

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE - DF
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

CALAZAR

GERMANO DA SILVA DE SOUZA – R 2

www.paulomargotto.com.br

CALAZAR

■ DEFINIÇÃO:

- Zoonose
- Doença crônica sistêmica
- Febre
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Área endêmica

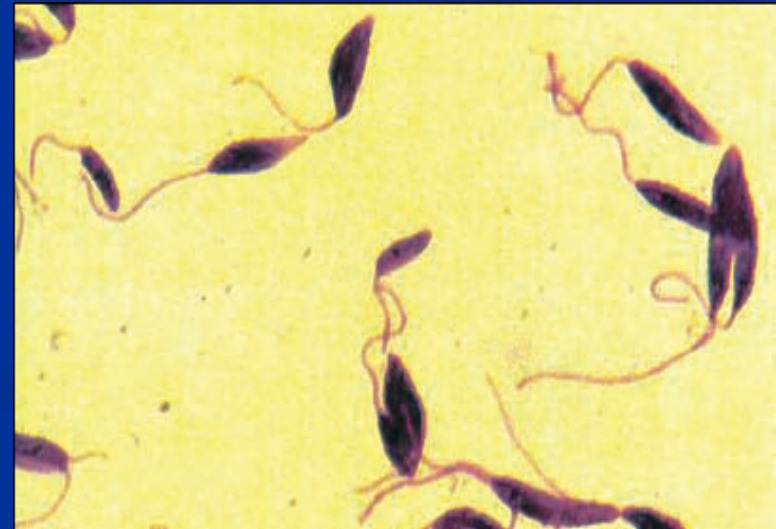
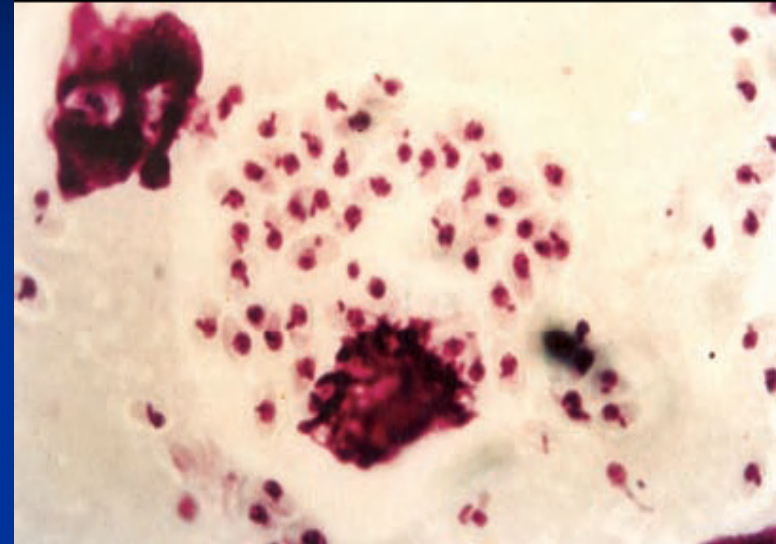
CALAZAR

■ HISTÓRICO:

- Inicialmente rural/silvestre e hoje urbano;
- América latina em 12 países (90% no Brasil);
- Boa Esperança-MT (1913);
- Todas regiões do Brasil (exceto Sul);
- Maior incidência no Nordeste (70%)
- Registro em 19 dos 26 estados do Brasil;
- Transmissão autóctone em 1600 municípios;

ETIOLOGIA

- Protozoário tripanossomatídeo do gênero Leishmania
- No Brasil: Leishmania chagasi.
- Parasita intracelular obrigatório
- Dimorfismo



