

Epidemiologia das Leishmanioses

Eunice A B Galati
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública/ USP
egalati@usp.br

Tópicos a serem abordados

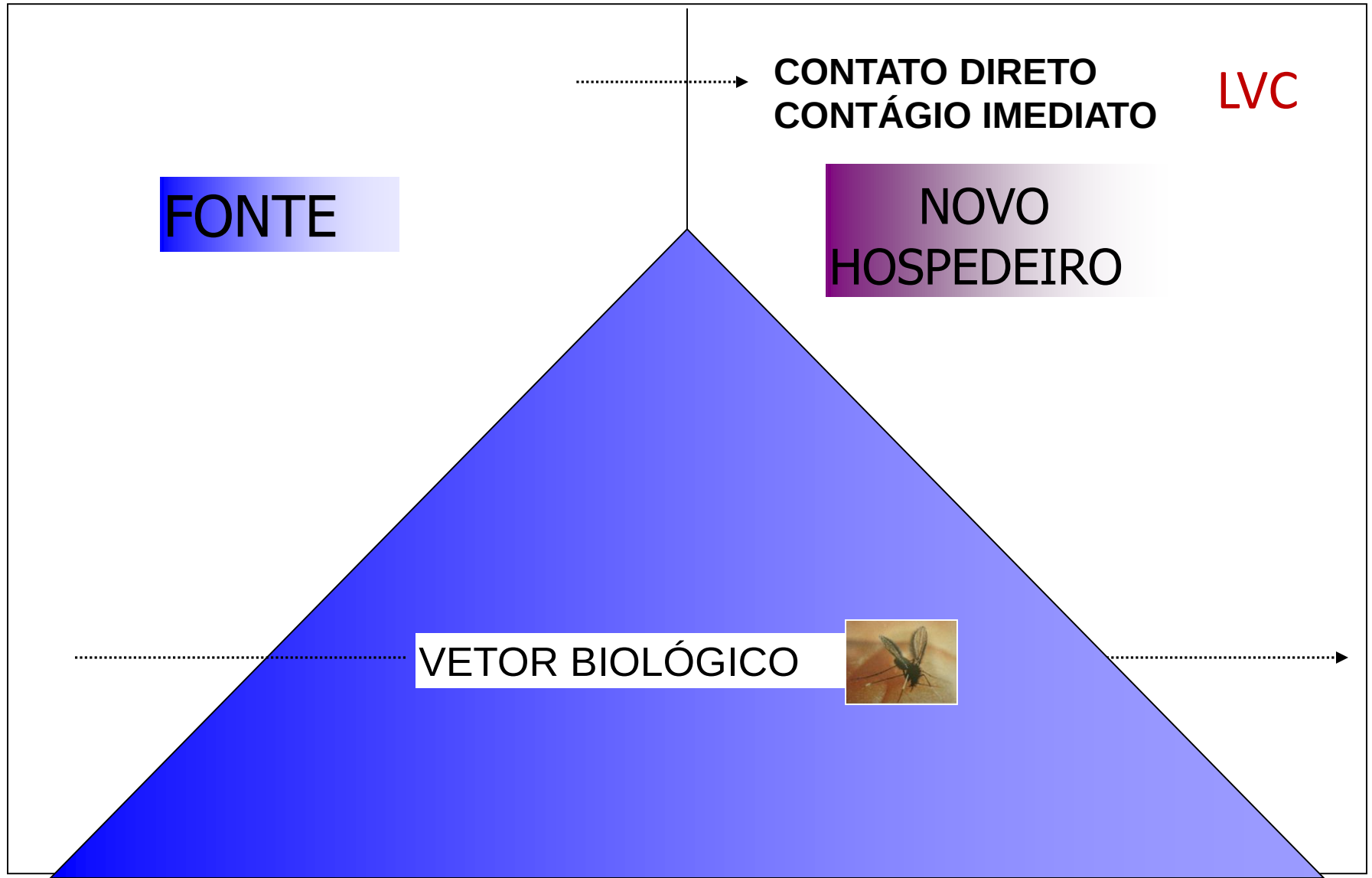
- Definição
- A infecção por *Leishmania* no hospedeiro vertebrado x formas das leishmanioses
- Agentes das leishmanioses, reservatórios (fontes de Infecção) e vetores das *Leishmania* spp.
 - Velho Mundo
 - América
 - Oceania
- Leishmaniose visceral e tegumentar
 - Sintomatologia e manifestação clínica
 - Distribuição geográfica
 - Incidência temporal e espacial e letalidade da LV
 - Expansão da LV no Brasil
 - Padrões epidemiológicos de transmissão
 - LV e AIDS
 - Fatores determinantes sócio-ambientais
 - Medidas de controle

Leishmanioses

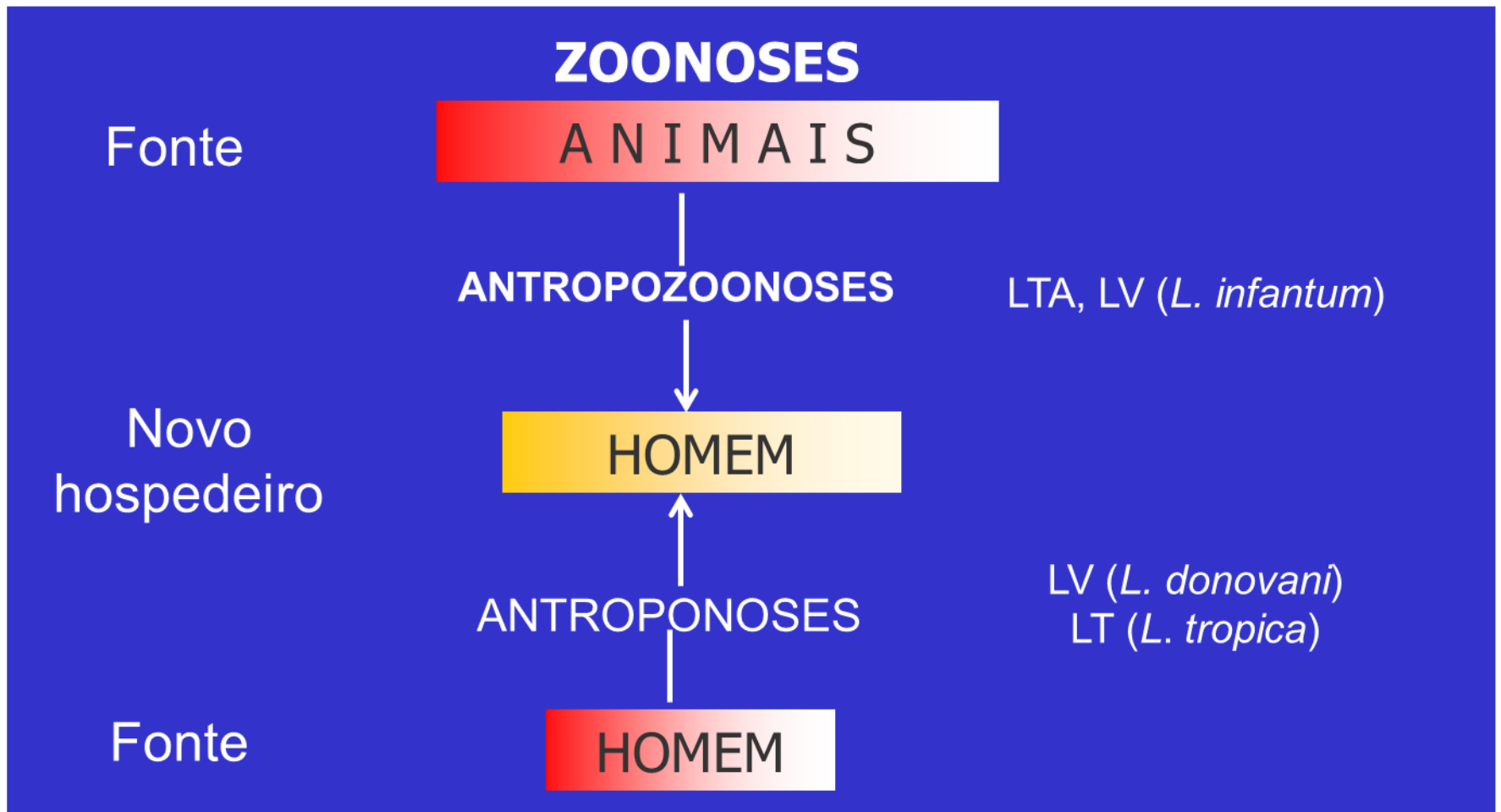
Zoonoses ou antroponoses cuja etiologia é atribuída a várias espécies de leishmânia, transmitidas a vertebrados, comumente, por insetos flebotomíneos. Podem se manifestar nas formas cutânea, mucocutânea e visceral.

Leishmanioses

Transposição do ambiente



Leishmanioses



No vertebrado

Amastigotas – parasitas intracelulares que se multiplicam em macrófagos e outras células do Sistema Retículo Endotelial (SER)

Todas as variedades clínicas e geográficas compartilham uma feição histológica comum – precoce acúmulo de células fagocíticas mononucleares no tecido invadido

No vertebrado

- ✓ Trocas histológicas em LT são dominadas pela evidência de hipersensibilidade tardia (mediada por células) aos parasitas
- ✓ Na LV é dominada pela supressão específica da imunidade (mediada por células) que permite a disseminação e multiplicação descontrolada dos parasitas, levando às complicações.
- ✓ Espécies dermatrópicas - Induzem um histiocitoma inicial na pele
- ✓ Espécies viscerotrópicas - Induzem hiperplasia das células do SRE dos órgãos envolvidos.

Vertebrado

cutânea
localizada

não controle pela resposta imune celular

hipersensibilidade
cutânea –mucosa ou
mucosa pura

Hiposensibilidade
cutânea anérgica difusa

Agentes etiológicos

Reino PROTISTA Haeckel, 1866

Sub-reino PROTOZOA Goldfuss, 1817

Filo EUGLENOZOA Cavalier-Smith, 1981

Classe KINETOPLASTEA Honigberg, 1963 emend.
Vickerman, 1976.

Subclasse METAKINETOPLASTINA Vickerman, 2004

Ordem TRYPANOSOMATIDA Kent, 1880

Família TRYPANOSOMATIDAE

Gênero *Leishmania* Ross, 1903

Subgêneros:

Leishmania Ross,

Viannia Lainson & Shaw, 1987

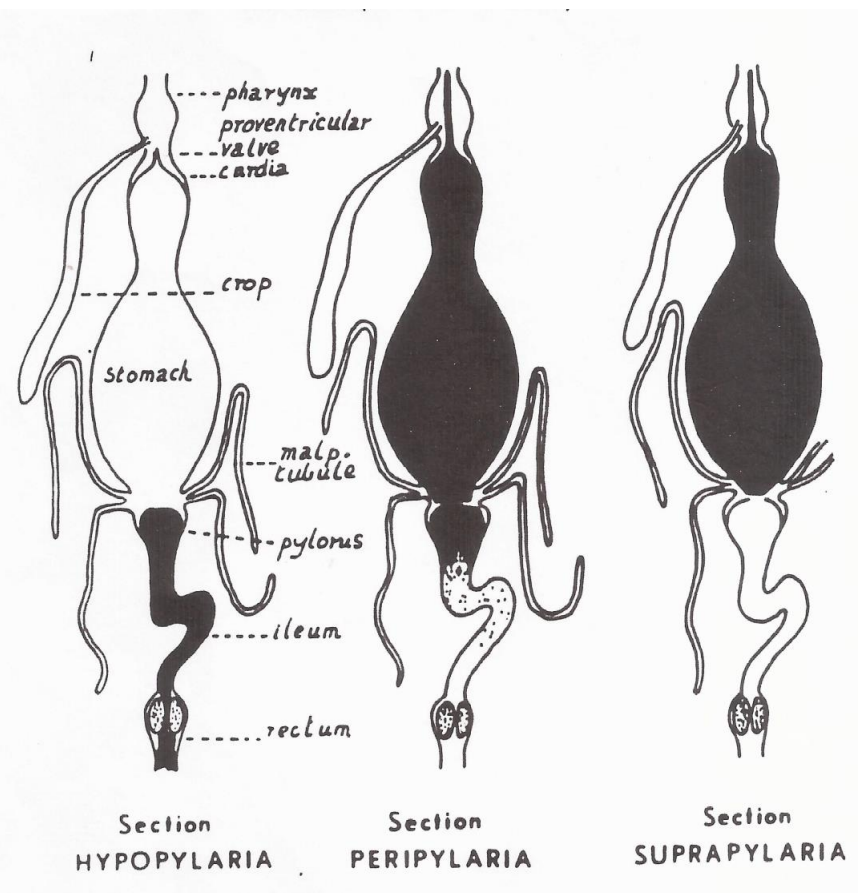
Mundinia Shaw, Camargo & Teixeira 2016, in Esinosa et
al. 2016

Leishmânias

Parasitas Digenéticos: Necessita de dois hospedeiros para o completo desenvolvimento dos seu ciclo de vida:

- **Hospedeiro invertebrado (Vetores)** onde se desenvolvem as formas flageladas promastigotas (procíclicos, nectomonas, leptomonas, haptomonas e metacíclicas)
- **Hospedeiro Vertebrado** onde se desenvolve a forma amastigota (sem flagelo: flagelo atrofiado e não se exterioriza)

Grupos de *Leishmania* de acordo com o desenvolvimento no vetor



Fonte: Lainson R. & Shaw J. Evolution, classification and geographical distribution. In Peters W & Killick-Kendrick R. The leishmaniasis in Biology and Medicine. London, Academic Press, 1987.

Seção	Subgênero
Hypopylaria	<i>Sauroleishmania</i> Ramque, 1973, segundo Saf'janova, 1982
Peripylaria	<i>Viannia</i> Lainson & Shaw, 1987
Suprapylaria	<i>Leishmania</i> Ross, 1903

Classificação adotada até 2016, quando foi criado o subgênero *Mundinia* para abrigar algumas espécies até então consideradas no subgênero *Leishmania* (Espinosa et al. 2016). An appraisal of the taxonomy and nomenclature of trypanosomatids presently classified as *Leishmania* and *Endotrypanum* Parasitology, Page 1 of 13. © Cambridge University Press 2016 doi:10.1017/S0031182016002092

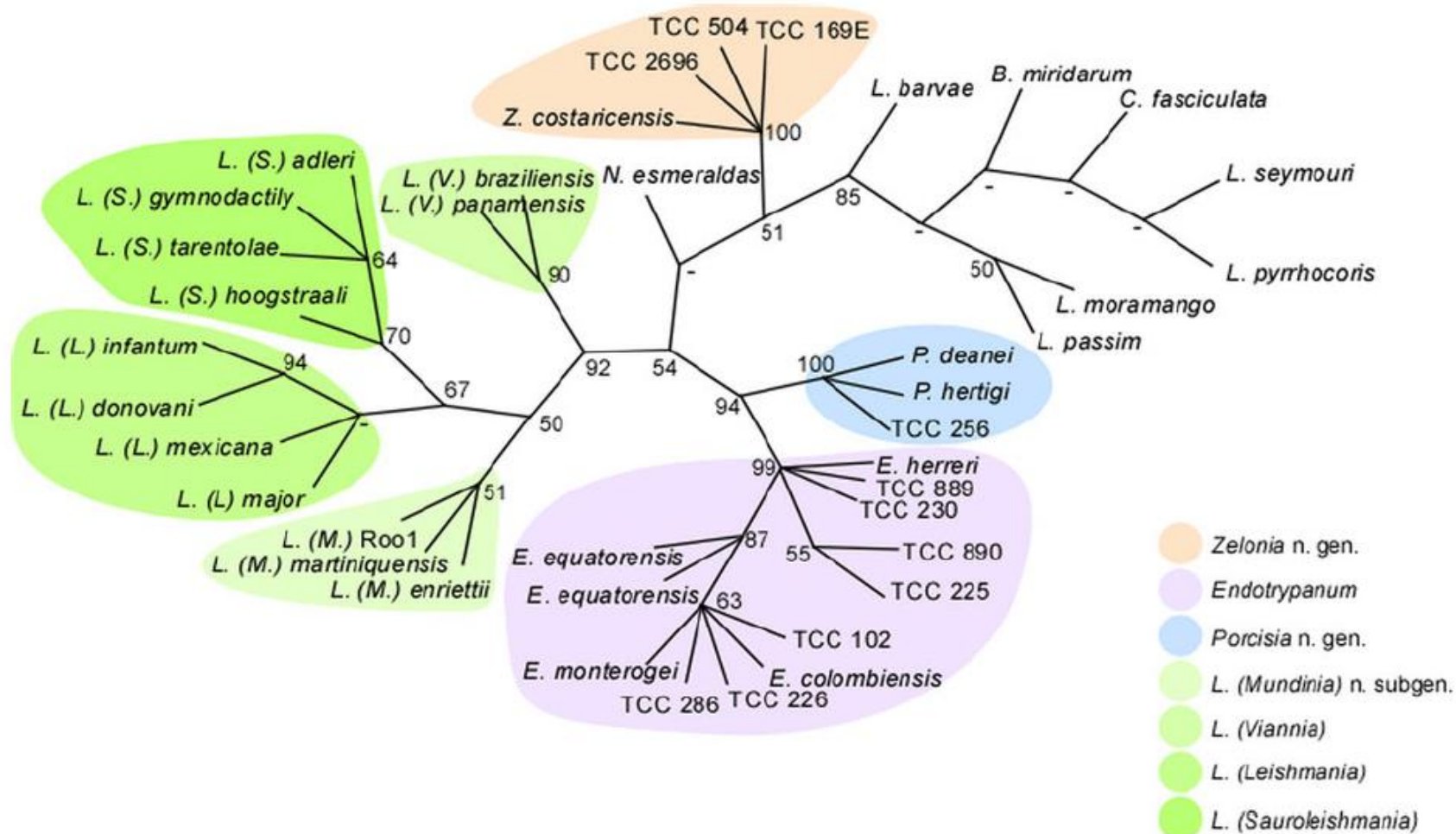


Fig. 1. A dendrogram inferred by MP analysis using 33 sequences from V7V8 SSU rRNA (alignment A1, 820 characters) from references species of Heteroxenous trypanosomatids and new isolates from sand flies, sloth and porcupine. The numbers at nodes correspond to percentage of bootstrap values derived from 100 replicates (– support value <50%). The accession numbers of sequences in GenBank are in Supplementary Table S1. All new isolates grouped with *Endotrypanum* and *Leishmania*-like species.

