

A group of four medical professionals, including a man and three women, are seated around a table in a meeting. They are all wearing white lab coats or scrubs. The man in the center is looking towards the woman on his right, who is smiling. The woman on the far left is looking towards the man. The woman on the far right is looking towards the man. They are all holding notebooks and pens, suggesting a collaborative discussion or a lecture. The entire image is overlaid with a blue tint.

Leishmaniose

curso • Infectologia

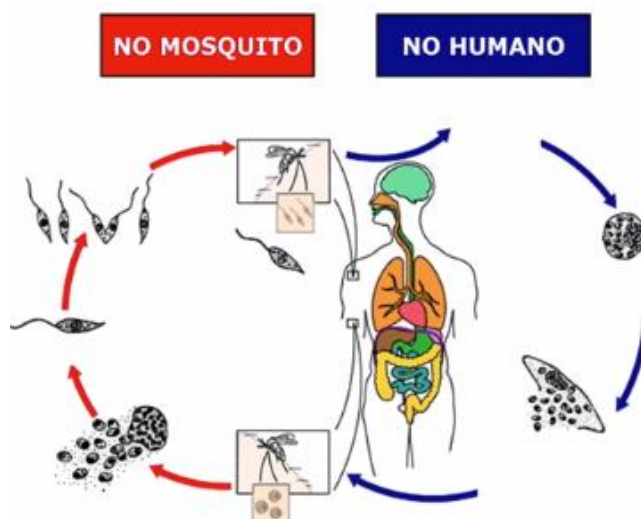
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

EPIDEMIOLOGIA

É uma **antropozoonose** infecciosa e não contagiosa causada pela *Leishmania*, predominante em **regiões tropicais e subtropicais**, que vem aumentando sua incidência em **áreas periurbanas**, devido desmatamento, represamento hídrico, expansão agrícola, movimentos migratórios e urbanização precária.

No Brasil, existem 3 agentes etiológicos importantes para LTA: a *L. braziliensis* que está mais associada a Leishmaniose mucocutânea e é a mais comum no território brasileiro. No extremo norte do Brasil, devemos pensar em *L. guyanensis* causadora de Leishmaniose cutânea. Enquanto na bacia amazônica, um importante subtipo é a *L. amazonenses*, causando Leishmaniose cutânea difusa.

CICLO BIOLÓGICO E TRANSMISSÃO



Reproduzido de: Centers for Disease Control and Prevention. DPDx: Leishmaniasis.

Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>.

Após a picada da fêmea dos mosquitos **flebotomíneos** do gênero *Lutzomyia* (conhecido como mosquito palha), entra-se em contato com a forma **pró-mastigota**. Ela vai para o **sistema reticuloendotelial**, principalmente para os **macrófagos**. Ao serem fagocitadas pelos macrófagos, transformam-se em **amastigotas** e começam a se **replicar** (por divisão simples) dentro dele e infectar outros macrófagos. A lesão inicial ocorre devido infiltrado inflamatório de macrófagos infectados, principalmente na pele e a mucosa.



Os mosquitos flebotomíneos são infectados pela forma amastigota na célula humana, que posteriormente se transformam em promastigota no intestino do mosquito e após isso migram para a probóscide (aparelho bucal dos insetos).

QUADRO CLÍNICO

CLASSIFICAÇÃO DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA		
TIPOS	HISTOLOGIA	CARACTERÍSTICAS
MUCOSA	<p>Oligoparasitárias e importante reação mediada por células. Existe grande produção de citocinas, proliferação de linfócitos T e neutrófilos.</p>	<p>Causada principalmente pelo Subgênero <i>Viannia</i>: <i>LV braziliensis</i>, <i>LV guyanensis</i>, <i>LV panamensis</i>, dentre outros. É caracterizada pela destruição de mucosas. Seus principais sintomas são: entupimento nasal, sangramento de mucosa, aumento das secreções, descamação de tecidos mortos, pode haver destruição da cartilagem nasal, envolvimento laríngeo.</p>
RECIDIVANTE	<p>Poucos parasitas, mas muita reação granulomatosa mediada por resposta celular.</p>	<p>Incomum, causada por <i>Leishmania tropica</i>. Após a melhora da lesão primária, organismos persistentes podem gerar novas lesões, adjacentes a cicatriz da primeira manifestação. Pode recorrer anos depois, precipitada por trauma no local da lesão anterior.</p>
CUTÂNEA LOCALIZADA	<p>Nas lesões da <i>L. amazonenses</i>, existe um denso infiltrado dérmico de macrófagos vacuolados contendo abundantes parasitos. Já nas espécies do subgênero <i>Viannia</i>, o infiltrado é mais discreto, com predominância de linfócitos e plasmócitos e escassez de macrófagos e parasitos.</p>	<p>Caracterizada por lesões cutâneas em locais expostos, como rosto, superfície de braços e pernas. Existe uma ordem cronológica da lesão: Pápula rosa → nódulo ou “placa like” com região central amolecida → úlcera indolor com borda endurecida → pode ou não ter escara hiperkeratótica ou fibrina amarelo-esbranquiçada por cima. Pode haver nodulações e, além disso, pode ocorrer disseminação por vasos linfáticos tornando alguns linfonodos palpáveis, gerando uma adenopatia regional. Também pode estar presente uma infecção secundária, já que ulceração é porta de entrada para outros microorganismos. Seu período de incubação é muito variável e sua melhora gradual (durando meses ou anos) com atrofia e cicatriz ou queleide.</p>