RESERVATÓRIO

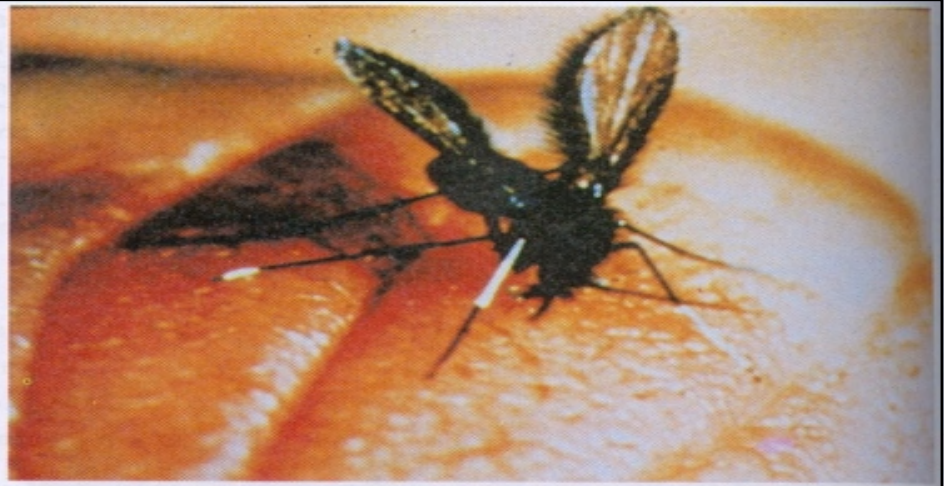
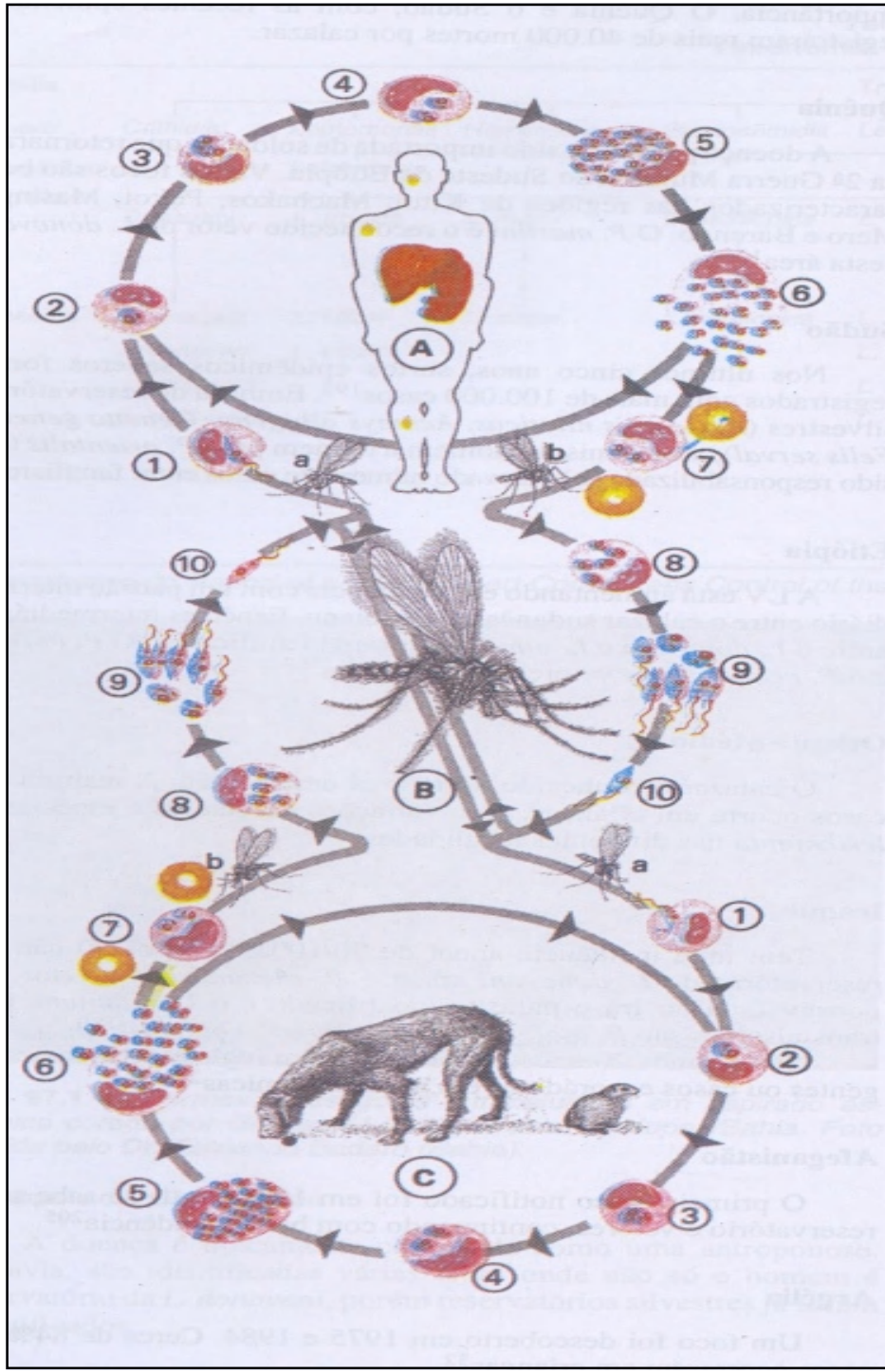
- Cães, raposa e marsupiais são os principais reservatórios