Espécies de *Leishmania*, manifestações clínicas da leishmaniose associadas, áreas de ocorrência e vetores no Velho Mundo

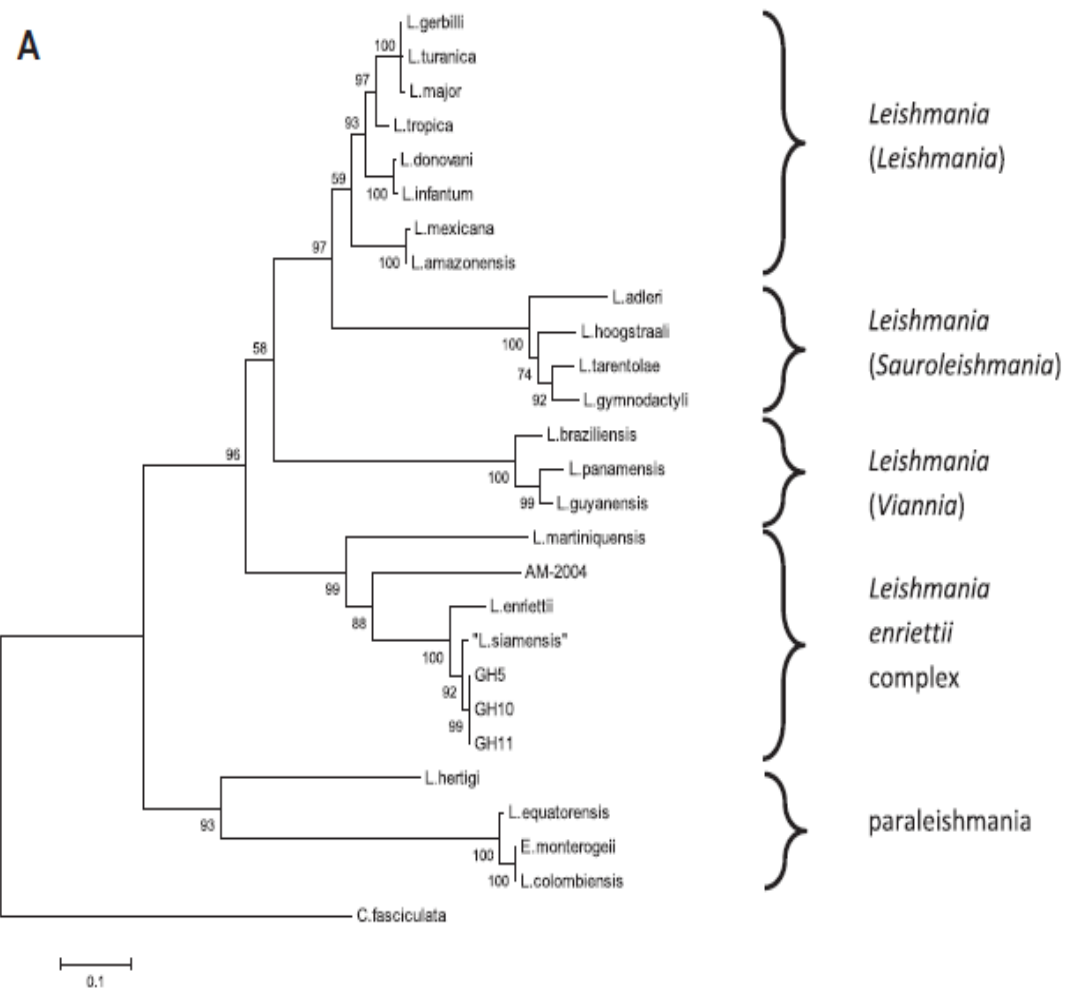
Espécie	Manifestação clínica	Áreas de ocorrência	Vetores suspeitos ou comprovados
<i>L. donovani</i>	Visceral antroponótica, Dérmica pós-calazar	China, Subcont. Indiano, Península Arábica, África oriental	<i>Ph. alexandri</i> , <i>Ph. argentipes</i> <i>Ph. celiae</i> , <i>Ph. longiductus</i> <i>Ph. martini</i> e <i>Ph. orientalis</i> , <i>Ph. vansomae</i>
<i>L. infantum</i>	Visceral zoonótica, Cutânea zoonótica	Europa, Ásia, norte da África;	<i>Ph. ariasi</i> , <i>Ph. perniciosus</i> <i>Ph. langeroni</i> , <i>Ph. longiscuspis</i> <i>Ph. chinensis</i> + 15 espécies
<i>L. major</i>	Zoonótica cutânea	África, Oriente Médio, Ásia Central	<i>Ph. ansaari</i> , <i>Ph. caucasicus</i> , <i>Ph. duboscqi</i> , <i>Ph. mongolensis</i> , <i>Ph. papatasi</i>
<i>L. tropica</i> (sin. <i>L. killicki</i>)	Cutânea antroponótica (prevalente) isolamento de outros animais	África, Oriente Médio, Ásia Central	<i>Ph. aculeatus</i> , <i>Ph. arabicus</i> , <i>Ph. chabaudi</i> , <i>Ph. guggisbergi</i> , <i>Ph. rossi</i> , <i>Ph. sergenti</i> , <i>Ph. saevus</i>
<i>L. aethiopica</i>	Cutânea, mucocutânea Cutânea-difusa	Subcont. Indiano, Oriente Médio e África oriental	<i>Ph. salehi</i> , <i>Ph. bergeroti</i> , <i>Ph. pedifer</i> , <i>Ph. longipes</i> , <i>Ph. sergenti</i>

Espécies de *Leishmania* (*Leishmania*) não associadas a manifestações clínicas da leishmaniose humana, áreas de ocorrência no Velho Mundo

Espécie	Manifestação clínica	Distribuição
<i>L. gerbilli</i>	Cutânea/zoonótica	China
<i>L. turanica</i>	Cutânea/zoonótica	China

Espécies de *Leishmania* (*Mundinia*), manifestações clínicas associadas e distribuição geográfica no mundo

Espécie	Manifestação clínica - homem	Áreas de ocorrência	Vetores comprovados ou suspeitos	Reservatórios
<i>L. enriettii</i>	-	Brasil (PR)	?	Cobaia
<i>L. martiniquensis</i>	cutânea (visceral co-infec. HIV)	Martinica, Tailândia	?	Rattus rattus, Bovino, Equino
<i>Leishmania macropodum</i>	—	Austrália	<i>Forcipomyia</i> (<i>Lasioella</i>) (Ceratopogonidae)	Cangurus
<i>Leishmania</i> sp. Gana	cutânea	Gana - África	?	?



Leishmaniose tegumentar em Ghana.
 Kwakye et al. 2015. First isolation of a new species of *Leishmania* responsible for human cutaneous leishmaniasis in Ghana and classification in the *Leishmania enriettii* complex. *International Journal of Parasitology* 45: 679-684.

Leishmania (*Mundinia*)

Phylogenetical analysis of Ghanaian *Leishmania* (A) Maximum likelihood tree based on ribosomal protein L23a intergenic sequences with 22 species of *Leishmania* and *Endotrypanum monterogeii* and using *Crithidia fasciculata* as an out group, based on the alignment of the 405–547 homologous nucleotide sequence. AM-2004 is an unnamed species of *Leishmania* from Australia.

Leishmaniose em Cangurus – Austrália

Leishmania (Mundinia) sp. Roo1 ou AM 2004

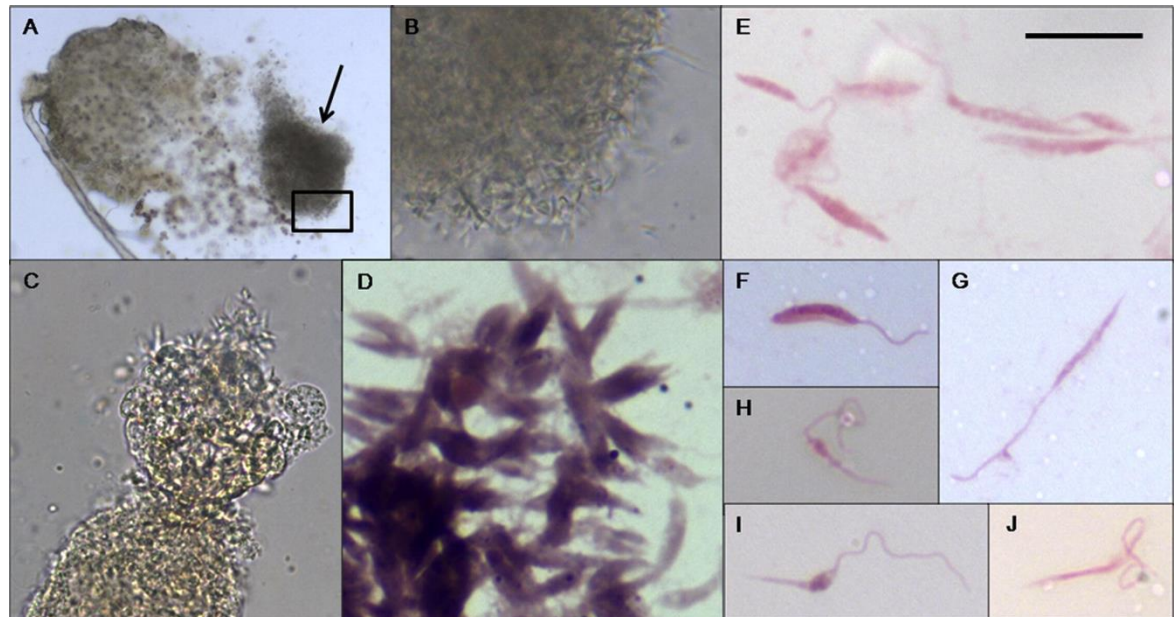
Table 2.

Summary of day -feeding midges individually screened by gut dissection and real -time PCR in this study.

Species	PCR (% positive)	Dissection (% positive)	Total
<i>Forcipomyia (Lasiohelea) peregrinator</i>	2/36 (6%)	0/9	45
<i>Forcipomyia (Lasiohelea) townsvillensis</i>	0/45	0/20	65
<i>Forcipomyia (Lasiohelea) sp. 1</i>	3/20 (15%)	2/16 (13%)	36
<i>Forcipomvia (Lasiohelea) spp.</i>	4/56 (7%)	2/23 (9%)	79
Total	157	68	225



Forcipomyia (Lasioella)



Fonte: Douglas et al. 2011. Evidence incriminating midges (Diptera: Ceratopogonidae) as potential vectors of *Leishmania* in Australia. International Journal for Parasitology 41(5):571-579.

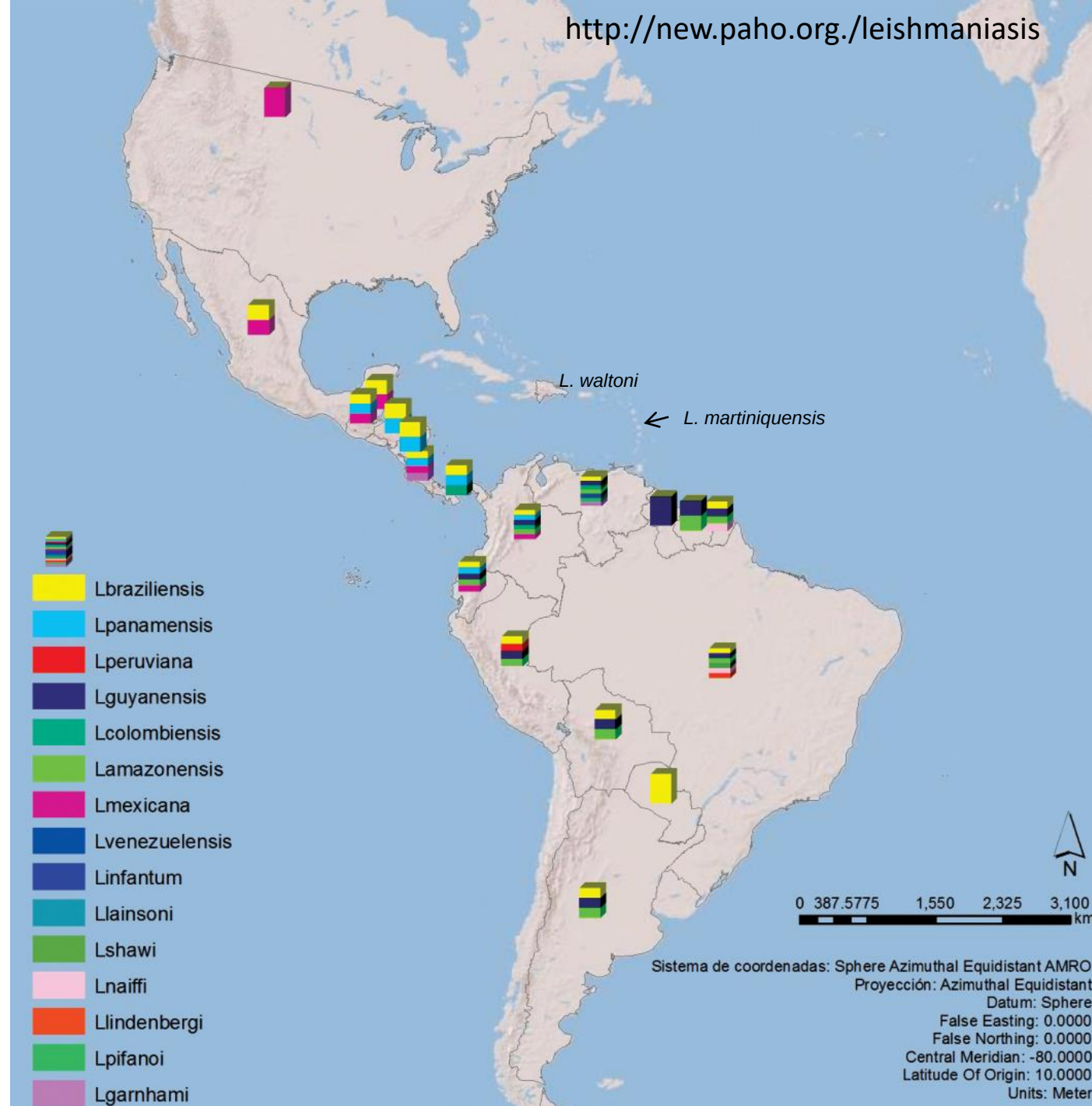
Espécies de *Leishmania* (*Leishmania*), manifestações clínicas associadas e distribuição geográfica na América

Espécie	Manifestação clínica - homem	Áreas de ocorrência	Vetores comprovados ou suspeitos
<i>L. infantum</i> (= <i>L. i. chagasi</i>)	visceral , cutânea	México-Argentina	<i>Lutzomyia longipalpis</i> 13 outras spp. implicadas
<i>L. mexicana</i>	cutânea , difusa	Sul dos EUA – norte Am. Sul	<i>Bichromomyia olmeca olmeca</i> + 10 outras implicadas
<i>L. pifanoi</i>	cutâneo-difusa	Venezuela	<i>Bichromomyia flaviscutellata</i>
<i>L. garnhami</i>	cutânea	Venezuela	<i>Pintomyia youngi</i>
<i>L. venezuelensis</i>	cutânea	Venezuela	<i>Lu. lichyi</i> , <i>Bi. o. bicolor</i> , <i>Pi. rangeliana</i> , <i>Psychodopygus panamensis</i>
<i>L. waltoni</i>	Cutânea, difusa	República Dominicana	<i>Pintomyia christophe</i>
<i>L. amazonensis</i>	cutânea , difusa	América do Sul	<i>Bichromomyia flaviscutellata</i> + 4 outras implicadas

Espécies de *Leishmania* (*Viannia*), manifestações clínicas associadas e distribuição geográfica na América

Espécie	Manifestação clínica no homem	Áreas de ocorrência	Vetores comprovados ou suspeitos
<i>L. braziliensis</i>	cutânea, mucosa	México - Argentina	<i>Ps. wellcomei</i> , <i>Ny. whitmani</i> , <i>Ny. intermedia</i> , <i>Ny. neivai</i> + 25 spp.
<i>L. peruviana</i>	cutânea, mucosa	Peru, Bolívia	<i>Lutzomyia peruensis</i> + 3 spp.
<i>L. guyanensis</i>	cutânea, mucosa	Amazônica	<i>Nyssomyia umbratilis</i> + 6 ssp.
<i>L. panamensis</i>	cutânea, mucosa	Am. Central e Am Sul Trans-Andes	<i>Nyssomyia trapidoi</i> , <i>Ny. ylephiletor</i> + 6 spp.
<i>L. lainsoni</i>	cutânea	Peru, Bolívia, Brasil -Amazônica	<i>Trichophoromyia ubiquitalis</i> + 2 spp.
<i>L. shawi</i>	cutânea	Brasil -Amazônica	<i>Nyssomyia whitmani</i>
<i>L. naiffi</i>	cutânea	Guiana Francesa, Brasil - Amazônica	<i>Psychodopygus amazonensi</i> , <i>Ps. ayrozai</i> <i>Ps. paraensis</i> , <i>Ps. squamiventis</i>
<i>L. lindenbergi</i>	cutânea	Amazônica (PA)	<i>Nyssomyia antunesi</i> ?
<i>L. utingensis</i>	-	Amazônica (PA)	<i>Viannamyia tuberculata</i>