<p>CUTÂNEA DIFUSA</p>	<p>Poliparasitária e associada a reação mediada por macrófagos.</p>	<p>Rara, causada por <i>Leishmania aethiopica</i>, <i>Leishmania mexicana</i> e <i>Leishmania amazonensis</i>. Inicia-se com nódulos não ulcerados, que posteriormente, se disseminam para outras áreas do corpo, acometendo principalmente face e superfície extensora. Está muito relacionada com uma deficiência imunológica do paciente, não havendo resposta inflamatória eficaz contra o parasita. Apresenta resposta negativa ao Teste de Montenegro, devido imunidade celular comprometida.</p>
 <p>Figura: Lesão ulcerada franca, única, arredondada, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso. *</p>	 <p>Figura: Forma cutânea disseminada com acometimento facial, apresentando múltiplas lesões ulceradas com envolvimento de pálpebra. *</p>	



Figura: LTA – Forma recidiva cútis – Lesão com cicatriz central, bordas infiltradas, lesões satélites com algumas crostas localizadas. *



Figura: LTA – Forma cutânea difusa – Polimorfismo lesional (Lesões em placa infiltrada, com exulceração, tubérculos em face, orelha e membro superior. Tempo de doença 3 anos). *



Figura: LTA – Forma mucosa tardia – Edema nasal com áreas de ulceração – crostas no local e edema no lábio superior. *

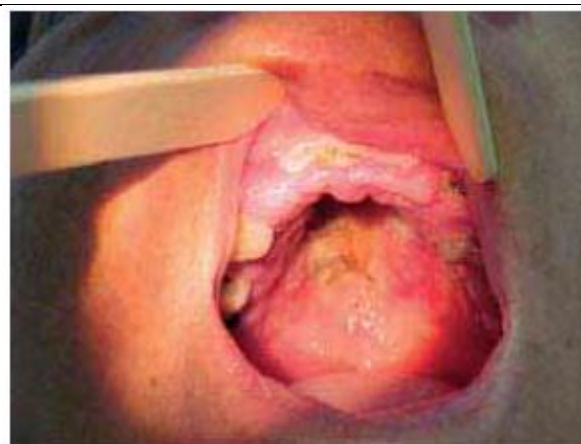


Figura: LTA – Forma mucosa tardia – Lesão ulcerada do palato mole, com bordas infiltradas recoberta por exsudato. *

*Todas as imagens foram reproduzidas do Manual de vigilância e controle da leishmaniose tegumentar americana. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana.pdf

MISCELÂNEA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA		
LEISHMANIOSE MUCOSA	LEISHMANIOSE CUTÂNEA	LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA
L. braziliensis*	L. braziliensis* L. amazonensis L. guyanensis	L. amazonensis
Parasitas: + Macrófagos: + Imunidade Celular: ++++ Ac: +++ IFN- γ :+++++ IL-10: ++	Parasitas: ++ Macrófagos: ++ Imunidade Celular: ++ Ac: + IFN- γ : +++ IL-10: ++	Parasitas: ++++ Macrófagos: ++++ Imunidade Celular: - Ac: ++++ IFN- γ : - IL-10:++++
Legenda: * Principal espécie causadora de leishmaniose cutânea no Brasil. Ac: Anticorpos IFN- γ : Interferon gama IL-10: Interleucina 10 - Ausência + Presença : + leve; ++ moderada; +++ intensa; ++++ muito intensa		

Fonte: Tabela retirada do Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico é feito através da associação da **suspeita clínica** com **história epidemiológica** compatível + **Intradermorreação de Montenegro (IDRM)** positiva + **Teste parasitológico** positivo. O parasita pode ser demonstrado através do exame parasitológico direto da borda da lesão, com esfregaço do raspado ou fragmento da biópsia, histopatologia ou cultura.