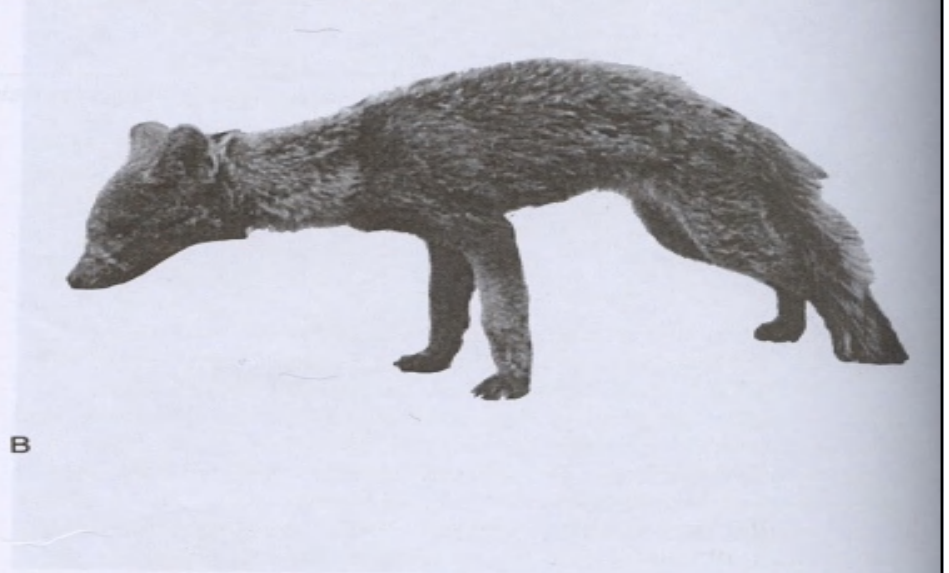
VETORES

- Flebotomíneos :mosquito palha, birigui, tatuquira
- No Brasil espécie transmissora: Lutzomyia longipalpis

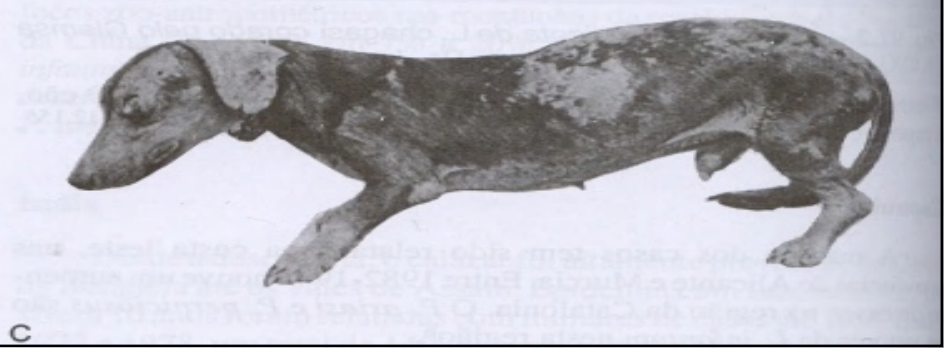




A



B



C

FISIOPATOLOGIA

■ Resposta imune:

■ Evasão extracelular

- Interiorização das promastigotas pelos macrófagos
- Inativação do sistema complemento pela saliva do vetor
- Diferenciação no vetor em promastigota (mais infectante)

■ Evasão intracelular:

- Inibição metabolismo oxidativo e enzimas lisossômicas dos macrófagos
- Desbalanço na imunorregulação dos linfócitos
 - Resposta Th1: macrófagos
 - Resposta Th2: anticorpos

CALAZAR

■ CASO SUSPEITO:

- Todo indivíduo com febre e esplenomegalia proveniente de área com transmissão de calazar ou
- Proveniente de área sem transmissão, porém excluídos os diagnósticos diferenciais

CALAZAR

■ CASO CONFIRMADO:

■ Critério clínico laboratorial

- Confirmação dos casos por encontro do parasita em exames parasitológicos direto ou cultura ou
- Reação de imunofluorescência reativa ($\geq 1:80$)

■ Critério clínico epidemiológico:

- Casos clinicamente suspeitos, oriundos de regiões endêmicas e eu respondem à terapêutica

CALAZAR

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS :

- Infecção assintomática
 - Forma mais comum em áreas endêmicas: 80 a 90%
 - Sem sinais e sintomas ou febre esporádica
 - Pesquisa de parasita na medula óssea é negativo
 - Diagnóstico pela sorologia
 - Cura espontânea ou forma sintomática (rara)
- Forma oligossintomática
 - Forma mais comum da doença
 - Sinais e sintomas inespecíficos (**febrícula**, tosse seca, adinamia, diarreia, sudorese, **hepatomegalia discreta**)
 - Pouco parasitismo na medula óssea
 - 60 a 70%: resolução espontânea do quadro em 3 a 6 meses.