Espécies de *Leishmania*, segundo país na América



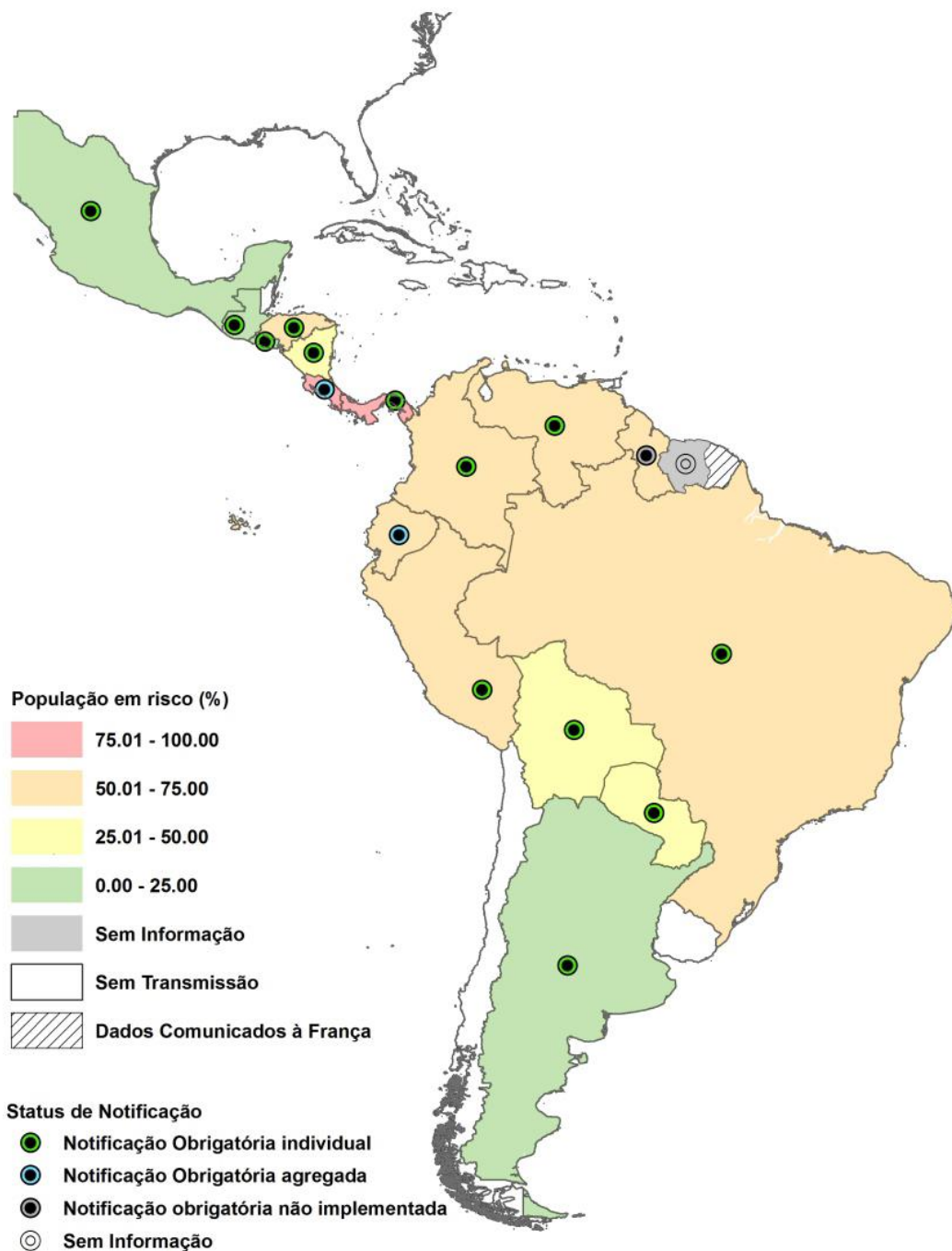
Fontes de Infecção para os flebotomíneos com agentes da leishmaniose visceral

Espécie de Leishmania	Área de Ocorrência	Fontes de infecção
<i>L. (L.) donovani</i>	China, Índia África oriental	Homem (leishmaniose dérmica pós-calazar)
<i>L. (L.) infantum</i>	Sul da Europa, Mediterrâneo- leste e China	Canídeos domésticos e selvagens (chacal, lobo e raposas), roedores, mustelídeos, felinos, lebres e coelhos selvagens, plantígrados
	América	Canídeos domésticos , canídeos selvagens (raposas) e marsupiais (<i>Didelphis</i> - gambás)

Principais fontes de infecção para os flebotomíneos com agentes de leishmaniose tegumentar americana

Parasita	Distribuição	Fontes
<i>L. (L.) mexicana</i>	Sul dos EUA – Am. Sul (Trans-Andes)	Roedores
<i>L. (L.) amazonensis</i>	América do Sul	Roedores, marsupiais, tamanduás
<i>L. (L.) venezuelensis</i>	Venezuela	Felidae
<i>L. (V.) panamensis</i>	América Central – Am. Sul (Trans-Andes)	preguiças, marsupiais, roedores, cães
<i>L. (V.) guyanensis</i>	Amazônica	Preguiças, primatas, roedores e carnívoros (Procyonidae)
<i>L. (V.) peruviana</i>	Peru	cães
<i>L. (V.) braziliensis</i>	América Central e do Sul	Roedores, equinos, cães?
<i>L. (V.) naiffi</i>	Amazônica	Dasipodidae (tatu)
<i>L. (V.) shawi</i>	Amazônica	Primatas , preguiças, Procyonidae
<i>L. (V.) lainsoni</i>	Amazônica	Roedor (<i>Paca agouti</i>)

População em risco para leishmanioses nas Américas



Fonte: PHO.
Informe
Leishmanioses
Nº 4 - Julho de
2016

Leishmaniose Visceral

Leishmaniose Visceral

- Sintomatologia

- ✓ Febre
- ✓ Mal-estar
- ✓ Tremedeira ou calafrio
- ✓ Perda de peso
- ✓ Anorexia
- ✓ Tosse e diarreia (< frequente)
- ✓ Esplenomegalia, com ou sem hepatomegalia
- ✓ Queda de pelo ou cabelo, enfraquecimento das unhas, edema
- ✓ Palidez da mucosa
- ✓ Linfadenopatia
- ✓ Escurecimento da pele (*L. donovani*)

Leishmaniose visceral: Importância em saúde pública

Afeta principalmente crianças e idosos

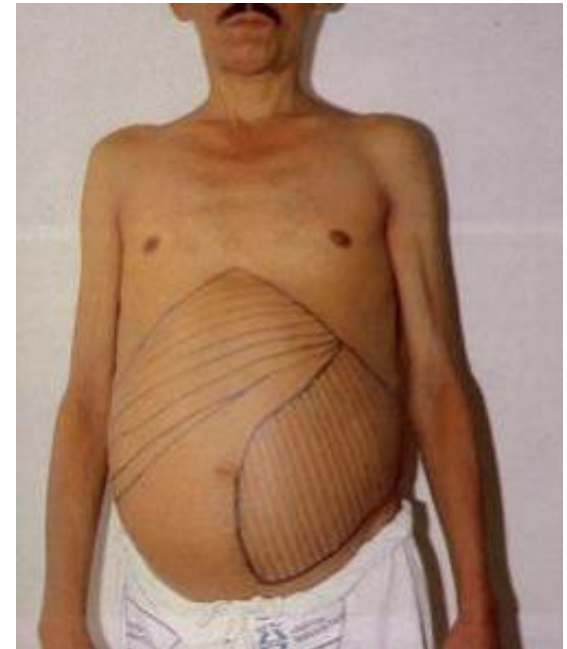
Relação com desnutrição e comprometimento do sistema imunológico.



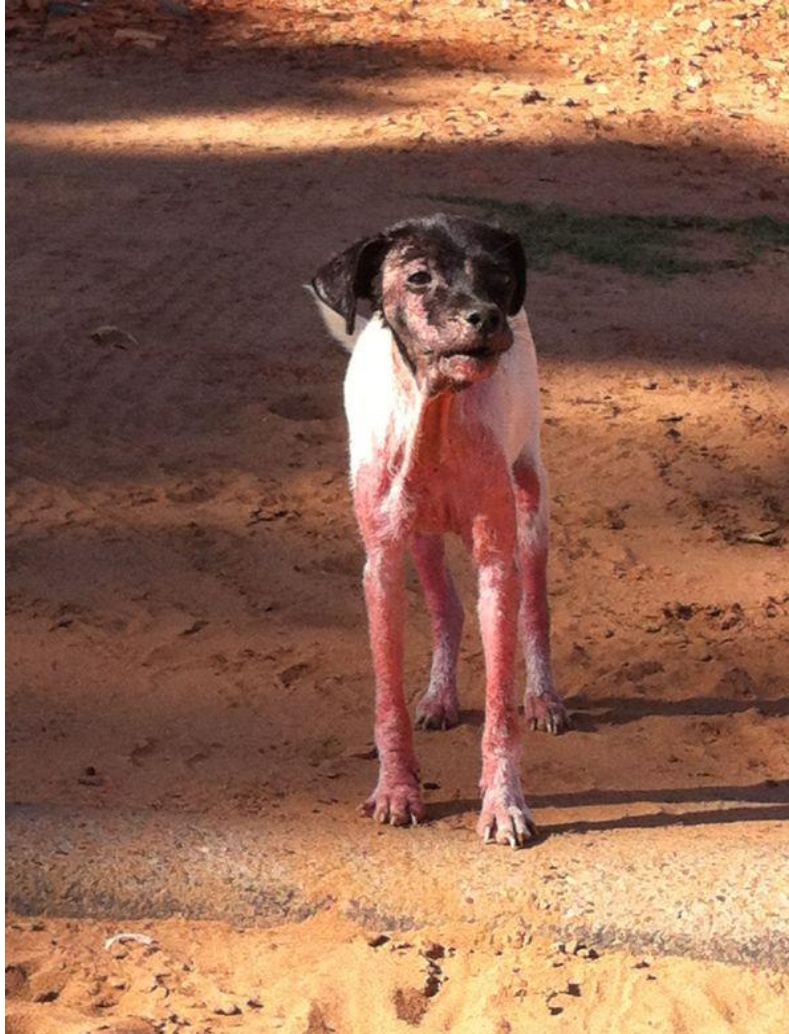
Figura 14 - Período de estado: Paciente com LV.



Figura 15 - Período de estado: Paciente com LV.



Reservatório Doméstico



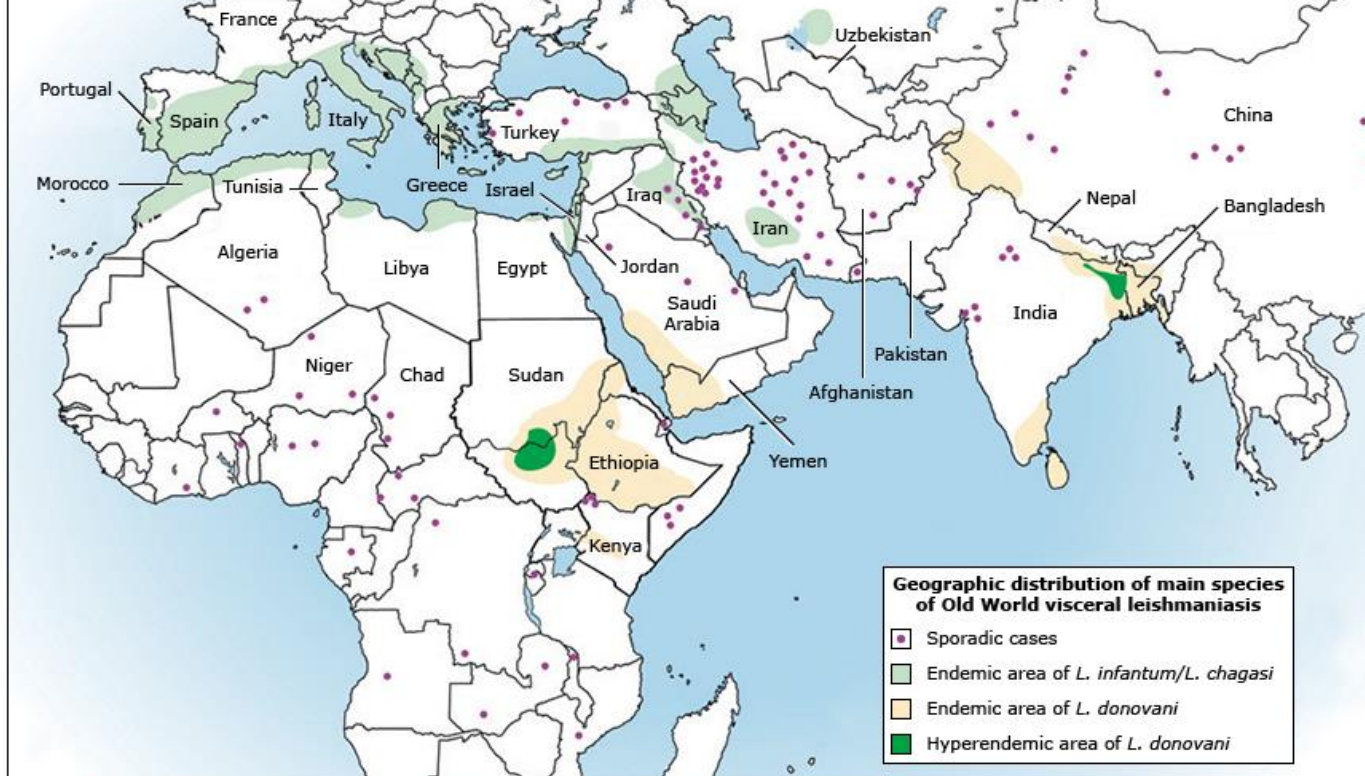
Outros reservatórios domésticos e sinantrópicos



Devemos centralizar o olhar no cão como único reservatório? Qual o possível papel de outros animais na manutenção do ciclo endêmico?

Reservatórios Silvestres



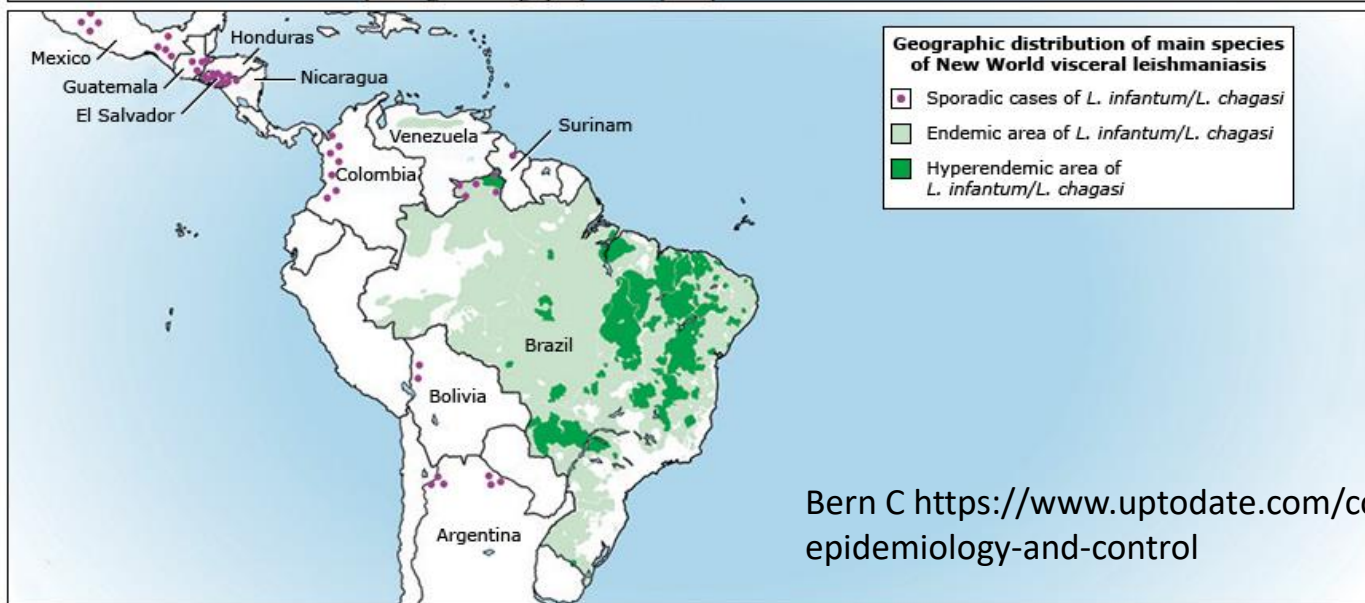


Leishmaniose Visceral

Anualmente:

200.000 – 400.000
novos casos

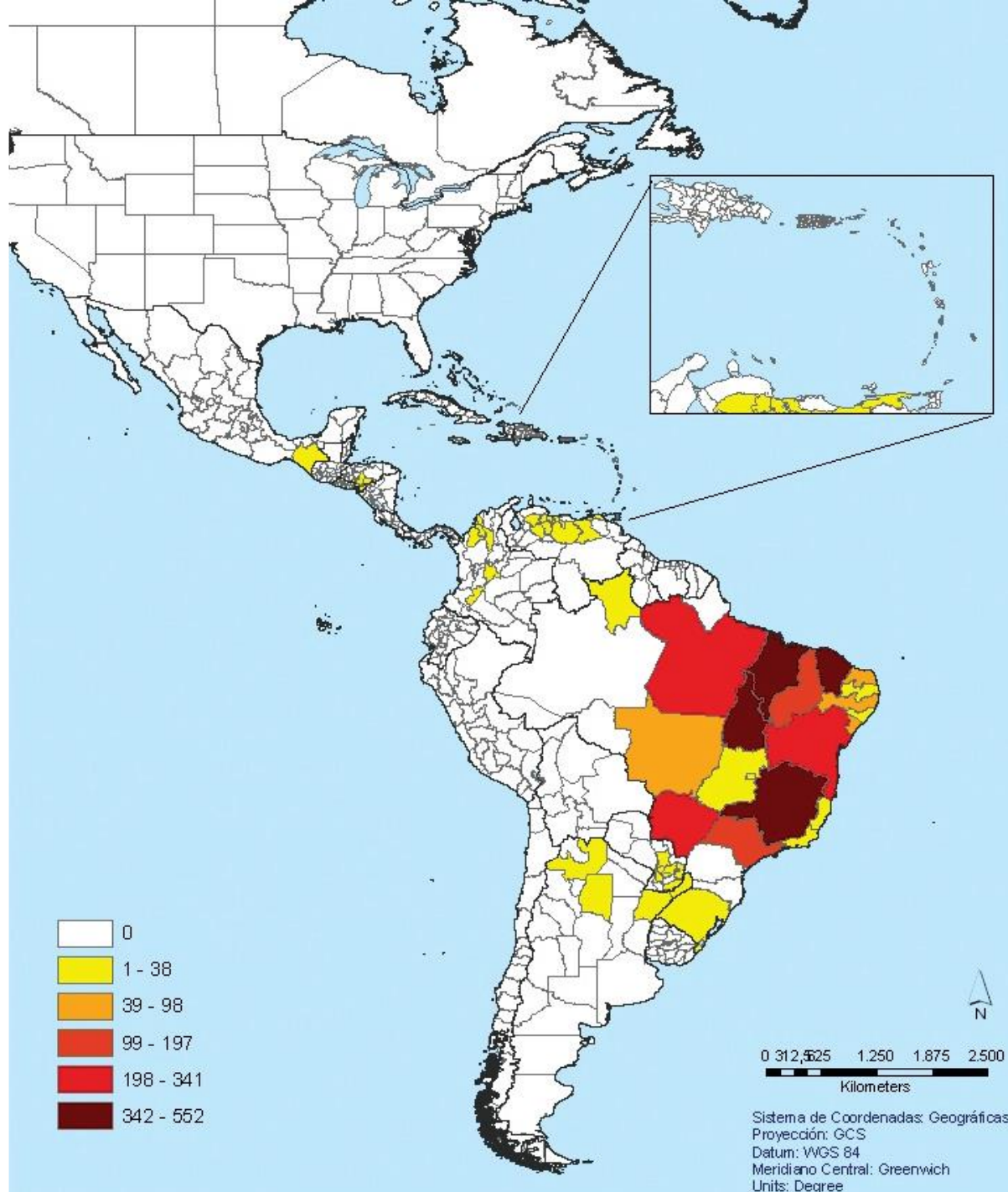
20.000 – 40.000
mortes



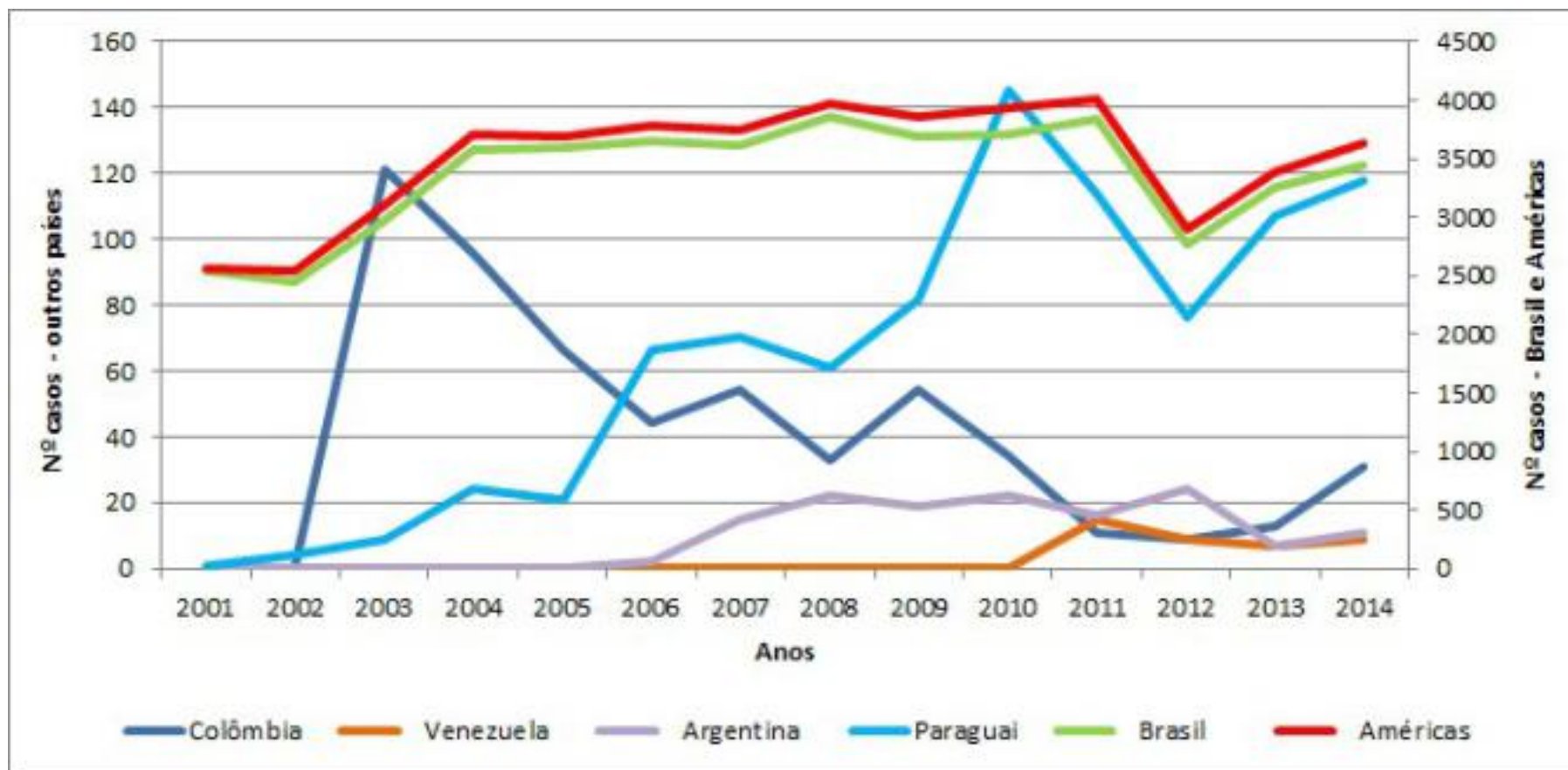
Bern C <https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-epidemiology-and-control>

Distribuição de
casos de
leishmaniose
visceral na América,
segundo unidade
subadministrativa
primária

<http://new.paho.org/leishmaniasis>

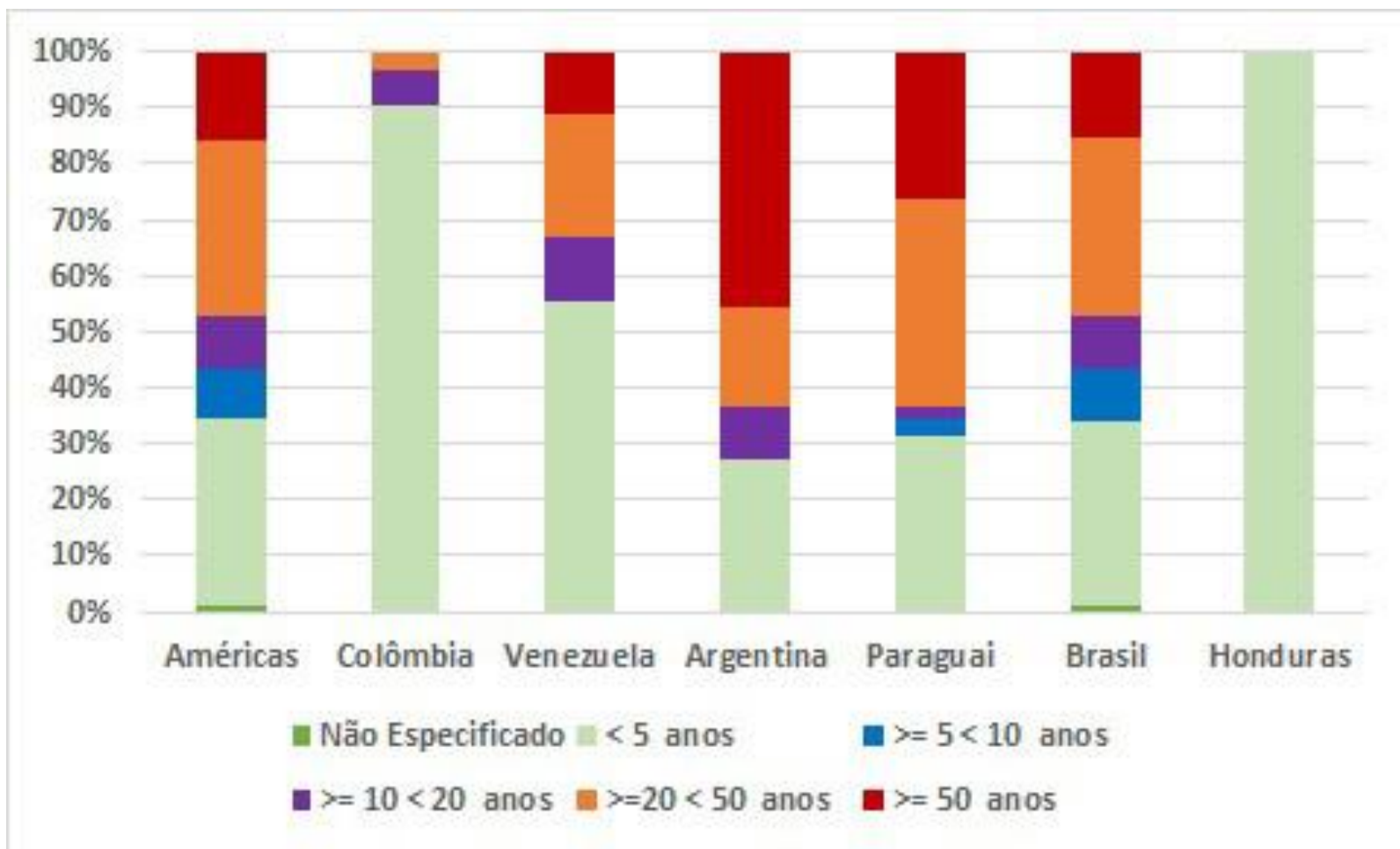


Casos de leishmaniose visceral, segundo países com maior ocorrência de casos , Américas, 2001 -2014.



Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados reportados pelos Programas Nacionais/Serviços de vigilância. Dados disponíveis em 22 de maio de 2016 (PHO, 2016)

Proporção de casos de leishmaniose visceral por faixa etária e país, Américas, 2014.



Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados reportados pelos Programas Nacionais/Serviços de vigilância. Dados disponíveis em 22 de maio de 2016 (PHO, 2016)

Histórico

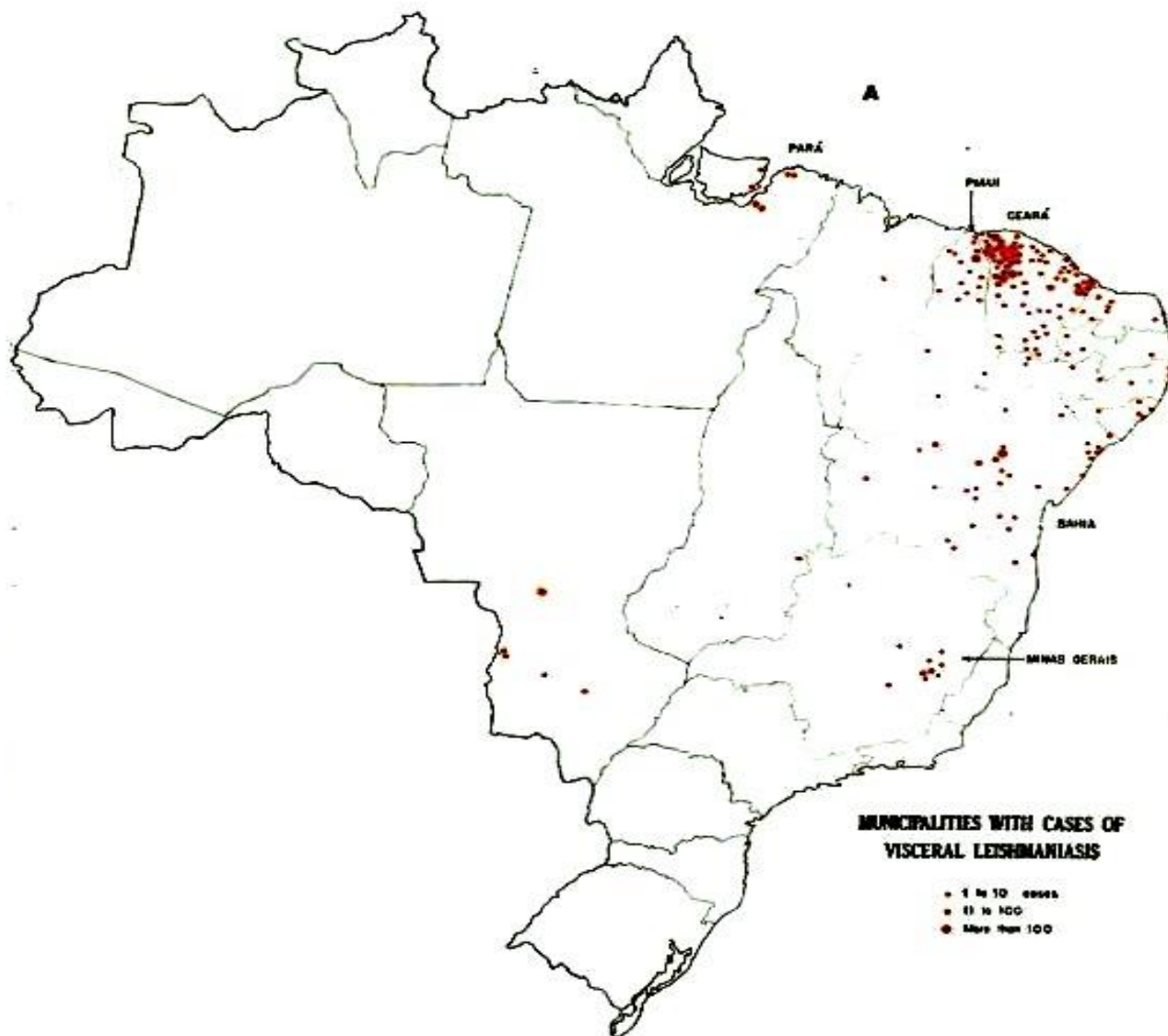
Brasil

- Penna 1936: 41 exames positivos/47000 *post-mortem*. (epidemia em 1930?)
- Estudos de campo de Evandro Chagas. (Região amazônica, considerou-se uma doença rara).
- 1952: 33 casos in vivo no Brasil (coexistência de Malária e Esquistossomose).
- 1953: Aragão descreve atendimento 46 pacientes Sobral Ceará.
- 1953-1961: Aprox. 2.000 casos no Brasil. Alencar descreve 2.096 casos para o mesmo período no Ceará, casos também foram reportados no Piauí e na Bahia.

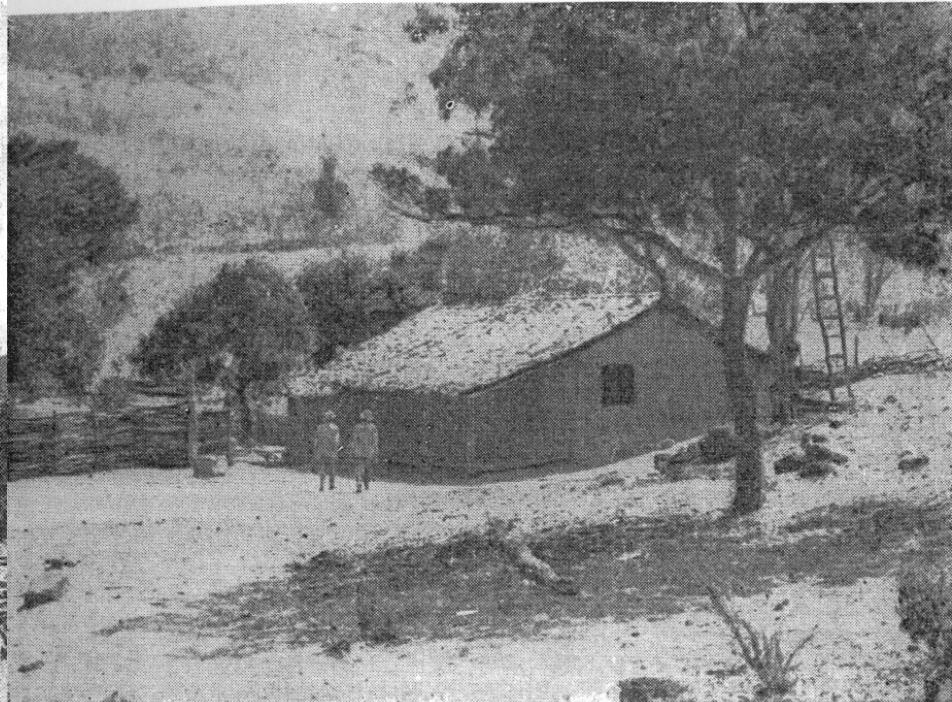
Considerações na década de 1960

- A LVA não se instalou na maioria dos estados do Sudeste
- Principais focos em regiões semiáridas expostas a secas prolongadas.
- Maioria dos casos infectados em zonas rurais (95%), no entanto, alguns casos foram detectados nas cidades.
- Baixa incidência e casos esporádicos em áreas endêmicas. Zonas limites aos focos grande picos epidêmicos ao atingir população susceptível.