Algumas observações: a imunofluorescência não deve ser utilizada como critério isolado para diagnóstico, nem a sorologia não é indicada como critério isolado de cura ou de previsão de recorrência. Outro método diagnóstico é o PCR, amplamente utilizado em pesquisas.

Diagnóstico diferencial: Histoplasmose; Hanseníase; Esporotricose; Coccidioidomicose; Micobacteriose e Câncer de pele.



TRATAMENTO

ESQUEMA TERAPÊUTICO PRECONIZADO PARA AS DIVERSAS FORMAS CLÍNICAS DE LTA, SEGUNDO OMS E MINISTÉRIO DA SAÚDE		
Forma Clínica	Dose do Antimoniato de N-metilglucamina	Tempo de duração mínimo
Leishmaniose Cutânea	15mg/Sb ⁺⁵ / kg/dia	20 dias
Leishmaniose Difusa	20mg/Sb ⁺⁵ / kg/dia	20 dias
Leishmaniose Mucosa	20mg/Sb ⁺⁵ / kg/dia	30 dias
DROGAS DE SEGUNDA ESCOLHA		
Anfotericina B: Início – 1mg/kg/dia diariamente ou em dias alternados sem, contudo, ultrapassar a dose de 50mg em cada aplicação. Deve ser administrada até atingir as seguintes doses totais: Forma cutânea é 1 a 1,5g e Forma mucosa é 2,5g a 3g.		
Pentamidinas: Dose recomendada é de 4mg/kg/dia, por via intramuscular profunda, de dois em dois dias, recomendando-se não ultrapassar a dose total de 2g.		

Fonte: Tabela retirada do Manual de Vigilância da Leishmaniose Visceral



LEISHMANIOSE VISCERAL (CALAZAR)

DEFINIÇÃO

Era uma zoonose caracteristicamente rural, mas vem se expandido para áreas urbanas. Causada pela *Leishmania chagasi*, também conhecida como *L. infantum*. Essa doença possui formas clínicas mais discretas, porém quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos.

QUADRO CLÍNICO

Maioria dos casos se apresenta de forma assintomática, sua gravidade irá depender do grau de imunidade do indivíduo. A presença de sintomas é mais comum em crianças menores de 10 anos e imunossuprimidos.

QUADRO CLÍNICO COMUM:

Após um período de incubação de **2 a 6 meses**, o quadro se inicia com aparecimento de **sintomas subagudos**, como indisposição, febre, emagrecimento. Existe **esplenomegalia**, que pode ser de grande monta e costuma ser referida como plenitude pós-prandial. Existem alguns diagnósticos diferenciais importantes para esplenomegalia de grande monta, são eles: Calazar, Leucemia crônica, Tricoleucemia, Malária, Esquistossomose, Mielofibrose, Doença de Gaucher, Síndrome de Felty. Pode estar presente citopenias, como a **pancitopenia**, que é a diminuição das três linhagens. Alguns outros sintomas podem estar associados, como a **nefrite** (clássica em brasileiros), abortamento... Pode haver **hepatomegalia associada** e vale ressaltar que, não há adenomegalia.

QUADRO AVANÇADO (GRAVE):

Pacientes apresentam uma **síndrome anêmica** severa com **caquexia, edema** (devido hipalbuminemia), **disfunção hepática** com **icterícia** e **ascite**. Existem **manifestações hemorrágicas**, explicadas pela plaquetopenia devido (1) ocupação medular pela leishmania, que atrapalha a produção das linhagens e (2) presença de hiperesplenismo. Além disso, quando existe disfunção hepática associada, há uma diminuição da produção dos fatores de coagulação. Pode haver **infecção bacteriana secundária**, que deve ser investigada sempre quando houver neutrofilia, pois o Calazar cursa normalmente com um quadro de neutropenia. Também pode ser visto a **Linfohistiocitose hemofagocítica**, descrita como uma síndrome de ativação macrofágica, a partir de um gatilho (no caso, o Calazar) que resulta numa exacerbação do sistema imunológico, seu marco laboratorial é a presença de ferritina alta.



CLASSIFICAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE			
PERÍODO INICIAL	PERÍODO DE ESTADO	PERÍODO FINAL	
Caracterizada por febre com duração inferior a quatro semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia.	Caracteriza-se por febre irregular, geralmente associada a emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento da hepatoesplenomegalia. É um quadro com, aproximadamente, 2 meses de evolução e está associado ao comprometimento do estado geral.	Definida por febre contínua e comprometimento mais intenso do estado geral. Está presente desnutrição, edema de membros inferiores ou anasarca, hemorragias, icterícia e ascite.	
QUADRO COMPARATIVO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DA LV			
Manifestações Clínicas	Período Inicial	Período de Estado	Período Final
Febre	<i>Presente</i>	<i>Presente</i>	<i>Presente</i>
Emagrecimento	<i>Ausente</i>	<i>Moderado</i>	<i>Acentuado</i>
Palidez	<i>Discreta</i>	<i>Moderada</i>	<i>Acentuada</i>
Hepatomegalia	<i>Discreta</i>	<i>Moderada</i>	<i>Acentuada</i>
Esplenomegalia	<i>Discreta</i>	<i>Moderada</i>	<i>Acentuada</i>
Manifestações Hemorrágicas	<i>Ausente</i>	<i>Incomum</i>	<i>Freqüente</i>
Forma Oligossintomática → manifestações clínicas semelhantes ao período inicial, de curta duração			
Laboratório Complementar	Período Inicial	Período de Estado	Período Final
Anemia	<i>Discreta</i>	<i>Moderada</i>	<i>Acentuada</i>
Leucopenia com neutropenia	<i>Ausente</i>	<i>Presente</i>	<i>Acentuada</i>
Plaquetopenia	<i>Ausente</i>	<i>Presente</i>	<i>Acentuada</i>
Hiperglobulinemia	<i>Discreta</i>	<i>Elevada</i>	<i>Elevada</i>
Forma Oligossintomática – sem alterações laboratoriais (exceto VHS alto e hiperglobulinemia)			

Fonte: Tabela retirada do Manual de Vigilância da Leishmaniose Visceral



DIAGNÓSTICO

Os principais métodos diagnósticos utilizados no Brasil são imunológicos e parasitológicos, são eles:

- **IMUNOLÓGICO: Imunofluorescência indireta** (exame mais utilizado!)
- **PARASITOLÓGICO:** Observação de formas amastigotas na medula, linfonodo ou baço.

Reação ou Intradermorreação de Montenegro → É sempre negativo durante a doença, tornando-se positivo após a cura. Logo, ele não é utilizado para o diagnóstico, mas é uma forma de estimar se aquela comunidade tem imunidade contra LV, avaliando a epidemiologia local. Também não pode ser utilizado como método prognóstico ou para avaliação do tratamento, pois pode levar anos para torna-se negativo.

Diagnósticos Diferenciais: Histoplasmose, Tuberculose, Esquistossomose, Malária, Amebíase, Linfoma

TRATAMENTO

ESQUEMA DE TRATAMENTO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE		
Antimoniais Pentavalentes: Antimoniato de N-metil-glucamina	A dose recomendada para o tratamento da LV é de 20mg/Kg/dia de Sb⁺⁵ , durante 20 dias, podendo chegar a 30 dias e, no máximo, 40 dias, utilizando o limite máximo de 3 ampolas/dia .	Observações: É a droga de primeira escolha e está contraindicada para gestantes, cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e portadores de doença de Chagas
Anfotericina B	Nos casos de resposta insatisfatória aos antimoniais, a anfotericina B deve ser utilizada na dose de 1mg/kg/dia , em dias alternados (máximo de 3g de dose total) .	Observações: É a mais utilizada e a droga leishmanicida mais potente disponível comercialmente.
LV em gestantes: A anfotericina B é a droga de escolha para o tratamento da leishmaniose visceral em pacientes grávidas. Recomenda-se a dose de 1mg/kg/dia durante 14 dias consecutivos		

Fonte: Manual de Vigilância da Leishmaniose Visceral



REFERÊNCIAS

1. **Curso de Infectologia – Jaleko Acadêmicos.** Disponível em: <<https://www.Jaleko.com.br>>. Acesso em: 30 jul. 2020.
2. BRAZIL; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.** Brasília, DF: Editora MS, 2003.
3. **Cutaneous leishmaniasis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-leishmaniasis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leishmania&source=search_result&selectedTitle=1~89&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 4 ago. 2020.
4. **Cutaneous leishmaniasis: Epidemiology and control - UpToDate.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-leishmaniasis-epidemiology-and-control?search=leishmania&topicRef=5689&source=see_link>. Acesso em: 4 ago. 2020.
5. BRAZIL; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose tegumentar americana.** Brasília, DF: Editora MS, 2010.
6. PREVENTION, C.-C. FOR D. C. AND. **CDC - Leishmaniasis - Biology.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>>. Acesso em: 4 ago. 2020.
7. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso.** 2010.

