Diferencial

- Hepatoespleno febril:
 - Malária
 - Febre tifóide
 - Salmonelose de curso prolongada
 - Esquistossomose mansônica
 - Chagas Aguda
 - Tuberculose miliar
 - Toxoplasmose aguda
 - Mononucleose infecciosa

Diagnóstico



Diagnóstico

- Critérios Epidemiológicos
 - Procedência ou viagens para áreas endêmicas nos últimos 12 meses
 - Checar a ocorrência de casos caninos ou presneça do mosquito palha, birigui, asa branca

Diagnóstico Imunológico

- Pesquisa de anticorpos:
 - Imunofluorescência indireta (RIFI)
 - Títulos > 1:80
 - Ensaio imunoenzimático
 - ELISA
- Intradermorreação de Montenegro
 - Geralmente negativo no período de estado da doença
 - Torna-se positivo após a cura
 - Pouca utilidade diagnóstica



Diagnóstico Etiológico

- Pesquisa direta nos elementos do SRE:
 - Sangue periférico (S= 30%)
 - Aspirado de medula óssea (S=70%)
 - Aspirado de baço (S=95%)
- PCR em biópsia ou leucócitos sanguíneos
- Cultura ou inoculação em hamsters.

Tratamento



Tratamento

- Tratamento clássico:
 - Antimoniais
 - Antimoniato de N-metil glucamina
 - 20mg/Kg/dia de Sb+5 , durante 20 dias, EV ou IM
 - Anfotericina B
 - Lipossomal
 - 3 mg/kg/dia, durante 7 dias, ou
 - 4 mg/kg/dia, durante 5 dias
 - Convencional
 - 1mg/kg/dia, durante 14 a 20 dias consecutivos

Tratamento

Droga	Dose	Via	Duração	Monitoramento durante tratamento	Acompanhamento após tratamento
Escolha					
Desoxicolato de Anfotericina B	1mg/kg/dia (dose máxima diária de 50 mg)	EV	14 a 20 doses aplicadas em período variável dependendo da tolerância	Diário	Mensal, por 6 meses
Alternativas					
Antimoniato de N-metil glucamina	20mg/kg/dia de Sb ^v	EEV ou IM	30 dias	2 vezes por semana, com ênfase na avaliação da toxicidade pancreática e cardíaca	Mensal, por 6 meses
Isotionato de pentamidina	4mg/kg/dia do sal	IIM ou EV	10 a 20 aplicações em dias alternados	Semanal	Mensal, por 6 meses
Anfotericina B lipossomal ^a	3mg/kg/dia a 4mg/kg/dia	EEV	7 dias 5 dias	Diário	Mensal, por 6 meses

Tratamento

- Esquema Ideal:
 - Ambulatorial:
 - Miltefosina (supervisionado) - India
 - Hospitalar
 - Anfotericina B lipossomal

Prevenção



Prevenção e Controle

- Tratamento dos doentes.
- Eliminação dos cães doentes (reservatórios).
- Inseticidas.
- Telas e mosquiteiros.
- Planejamento urbano

Prevenção e Controle

- Vacinas antileishmanias
 - Extratos de leishmanias induzem resposta celular e positividade da IDRMM em 60% dos vacinados
 - Ainda não tem evidência de proteção

OBRIGADO