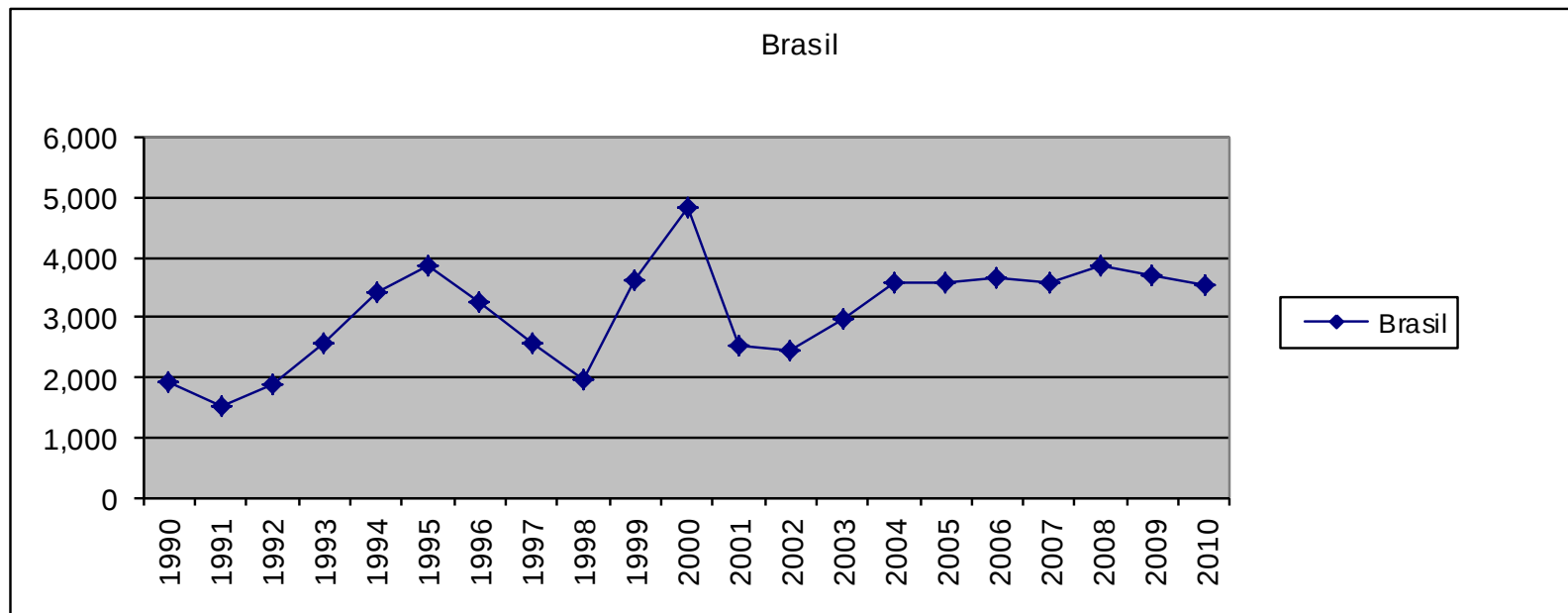
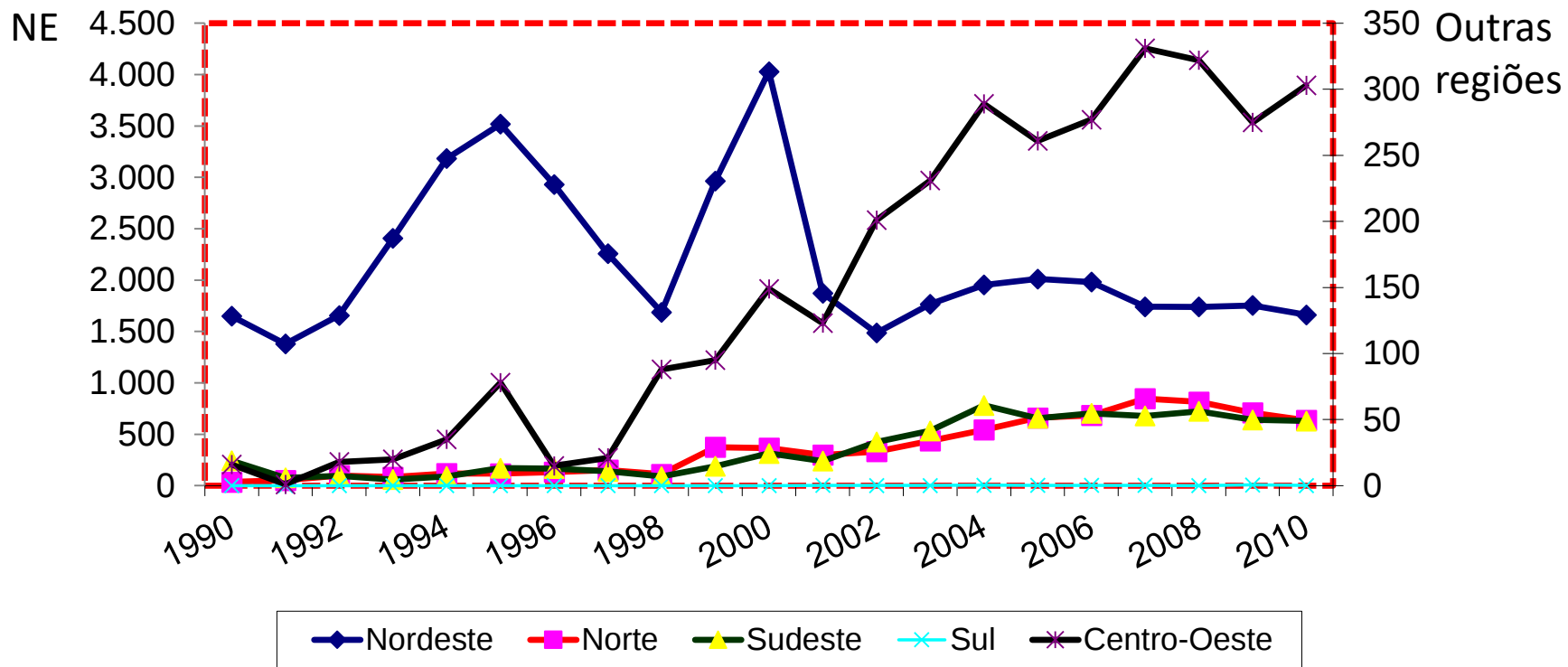
Distribuição de casos de LVA no Brasil até 1960



Cenários de áreas com ocorrência
de LV até a década de 1960



- **A partir dos anos 90**
- Aumento do número de casos,
- Expansão geográfica da LV, atingindo áreas urbanas, inclusive capitais e cidades grandes, das regiões Nordeste, Sudeste e Centro- Oeste. Mas a Região Sul ainda estava livre da doença,
- Os cenários epidemiológicos antigo e recente coexistem,
- Em 2008 a doença surge na Região Sul do Brasil, no município de São Borja e posteriormente no Paraná, em Fóz do Iguaçu, ambos na fronteira com a Argentina.



PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL

- 1. Padrão Antigo:**
Ambiente de baixo nível sócio-econômico, pobreza, promiscuidade
-
Meio rural e periferia das grandes cidades



PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL

2. Padrão Recente:
Ambiente urbano – Cidades de
Médio e grande porte
Regiões Sudeste e Centro-Oeste

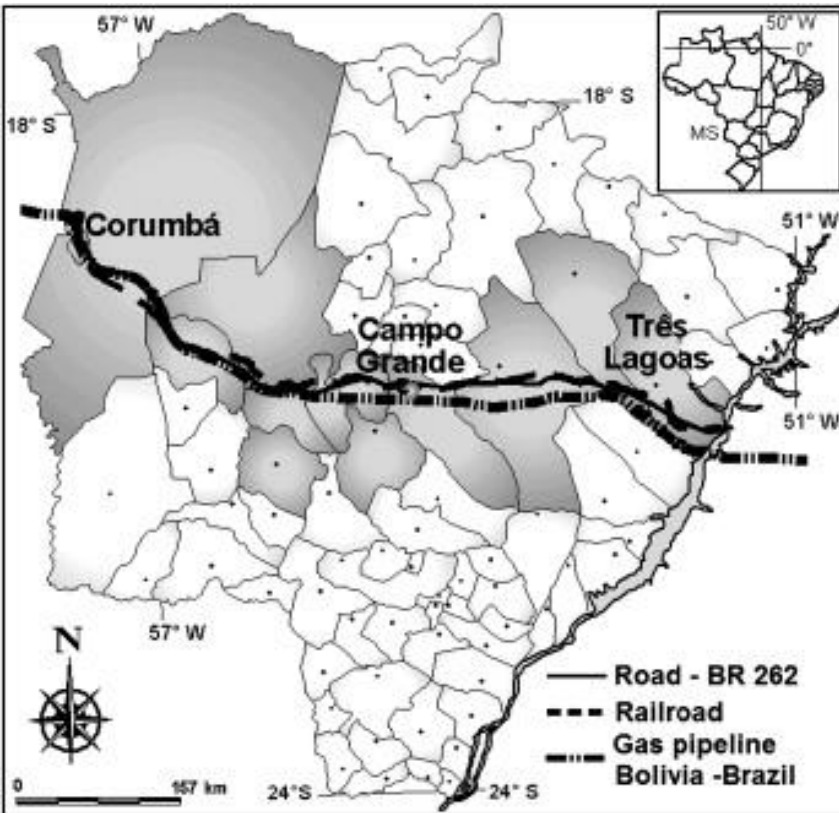


Campo Grande - MS



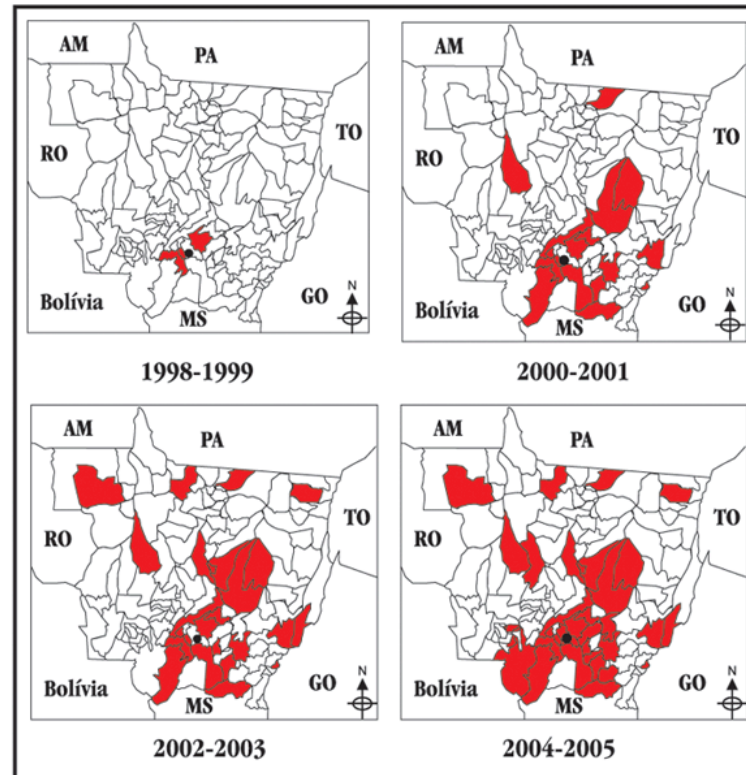
Belo Horizonte -MG

Centro-Oeste



MS

Fonte: Antonialli et al. 2007
Journal of Infection, 54: 509-514



Fonte: SINAN, MT)

Figura 3 - Expansão territorial da leishmaniose visceral humana no Estado de Mato Grosso, segundo biênios de ocorrência, 1998-2005 (casos acumulados).

MT

Mestre & Fontes 2007. Rev. Soc. Bras.
Med. Trop. 40(1): 42-48

Pernambuco

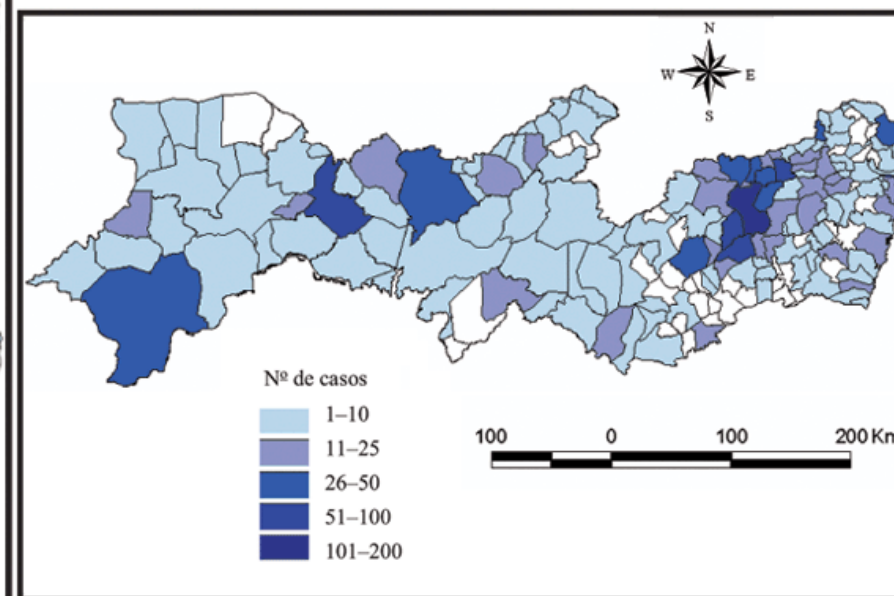
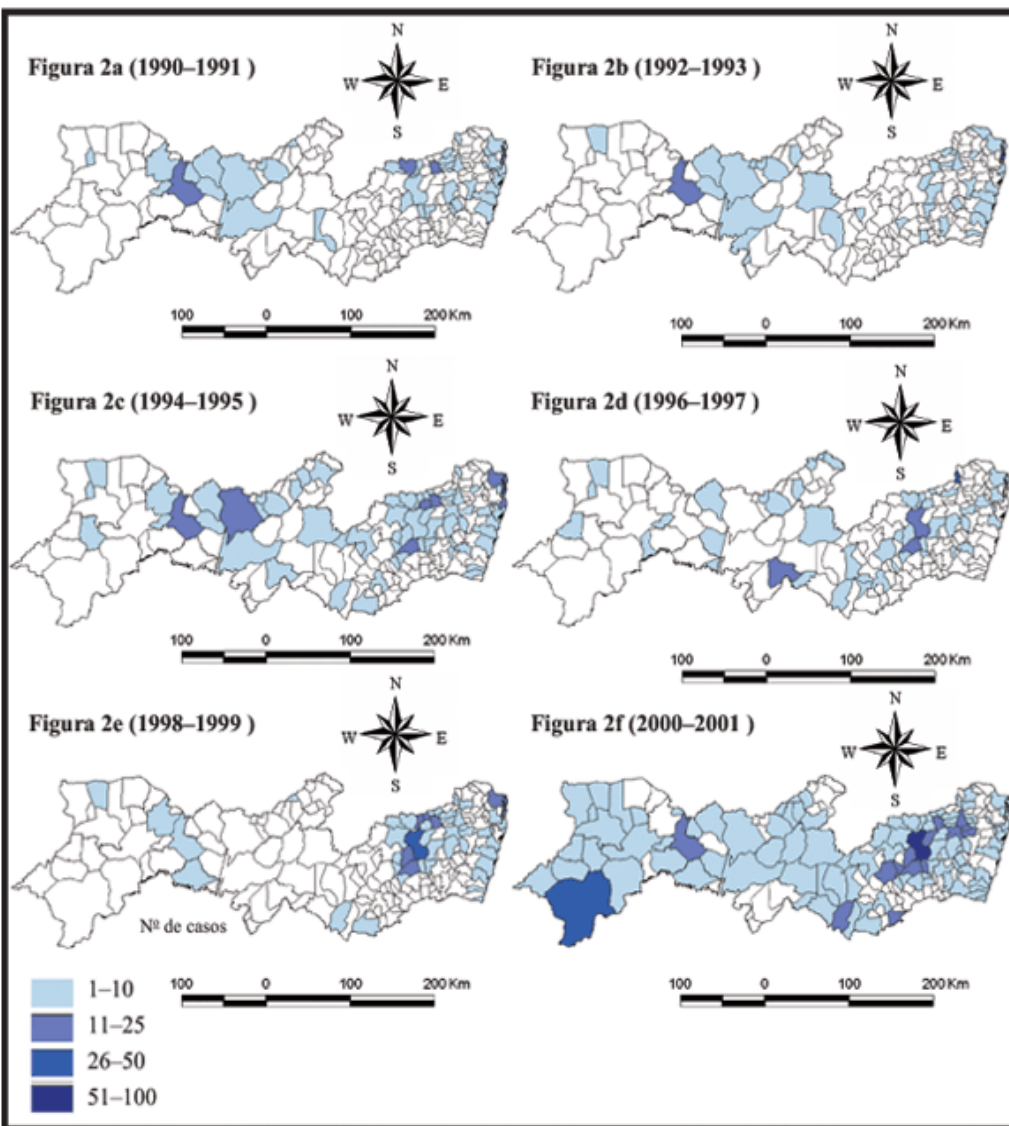


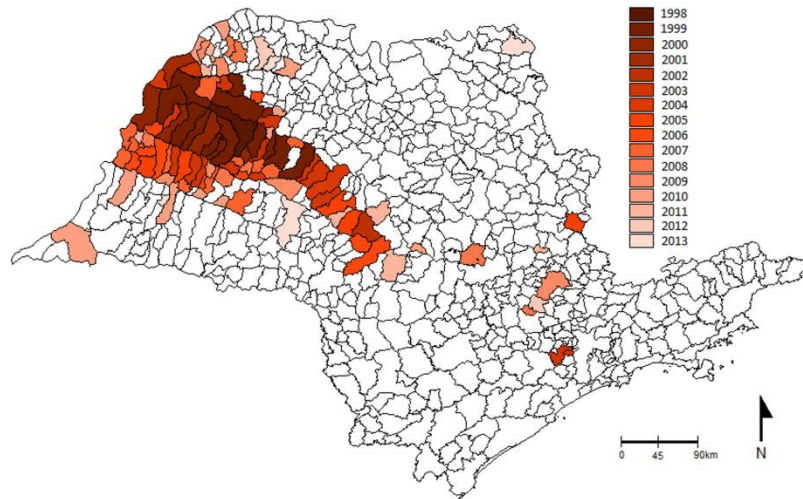
Figura 3 - Distribuição geográfica cumulativa dos casos de leishmaniose visceral notificados em Pernambuco, Brasil, 1990-2001.