CALAZAR

- **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS :**
- Forma Clássica:
 - Evolução de cerca de 1 mês
 - Febre, palidez, aumento abdominal, perda ponderal, sangramento
 - Tosse seca e diarréia
- Forma Tardia
 - 40 a 60 dias de evolução
 - Febre, palidez, perda de peso, sangramento, edema
 - Infecções concomitantes
 - Maioria dos quadros fatais

CALAZAR

- **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS :**
- **Sinais de Gravidade e Alerta**
 - Idade < 6 meses e > 65 anos
 - Co-morbidades
 - Desnutrição grave
 - Icterícia, edema generalizado, sinais de toxemia, hemorragia (exceto epistaxe)

CALAZAR

- MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS :
- **Hospitalização:**
 - Sinais de gravidade e alerta
 - Leucócitos $< 1000/\text{ml}$ ou neutrófilos $< 500/\text{ml}$
 - Plaqueta $< 50\text{mil}$, Hb $< 7\text{g/dl}$
 - Creatinina $> 2\text{xVN}$, Protrombina $< 70\%$
 - BT aumentadas, enzimas hepáticas 5x VN
 - Albumina $< 2,5\text{mg/dl}$
 - Rx Tórax alterado

CALAZAR

- **Achados laboratoriais**

- Pancitopenia em grau variado: HG <9 g/dL, leucometria <3000/mm³, plaquetometria <100000mm³.
- Aneosinofilia
- VHS e PCR elevados
- Globulinas (gamaglobulinas) aumentadas
- Hipoalbuminemia
- Inversão albumina/globulina
- Discreta elevação das transaminases e raramente das bilirrubinas
- Intradermo reação de Montenegro negativa durante a doença e positiva na cura

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Febre tifóide (anemia menos proeminente e esplenomegalia mais discreta)
- Malária (característica da febre)
- Endocardite infecciosa (anemia e esplenomegalia menos acentuadas, doença cardíaca prévia, leucocitose com desvio à esquerda)
- Enterobacteriose septicêmica prolongada (lobo esquerdo do fígado é maior que o direito e leucocitose)
- Doenças hematológicas (síndromes mieloproliferativas crônicas: LMC, metaplasia mielóide agnogênica, fase avançada da policitemia vera)
- Toxocariase, esquistossomose (eosinofilia)
- TB miliar, brucelose
- HIV, hepatite, mononucleose

TRATAMENTO

■ 1ª escolha: antimoniais pentavalentes

Antimoniato de N-metil glucamina	
Apresentação	Ampolas de 5mL contendo 1.500mg (300mg/mL) de antimoniato de N-metil glucamina, equivalentes a 405mg (81mg/mL) de antimônio pentavalente (Sb^{+5}).
Dose e via de aplicação	A dose prescrita refere-se ao antimônio pentavalente (Sb^{+5}) = 20mg/ Sb^{+5} /kg/dia por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, durante 20 a 40 dias. Limite máximo de três ampolas ao dia.
Administração	Administração por via endovenosa durante no mínimo cinco minutos ou intramuscular. A dose poderá ser diluída em soro glicosado a 5% para facilitar a infusão.
Efeitos colaterais	Artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, arritmia cardíaca grave, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pancreatite.
Recomendações	Monitorar as enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase séricas; Eletrocardiograma no início, durante e ao final do tratamento visando monitorar o intervalo QT corrigido, arritmias e achatamento da onda T; Está contra-indicado em pacientes com insuficiência renal, pacientes que foram submetidos a transplante renal e em gestantes.

CRITÉRIOS DE CURA

- Essencialmente clínicos
- Desaparecimento da febre (D5)
- Hepatoesplenomegalia (40% ou mais do que o início)
- Parâmetros hematimétricos (2° semana)
- Ganho ponderal e melhora do estado geral
- Eosinofilia (bom prognóstico)
- Seguimento no 3°, 6° e 12° mês pós tratamento

RECIDIVA

Recidiva: recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após cura clínica. É considerado caso novo o reaparecimento de sintomatologia após 12 meses de cura clínica, desde que não haja evidência de imunodeficiência.