Dantas-Torres & Brandão Filho 2006.
Rev Soc Bras Med Trop 39(4):352-356

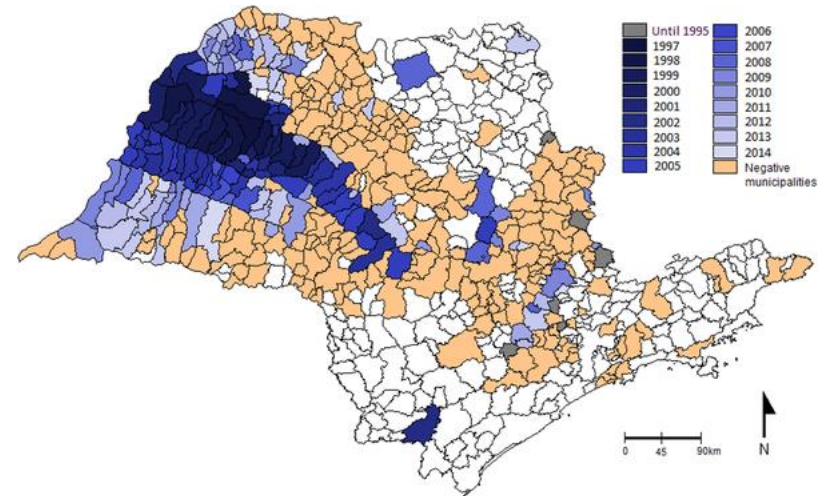
Figura 2 - Evolução bi-anual da distribuição geográfica dos casos de leishmaniose visceral notificados em Pernambuco, Brasil, 1990-2001.

Expansão da LVA e de *Lutzomyia longipalpis* em SP – até 2014

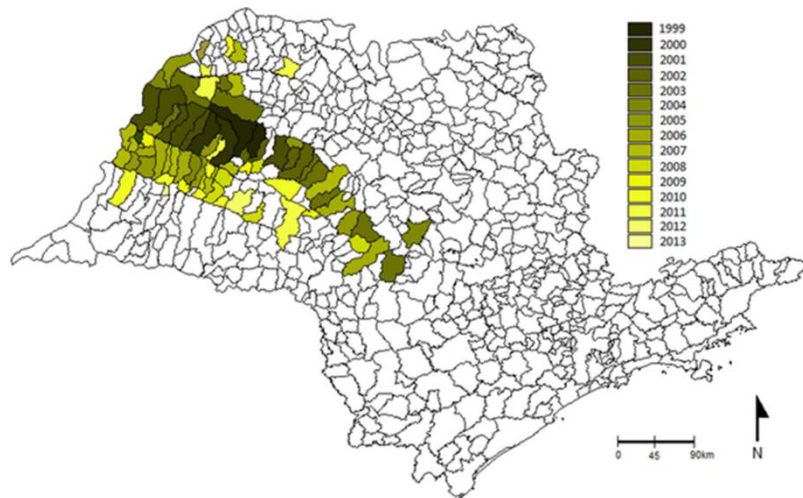
Casos caninos



Lu. longipalpis

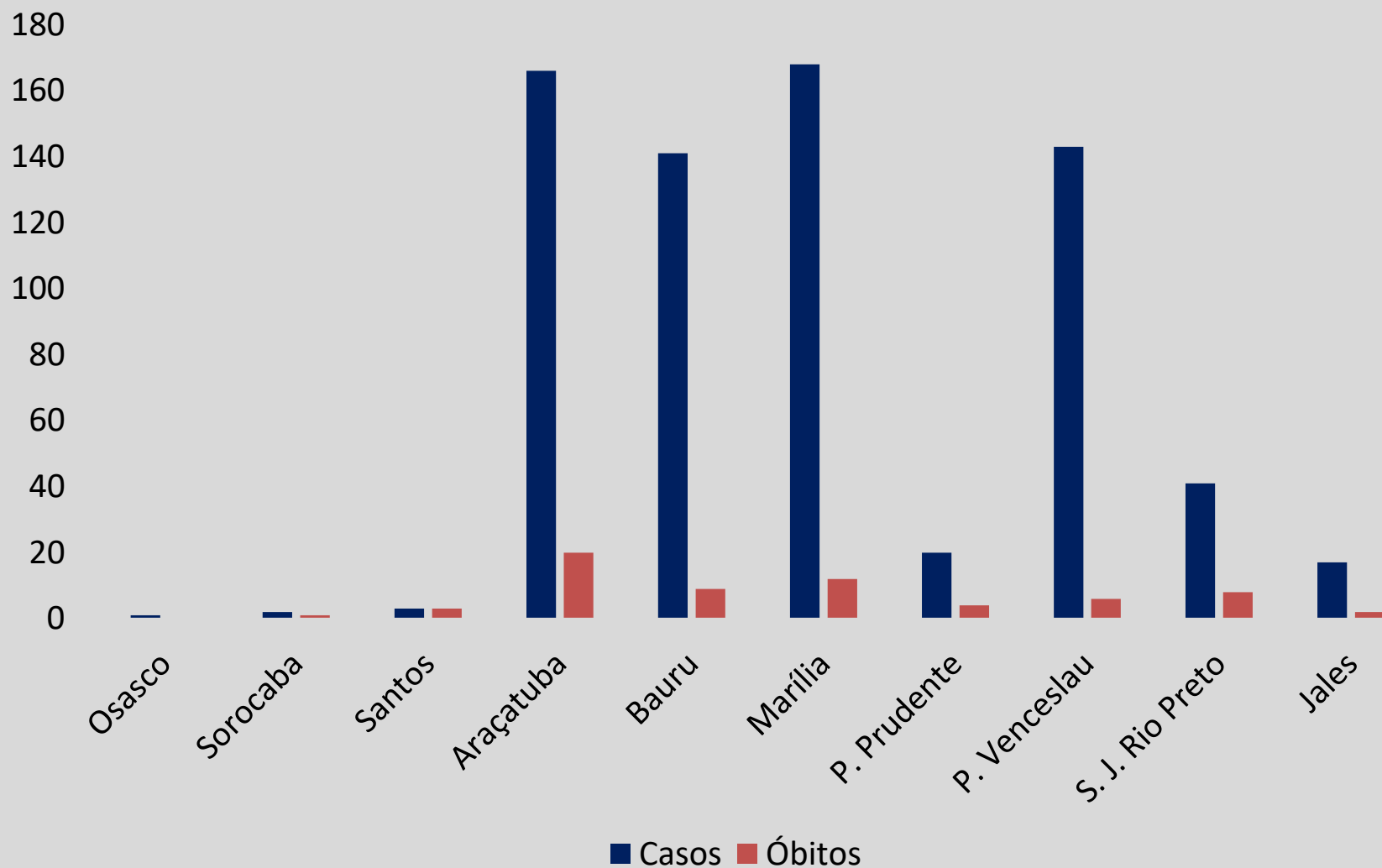


Casos humanos



Fonte: Casanova C, Colla-Jacques FE, Hamilton JGC, Brazil RP, Shaw JJ (2015) Distribution of *Lutzomyia longipalpis* Chemotype Populations in São Paulo State, Brazil. PLoS Negl Trop Dis 9(3): e0003620. doi:10.1371/journal.pntd.0003620

Casos e óbitos por LVA, no Estado de São Paulo, por GVE provável de infecção, 2014 a 2019

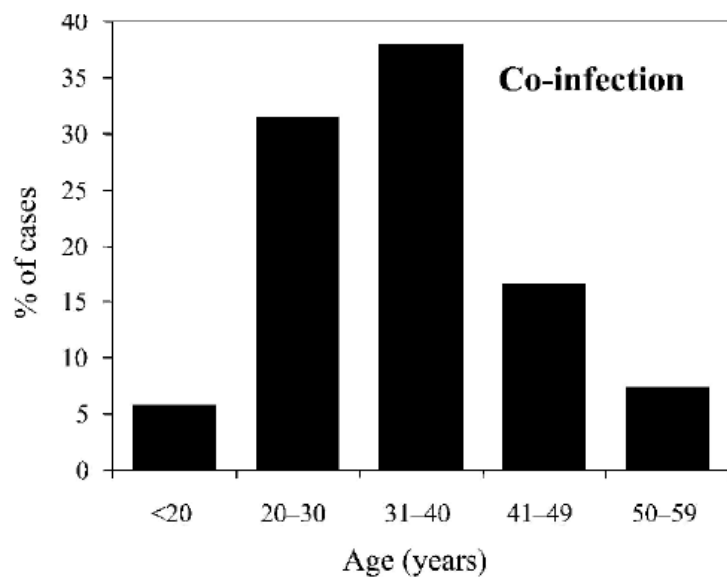


Situação Epidemiológica da Leishmaniose Visceral no Brasil, 2017

- 4.103 casos
- Coef. incidência – 1,98 casos/100.000 hab.
- 23 UF – 5 Regiões brasileiras
- 64,8% sexo masculino
- 44,5% Região Nordeste
- 40,9% dos casos em crianças 0-9 anos
- Letalidade: 8,8%
- 2.744 internações e média de permanência de 13,3 dias
- 7,8 % de coinfectados Leishmania/HIV

Co-infecção HIV

- Co-infecção com HIV incrementa o risco de desenvolver leishmaniose visceral entre 100 e 2320 vezes. No sul da Europa, 70% dos casos em adultos estão associados a co-infecção (OMS).



Brasil responde por aproximadamente 30% dos casos de HIV/AIDS.

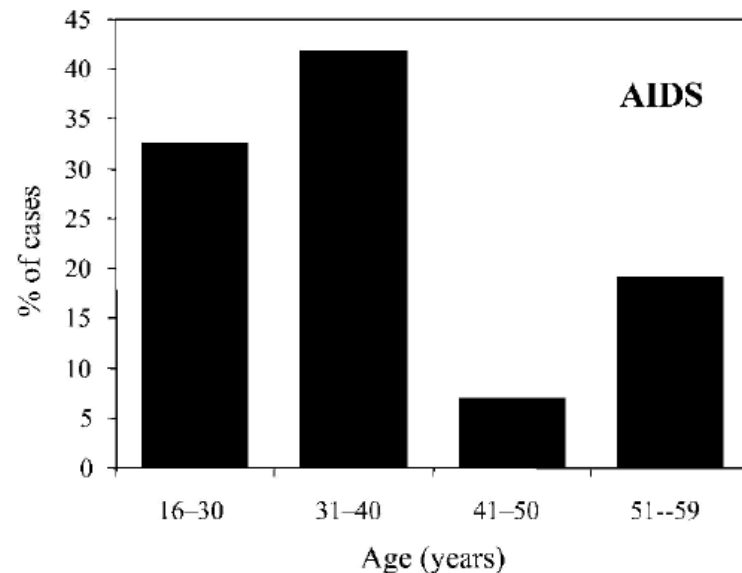


FIG. 6. The age distributions of the cases of *Leishmania*/HIV co-infection and of AIDS reported in Brazil by June 2003.

DIAGNÓSTICO

Detecção do agente ou antígenos

- Diagnóstico parasitológico: exame direto (por microscopia) de material do paciente obtido de aspirado de líquido da medula
- meio de cultura NNN (Novy, McNeal, Nicole) ou inoculado em animais de laboratório
- Detecção de DNA de *Leishmania*: vários alvos e diferentes metodologias. Protocolos baseados em PCR devem ser padronizados e otimizados para uso em diferentes centros e se obter resultados comparáveis:
 - padronização de protocolos de extração
 - controles internos
 - padronização da cepa de Leishmânia controle
 - ensaios replicados
 - participação em programa externo de controle de qualidade.

Suspeita clínica e epidemiológica Leishmaniose visceral

Teste rápido rK39 - sorologia

POSITIVO

NEGATIVO

Exame parasitológico

Aspirado para
diagnóstico e cultivo

POSITIVO

NEGATIVO

Prova terapêutica

Caso confirmado
TRATAMENTO e
SEGUIMENTO

Se possível: Diagnóstico
parasitológico de aspirado
de medula óssea. Inicia-se
o tratamento antes do
resultado da punção.

Caso confirmado
TRATAMENTO e
SEGUIMENTO

Se a assoc. epid. e clínica
são compatíveis com LV e
outros diagnósticos
descartados

1º nível
de
atenção

ou

Hospital
local

rK39 Antigen for the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis by Using Human Saliva

Manisha Vaish, Om Prakash Singh, Jaya Chakravarty, and Shyam Sundar*

Department of Medicine, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India

Abstract. The rK39 rapid immunochromatographic test (ICT) is now being widely used in the diagnosis of visceral leishmaniasis (VL) using serum. We evaluated the presence of anti-rK-39 antibody in human saliva being noninvasive to replace the invasive procedures of diagnosis. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and ICT assays were performed in 300 subjects: 114-confirmed VL patients, 95 and 47 healthy controls from endemic and nonendemic regions, respectively, and 44 subjects with different diseases. Sensitivity in saliva was 83.3% by ELISA and 82.5% by ICT, compared with 100% for both ICT and ELISA in serum. Specificity in saliva was 100%, 90.5%, and 88.6% with ELISA, and 91.48%, 91.57%, and 84.06% using ICT, in nonendemic, endemic, and different diseases, respectively. In serum, specificity was 97%, 88.5%, and 89% by ELISA and 100%, 94.7%, and 95.5% by ICT in nonendemic, endemic, and different diseases, respectively. Saliva is not suitable for diagnosis of VL because of low sensitivity.

Diagnosis of Mediterranean Visceral Leishmaniasis by Detection of *Leishmania* Antibodies and *Leishmania* DNA in Oral Fluid Samples Collected Using an Oracol Device[▽]

Yousr Galai,^{1†} Najla Chabchoub,^{1†} Meriem Ben-Abid,¹ Imène Ben-Abda,¹ Nissaf Ben-Alaya-Bouafif,² Fethi Amri,³ Karim Aoun,¹ and Aïda Bouratbine^{1*}

LR 05SP03, Department of Parasitology, Pasteur Institute of Tunis, Tunis, Tunisia¹; Observatoire National des Maladies Nouvelles et Émergentes, Tunis, Tunisia²; and Paediatrics Department, Kairouan Regional Hospital, Kairouan, Tunisia³

Received 7 February 2011/Returned for modification 10 March 2011/Accepted 20 June 2011

Current methods for diagnosis of visceral leishmaniasis (VL) require invasive sampling procedures such as visceral aspiration and/or blood drawing. The use of diagnostic tests using oral fluid, which is easier to collect, would be more simple and practical for VL diagnosis, especially under field conditions. Oral fluids from 37 VL patients and 40 healthy controls were collected using Oracol devices. Blood samples and oral fluid specimens from both groups were analyzed by recombinant protein K39 (rK39) enzyme-linked immunosorbent assay and quantitative real-time PCR. Detection of antibodies in the oral fluid had a sensitivity of 100% and a specificity of 97.5%. Antibody levels measured in serum and oral fluid showed a significant positive correlation ($\rho = 0.655$ and $P = 0.01$). Detection of *Leishmania* DNA in oral fluid had a sensitivity of 94.6% and a specificity of 90%. The median parasite load estimated in blood was 133 parasites/ml (interquartile range [IR], 10 to 1,048), whereas that in oral fluid specimens was 3 parasites/ml (IR, 0.41 to 92). However, there was no significant linear relationship between parasite loads assessed in the two biological samples ($\rho = 0.31$ and $P = 0.06$). VL diagnosis based on specific antibody detection and *Leishmania* DNA identification using oral fluid samples was equivalent in accuracy to that using blood and therefore is promising for clinical use.



Parasitology

A urine-based polymerase chain reaction method for the diagnosis of visceral leishmaniasis in immunocompetent patients

Motahareh Motazedian, Mehdi Fakhar, Mohammad Hossein Motazedian*,
Gholamreza Hatam, Fataneh Mikaeili

Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, P.O. Box 71345-1735, Shiraz, Iran

Received 21 May 2007; accepted 2 September 2007

Abstract

In the Mediterranean basin and Middle East, including Iran, visceral leishmaniasis (VL), also known as kala-azar, is caused by *Leishmania donovani infantum*. For the first time, the use of urine samples for the diagnosis of VL in immunocompetent patients has been used in this study. Based on its high sensitivity and specificity, as well as simplicity, this approach can serve as a valuable tool in the diagnosis of VL. We studied 60 urine samples from 60 individuals, 30 of which were patients with VL confirmed by parasitology, serology, or molecular methods, 5 were from healthy individuals, and 25 were from patients with cutaneous leishmaniasis, malaria, brucellosis, and hydatid cyst. Out of 30 samples from confirmed VL immunocompetent patients, 29 were positive (sensitivity, 96.8%) by polymerase chain reaction (RV1 and RV2 primers), and all the remaining 30 samples either from healthy individuals or patients with other diseases were negative (specificity, 100%). High sensitivity, specificity, and simplicity of the test can serve as a valuable tool in the diagnosis of VL.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Urine; PCR; Visceral leishmaniasis; Diagnosis

Evaluation of a Prototype Flow Cytometry Test for Serodiagnosis of Canine Visceral Leishmaniasis

Henrique Gama Ker,^{a,b} Wendel Coura-Vital,^{a,c} Rodrigo Dian de Oliveira Aguiar-Soares,^{a,b} Bruno Mendes Roatt,^{a,b} Nádia das Dores Moreira,^{a,b} Cláudia Martins Carneiro,^{a,b} Evandro Marques de Menezes Machado,^b Andréa Teixeira-Carvalho,^d Olindo Assis Martins-Filho,^d Rodolfo Cordelro Giunchetti,^e Márcio Sobreira Silva Araújo,^d Eduardo Antonio Ferraz Coelho,^f Denise da Silveira-Lemos,^g Alexandre Barbosa Reis^{a,b}

Laboratório de Pesquisas Clínicas, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil^a; Laboratório de Imunopatologia, Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil^b; Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil^c; Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil^d; Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração, Centro de Pesquisas René Rachou-FIOCRUZ, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil^e; Laboratório de Biotecnologia Aplicada ao Estudo das Leishmanioses, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil^f; Laboratório de Imunoparasitologia, Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil^g

Diagnosing canine visceral leishmaniasis (CVL) is a critical challenge since conventional immunoserological tests still present some deficiencies. The current study evaluated a prototype flow cytometry serology test, using antigens and fluorescent antibodies that had been stored for 1 year at 4°C, on a broad range of serum samples. Noninfected control dogs and *Leishmania infantum*-infected dogs were tested, and the prototype test showed excellent performance in differentiating these groups with high sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy (100% in all analyses). When the CVL group was evaluated according to the dogs' clinical status, the prototype test showed outstanding accuracy in all groups with positive serology (asymptomatic II, oligosymptomatic, and symptomatic). However, in dogs which had positive results by PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) but negative results by conventional serology (asymptomatic I), serological reactivity was not observed. Additionally, sera from 40 dogs immunized with different vaccines (Leishmune, Leish-Tec, or LBSap) did not present serological reactivity in the prototype test. Eighty-eight dogs infected with other pathogens (*Trypanosoma cruzi*, *Leishmania braziliensis*, *Ehrlichia canis*, and *Babesia canis*) were used to determine cross-reactivity and specificity, and the prototype test performed well, particularly in dogs infected with *B. canis* and *E. canis* (100% and 93.3% specificities, respectively). In conclusion, our data reinforce the potential of the prototype test for use as a commercial kit and highlight its outstanding performance even after storage for 1 year at 4°C. Moreover, the prototype test efficiently provided accurate CVL serodiagnosis with an absence of false-positive results in vaccinated dogs and minor cross-reactivity against other canine pathogens.

Tratamento

TABLE 1. Price per visceral leishmaniasis treatment (July 2011)

Compound	Treatment regimen (days)	Drug cost in US\$ ^a
L-Amb 10 mg/kg	1	126
L-Amb 20 mg/kg	2–4	252
Amphotericin B deoxycholate 1 mg/kg (alternating days)	30	20
MF 100 mg/day	28	65–150
PM 15 mg/kg/day	21	15
SSG 20 mg/kg/day	30	55.8
MA 20 mg/kg/day	30	59.3
L-Amb 5 mg/kg + MF 100 mg/day	8	88.2–109.5
L-Amb 5 mg/kg + PM 15 mg/kg/day	11	79
MF 100 mg/day + PM 15 mg/kg/day	10	30.2–60.7
SSG 20 mg + PM 15 mg/kg/day	17	44

L-Amb, liposomal amphotericin B; MF, miltefosine; PM, paromomycin; SSG, sodium stibogluconate; MA, meglumine antimoniate.

^aFor a patient weighing 35 kg. Calculations for SSG and MF based on exchange rate of € 1 = US\$ 1.41 (28 January 2010). Price range of miltefosine depends on order volume. Price is based on generic SSG.

MA = Glucantime

Medidas de controle 1960

- Busca e tratamento dos casos humanos.
- Inseticida de poder residual nas residências e anexos
- Eliminação de cães doentes (eutanásia)
- Eliminação de raposas

Medidas de controle atuais preconizadas pelo MS

À população humana - proteção individual:

- uso de mosquiteiro com malha fina,
- telagem de portas e janelas,
- uso de repelentes,
- não se expor nos horários de atividade do vetor (crepúsculo e noite) em ambientes onde este habitualmente pode ser encontrado.

Aos vetores, visando a redução de ambientes propícios à proliferação desses insetos:

- Manejo e saneamento ambiental:

- limpeza urbana, eliminação e destino adequado dos resíduos sólidos orgânicos, eliminação de fonte de umidade, e
- não permanência de animais domésticos dentro das casas e suas proximidades.

Aos cães:

- Doação de cães – fazer exame sorológico,
- Uso de telas em canis individuais ou coletivos,
- Uso de coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, como medida de proteção individuais (ainda não há estudos suficientes que avaliem o uso das coleiras para proteção dos cães para a adoção desta medida de forma coletiva coletiva).

Ao reservatório canino:

- Eutanásia:

- sorologia positiva ou exame parasitológico positivo -Resolução nº1000, 11 de maio de 2012

Tratamento de cães com LV

- “Em conformidade com a Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 MAPA/MS, o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) deferiu o registro do fármaco Miltefosina, utilizado para o tratamento de cães com leishmaniose visceral canina (LVC). Em consonância com a Portaria Interministerial nº1.426 de 11 de julho de 2008, que regulamenta o tratamento de cães, e proíbe o tratamento da leishmaniose visceral (LV) com produtos de uso humano ou não registrados no MAPA, o tratamento de cães com LVC com o referido medicamento passa a ser uma **possibilidade legal**. “
- “Cabe destacar que o tratamento de cães com LVC não se configura como uma **medida de saúde pública para controle da doença** e, portanto, **trata-se única e exclusivamente de uma escolha do proprietário do animal, de caráter individual**.”
- “O Ministério da Saúde deverá instituir um grupo de trabalho para avaliar as implicações do tratamento de cães com LVC nas ações de vigilância e controle da doença e, caso seja pertinente, elaborar propostas de eventuais ajustes. “

Obs.: grifo nosso.

Desafios atuais

- Eutanásia resolve?
- Outros reservatórios
- Uso de inseticida (piretróides) de poder residual menor que o DDT
- Educação
- Relação poder público- ONGs protetores animais
- Custo- Benefício das vacinas
- Coleiras
- Controle do vetor
- PESQUISA

Modelo de controle de LV

Para reduzir pela metade a prevalência da LV na população humana em equilíbrio:

- eliminação dos cães equivalente a 350 vezes a mortalidade natural na população canina (considerando a reposição simultânea de cães suscetíveis)
- redução da expectativa média de vida das fêmeas da população vetora pela metade

Medidas de Controle

Uso de Inseticidas

- Piretróides no Intra e peridomicílio

Dificuldades:

- Mão de obra capacitada
- Aderência da população
- Contaminação do meio ambiente com eliminação de outras populações
- Aplicação em períodos oportunos
- Uso de mosquiteiros impregnados

Medidas de Controle

Uso de Pesticidas

- Uso de coleiras impregnadas com piretróides (DIC Deltamethrin Impregend Collar).

Modelo matemático mostra vantagem do uso da eutanásia para redução do risco de novas infecções, quando a prevalência na área é baixa ($< 30,0\%$).

Medidas de Controle

Uso de Inseticidas

Uso de coleiras impregnadas com piretróides (DIC Deltamethrin Impregnated collar).

Ação repelente e mata os insetos que picam

Itália e Irã – uso durante todo o período de transmissão reduziu o risco de transmissão

No Brasil:

Redução de 81% -100% das picadas de *Lu. longipalpis* e *Mg. migonei*, por 35 semanas

Estudo de coorte em população canina domiciliada na zona urbana do município de Andradina SP 2002-2005

População canina

Detecção de anticorpos anti-Leishmania
IFI – Kits Bio-Manguinhos

Negativos

Receberam coleira.
Recém introduzidos receberam coleira após avaliação sorológica, substituída a cada 6 meses. Os cães foram mantidos com coleira **Scalibor®** impregnada com deltametrina (4%) até 2004

Positivos

Eutanasiados
Canil Municipal, seguindo normas de controle do Programa de Vigilância da LV8

Ao final de 2005 – 22.261 cães avaliados

Fonte: Vera L. F. de Camargo Neves. Avaliação do emprego das coleiras impregnadas com deltametrina 4% associada às medidas tradicionais de controle da leishmaniose visceral no estado de São Paulo, Brasil © 2011 Conectfarma Publicações Científicas Ltda. | Rua Alexandre Dumas, 1.562, cj. 24, Chácara Santo Antônio | 04717-004 | São Paulo/SP | Fone: 11 5181-2618 www.conectfarma.net | Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização, por escrito, dos editores. RC 1337/11.

Uso da coleira de 2002 - 2004

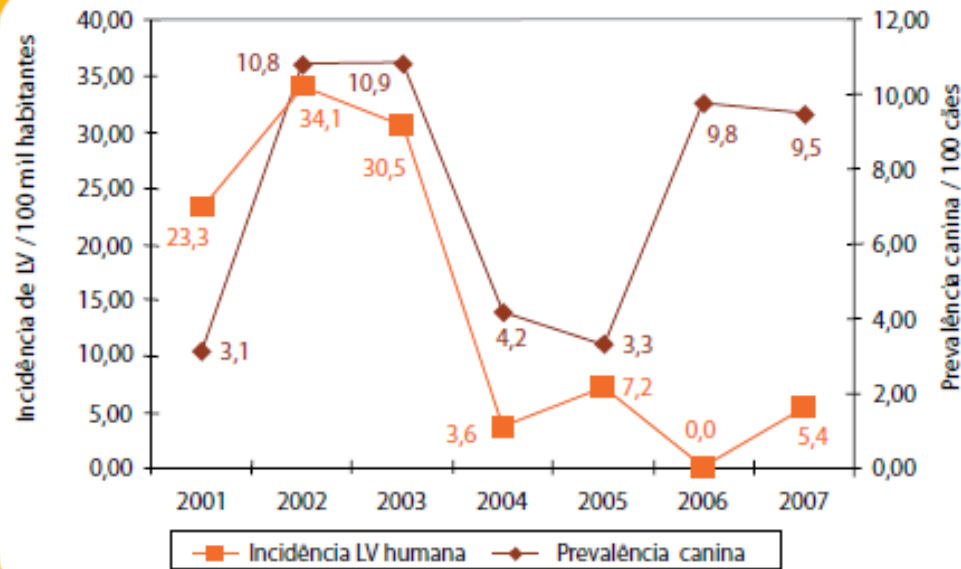


Figura 2. Taxas de incidência humana de LV por 100 mil habitantes e da prevalência canina de LV por 100 cães. Andradina, SP, 2001 a 2007.

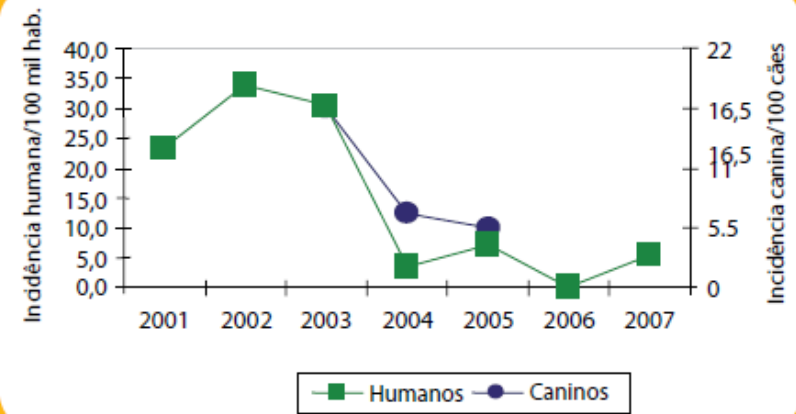


Figura 3. Taxas de incidência de LV canina e humana. Andradina, SP, 2001 a 2007.

“concluimos que a retirada das coleiras levou à perda do seu efeito protetor.”

Limitações:
S e E do teste sorológico
Grande quantidade de animais sendo seguidos

Na comparação:

Um ciclo de atividades do inquérito canino (coleta, diagnóstico e eutanasia) associado ao uso de coleiras em cães domiciliados e semidomiciliados

X

Controle da densidade de vetores com inseticida de ação residual



A 1ª estratégia foi mais custo-efetiva na diminuição das taxas da prevalência canina e incidência humana e canina, com redução do custo de 50%, quando comparado aos custos do controle vetorial.

O controle do reservatório associado ao emprego da coleira foi em média US\$ 5.000,00 para o mesmo tamanho da população, incluindo-se as visitas mensais para supervisão da permanência da coleira animal

Em suma. Houve redução no nº de cães infectados e também do nº de eutanásia. Esta por ser “uma medida antipática perante o proprietário tem forte impacto negativo para os profissionais de saúde e para a comunidade”.

A adoção de coleiras impregnadas com deltametrina (4%) teve efeito protetor para a comunidade, podendo ser adotada em larga escala em conjunto com os programas oficiais de controle da LV em municípios endêmicos , visando a redução da incidência em seres humanos e na população canina, e, principalmente, a redução de custos do programa. E, em municípios com a presença de *Lu. longipalpis*, visando a proteção da comunidade.

LEISH-TEC® – Vacina Recombinante contra a Leishmaniose Visceral Canina

- **Proprietário e Fabricante:** Hertape Calier Saúde Animal S.A.
- **A vacina deverá ser aplicada somente em cães assintomáticos com resultados sorológicos negativos para leishmaniose visceral canina.** significantly effective for prophylaxis of CVL, after natural challenge assured by transmission of *Leishmania* parasites, in a highly endemic area. Parasitological results (**redução em 71.4%**; 95% CI: 34.9–87.3%; $p = 0.001$; risk ratio = 0.287), by adding results of xenodiagnosis and parasitological exams (**redução em 58.1%**; 95% CI: 26.0–76.3%; $p = 0.002$; risk ratio = 0.419). Regina-Silva et al. 2016

Vacinas contra Leishmaniose visceral canina

Summary of vaccine efficacy studies performed in dogs using different Leishmania antigen generations, adjuvants and post-vaccination Leishmania infantum challenge

17 estudos (Grandoni, 2015. Veterinary Parasitology 208 94–100)

- Ainda falta muito para uma vacina universal e efetiva
- Grande variedade genética dos parasitas
- Dificuldade de encontrar marcadores de resistência em animais imunizados naturalmente
- Natureza polimórfica da infecção (“resistente” versus “suscetível ” patterns)e o curso crônico na clínica da doença
- Necessidade de seguir um grande número de animais por longo tempo – **Altos custos** com exames invasivos- **Contra as regras do bem estar animal**

Medidas de Controle

- Educação em saúde
- Áreas pobres as mais afetadas:
 - Habitação inadequada
 - Melhoria das condições de saneamento básico
 - Coleta regular do lixo
- Comunicação apropriada para as comunidades, com material educativo adequado a cada realidade.

Perspectivas

- Melhorar o conhecimento sobre a história natural das leishmanioses, especialmente sobre controle integrado do vetor, tendo em vista a falta de uma vacina 100% eficaz ou dificuldades em se conseguir uma cobertura de 100%.
- Mais investigação do papel desencadeador e modulador da saliva do vetor na resposta imuno do hospedeiro e o seu papel em vacinas.

Grupo de trabalho sobre prioridade de pesquisas para o desenvolvimento de vacinas anti leishmanioses (Costa et al.) 2011. Vaccines for the leishmaniasis: proposals for a research agenda. Plos Neglected Tropical Diseases 5(3) 9p.

- Identificar outras espécies de flebotomíneos que possam atuar como vetores, a exemplo de Guarujá(casos humanos e caninos), Embu das Artes (casos caninos)

Fatores sócio-demográficos

- Pobreza
- Baixa escolaridade
- Desnutrição
- Presença de animais domésticos
- Presença de vegetação próxima ao domicílio
- Precariedade dos serviços de Saúde
- Desconhecimento da doença e suas causas

Desafios atuais

- Eutanásia resolve?
- Outros reservatórios
- Uso de inseticida (piretróides) de poder residual menor que o DDT
- Educação
- Relação poder público- ONGs protetores animais
- Custo- Benefício das vacinas
- Coleiras
- Controle de vetores
- PESQUISA

Leishmaniose Tegumentar Americana



ulcera de
los chicleros



botão do
oriental



úlceras
secas



ulceras
peruanas



úlceras
de Bauri



Leishmaniose
Cutânea



Leishmaniose
Mucosa



Leishmaniose
Difusa



Leishmaniose
Disseminada

FORMAS TEGUMENTARES

Doença infecciosa, não contagiosa, que tem como agente etiológico várias espécies do gênero *Leishmania*, que acometem a pele e mucosas. Primariamente é uma infecção zoonótica, afetando outros animais que não o homem, o qual, secundariamente, pode ser envolvido no ciclo de transmissão.