RECIDIVA

- Reiniciar o tratamento com mesma dose e tempo mais prolongado, máximo de 40 dias

FALHA TERAPÊUTICA

Falha terapêutica: caso em que não ocorreu cura clínica após a segunda série regular de tratamento com antimonial pentavalente;

TRATAMENTO

- Anfotericina B
 - 2° escolha
 - 1° escolha em casos de sinais e sintomas de alerta e gravidade
- Age nas formas amastigotas e promastigotas, agindo nos ésteres da membrana da Leishmania

TRATAMENTO

- Duas apresentações
 - Desoxicolato e lipossomal (custo elevado)
 - Lipossomal: falha terapêutica/toxicidade ao desoxicolato, transplantados renais e insuficiência renal, alterações histopatológica, laboratorial ou de imagem dos rins

TRATAMENTO

Quadro 1. Resumo do tratamento de LV grave com desoxicolato de anfotericina B

Resumo do tratamento de LV grave com desoxicolato de anfotericina B	
Apresentação	Frasco com 50mg de desoxicolato sódico liofilizado de anfotericina B.
Dose e via de aplicação	1 mg/kg/dia por infusão venosa durante 14 a 20 dias. Dose máxima diária de 50mg.
Diluição	Reconstituir o pó em 10mL de água destilada para injeção. Agitar o frasco imediatamente até que a solução se torne límpida. Esta diluição inicial tem 5mg de anfotericina B por mL e pode ser conservada à temperatura de 2 a 8°C e protegida da exposição luminosa por no máximo uma semana, com perda mínima de potência e limpidez. Para preparar a solução para infusão, é necessária uma nova diluição. Diluir cada 1mg (0,2 mL) de anfotericina B da solução anterior em 10mL de soro glicosado a 5 %. A concentração final será de 0,1 mg por mL de anfotericina B.
Tempo de infusão	2 a 6 horas.
Efeitos colaterais	Febre, cefaléia, náuseas, vômitos, hiporexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia, comprometimento da função renal e distúrbios do comportamento.
Recomendações	Monitorar função renal, potássio e magnésio sérico; Repor o potássio quando indicado; Seguir as orientações quanto à diluição e ao tempo de infusão; Em caso de reações ou efeitos colaterais durante a infusão do medicamento, administrar antitérmico uma hora antes; Na disfunção renal, com níveis de creatinina acima de duas vezes o maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados quando os níveis de creatinina reduzirem; Antes da reconstituição, o pó liofilizado da anfotericina B deve ser mantido sob refrigeração (temperatura 2 a 8°C) e protegido contra a exposição à luz.

TRATAMENTO

Quadro 2. Resumo do tratamento de LV grave com anfotericina B lipossomal

Anfotericina B lipossomal	
Apresentação	Frasco/ampola liofilizada com 50mg de anfotericina B lipossomal.
Dose e via de aplicação	3mg/kg/dia, durante sete dias ou 4mg/kg/dia, durante cinco dias por infusão venosa, em dose única diária.
Diluição	Reconstituir o pó em 12mL de água estéril para injeção, agitando rigorosamente o frasco por 15 segundos a fim de dispersar completamente a anfotericina B lipossomal. Obtém-se uma solução contendo 4mg/mL de anfotericina B lipossomal. Esta solução pode ser guardada por até 24 horas à temperatura de 2 a 8°C. Rediluir a dose calculada na proporção de 1mL (4mg) de anfotericina B lipossomal para um a 19 mL de soro glicosado a 5%. A concentração final será de 2 a 0,2 mg de anfotericina B lipossomal por mL. A infusão deverá ser iniciada em no máximo seis horas após a diluição em soro glicosado a 5 %.
Tempo de infusão	30 a 60 minutos.
Efeitos colaterais	Febre, cefaléia, náusea, vômitos, tremores, calafrios e dor lombar.
Recomendações	Monitorar função renal e potássio sérico; Seguir as orientações quanto à diluição e ao tempo de infusão; Em caso de reações ou efeitos colaterais durante a infusão do medicamento, administrar antitérmico uma hora antes; Na disfunção renal, com níveis de creatinina acima de duas vezes o maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados quando os níveis de creatinina reduzirem; Antes da reconstituição, o pó liofilizado da anfotericina B lipossomal deve ser mantido sob refrigeração (temperatura 2 a 8°C) e protegido contra a exposição à luz.

TRATAMENTO

- Outras opções:
 - Alopurinol: inibe metabolismo das purinas do parasita
 - Pentamidina: 2° escolha para resistência aos antimoniais na Índia
 - Sulfato de aminosidina(paromomicina): aminoglicosídeo com ação antileishmânia
 - Miltefosina: via oral, antineoplásico atuante sobre síntese da membrana celular

BIBLIOGRAFIA

- Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, 2006
- Normas e condutas na leishmaniose visceral grave, 2006
- www.portal.saude.gov.br
- Tratado de pediatria da sociedade brasileira de pediatria, 2007