Período de Incubação variável:
em média 2 meses , podendo variar de 2 semanas a 2 anos



LTA - COTIA

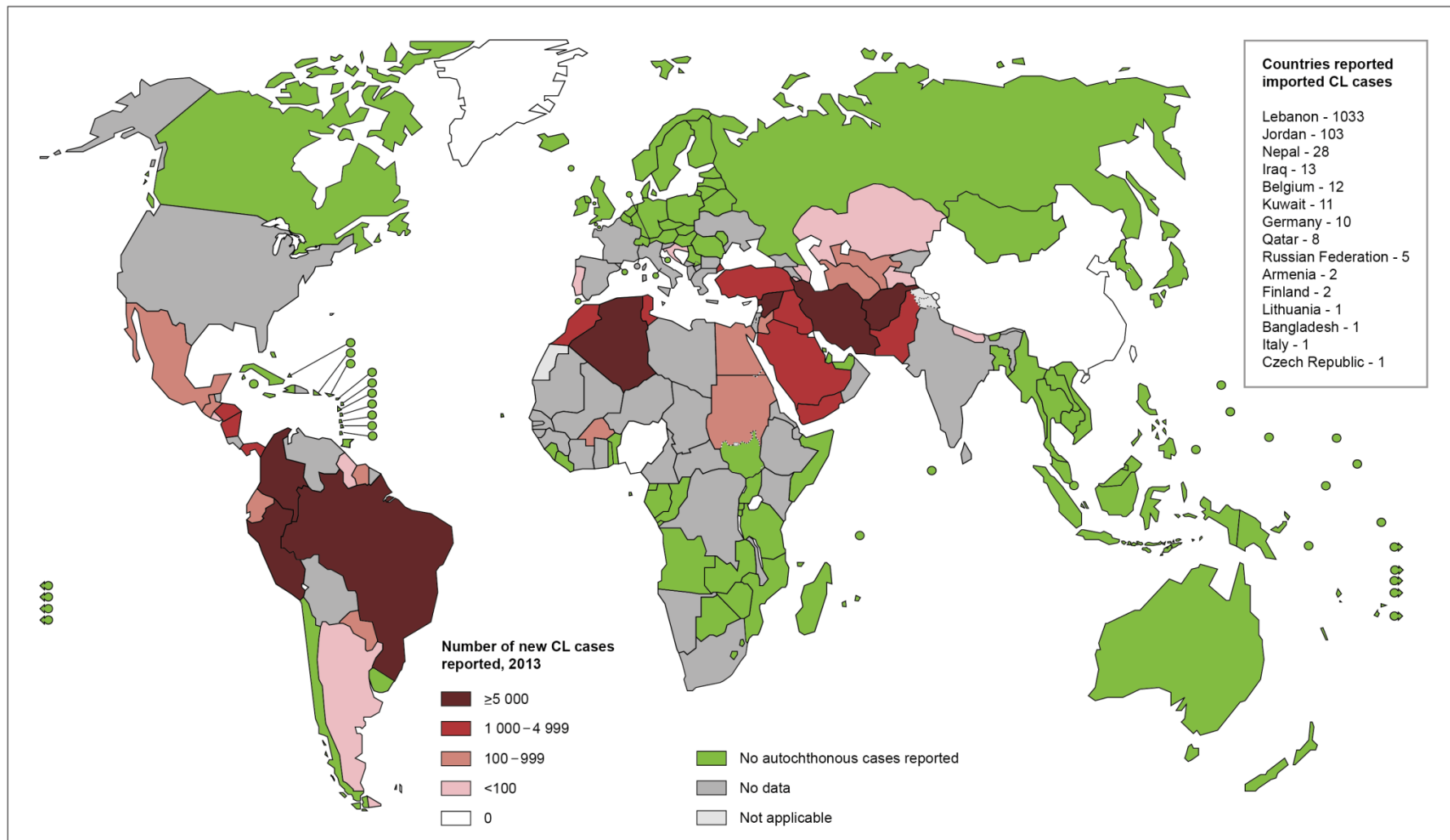


Leishmaniose Tegumentar e animais



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, Sec. Vig. Em Saúde, 2003

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis, worldwide, 2013

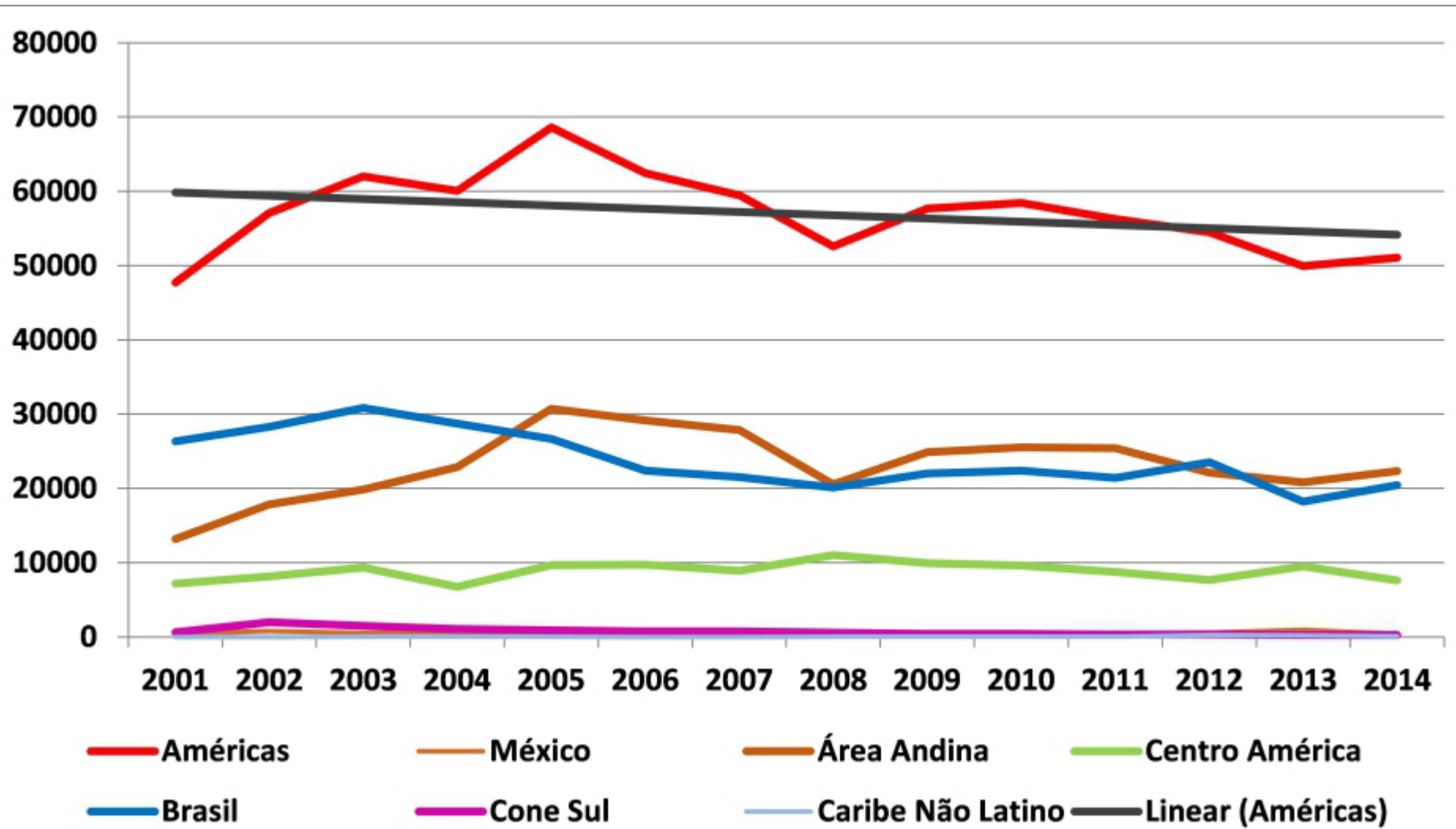


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2015. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization

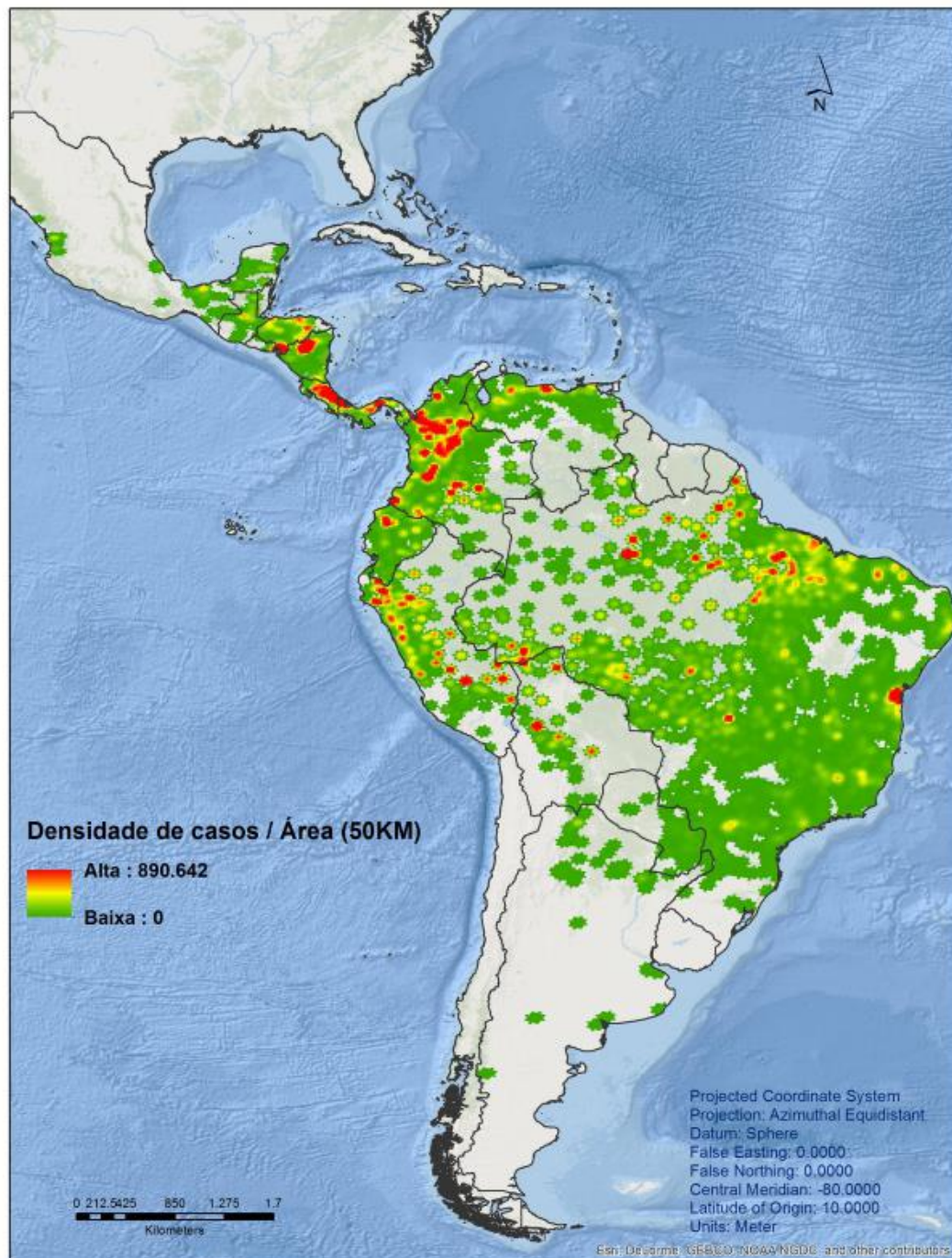


Nº de casos nos 12 países com registros mais elevados **Afganistão, Algéria, Brasil, Colômbia, Irã, Marroco, Paquistão, Peru, Arábia Saudita, Síria, Tunísia e Turquia**, permaneceram em, cerca de 150.000, de 2006 a 2014. [Steveding 2017](#). The history of Leishmaniasis Parasites & vectors



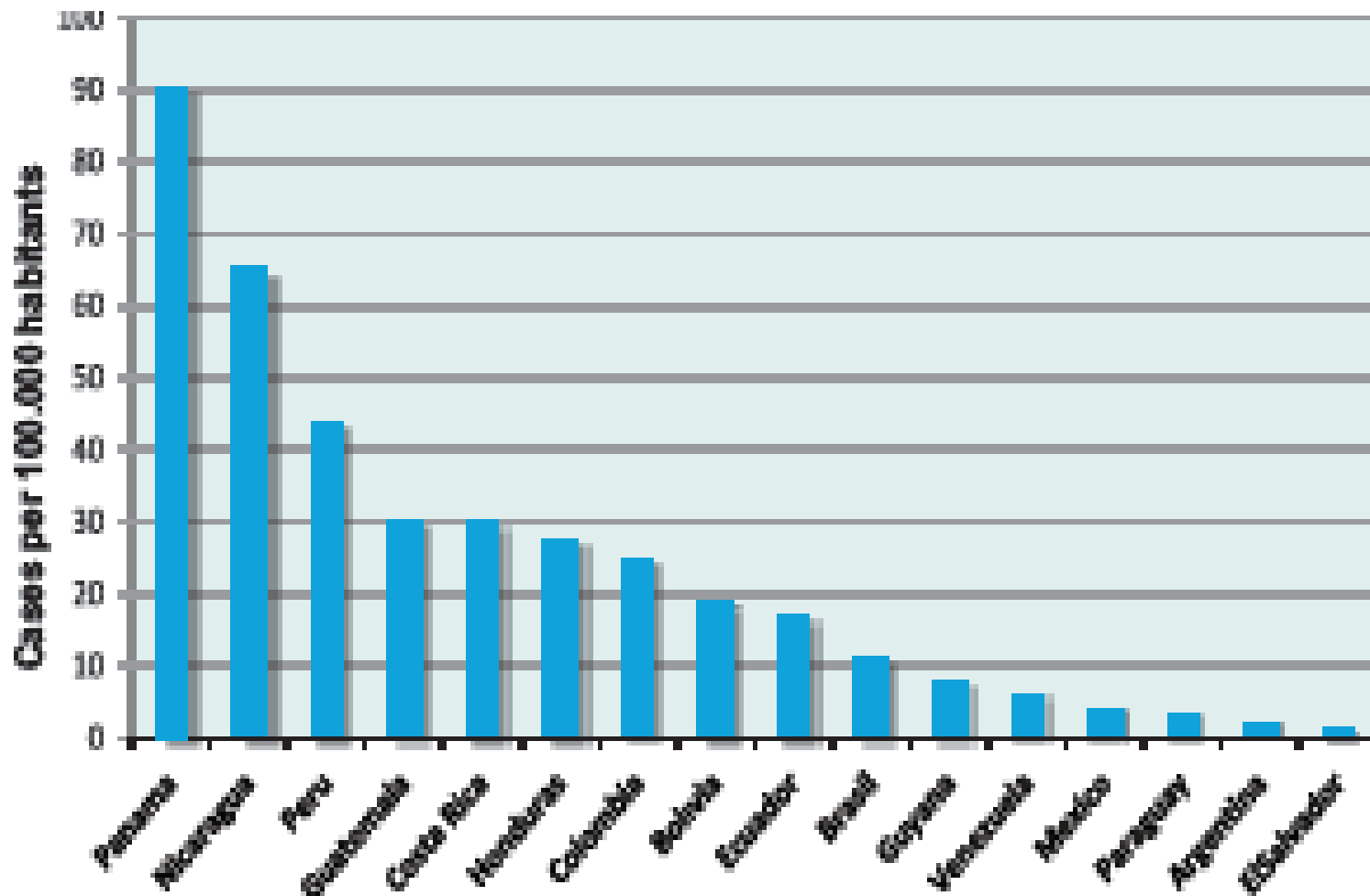
Leishmaniose cutânea e mucosa em países endêmicos das Américas, 2001-2014.

Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados reportados pelos Programas Nacionais de Leishmanioses/Vigilância. Dados disponíveis em 22 de maio de 2016. (PHO, 2016)



Densidade de casos de Leishmaniose cutânea e mucosa em países endêmicos nas Américas, 2014.
Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados reportados pelos Programas Nacionais de Leishmanioses/Vigilância
Dados disponíveis em 22 de maio de 2016 (PHO, 2016).

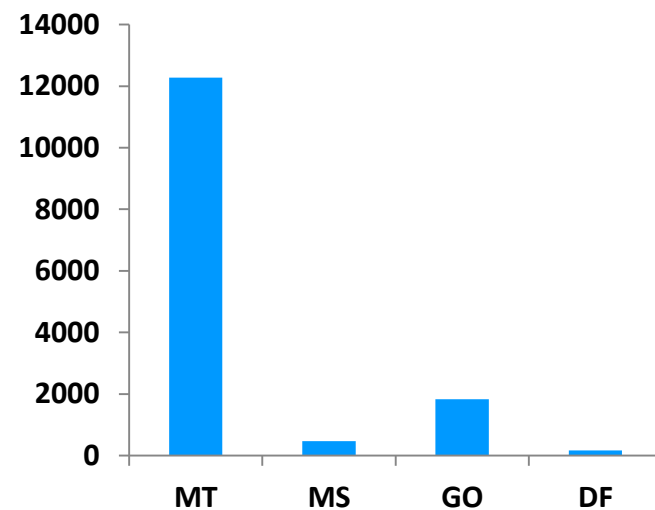
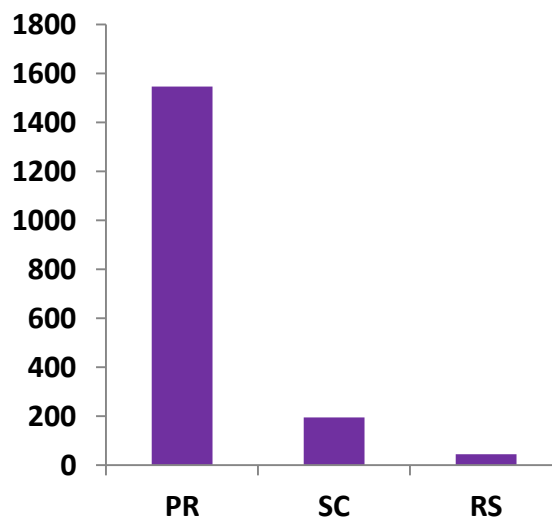
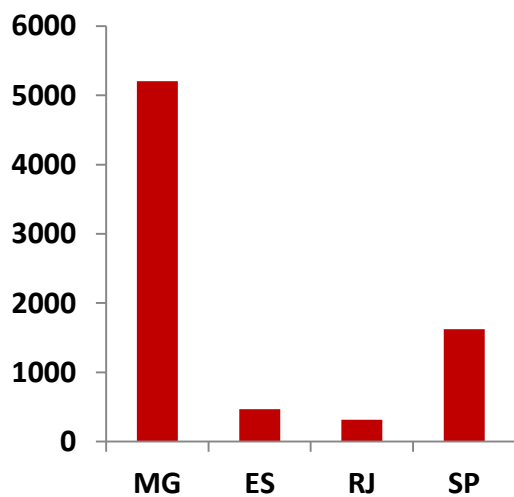
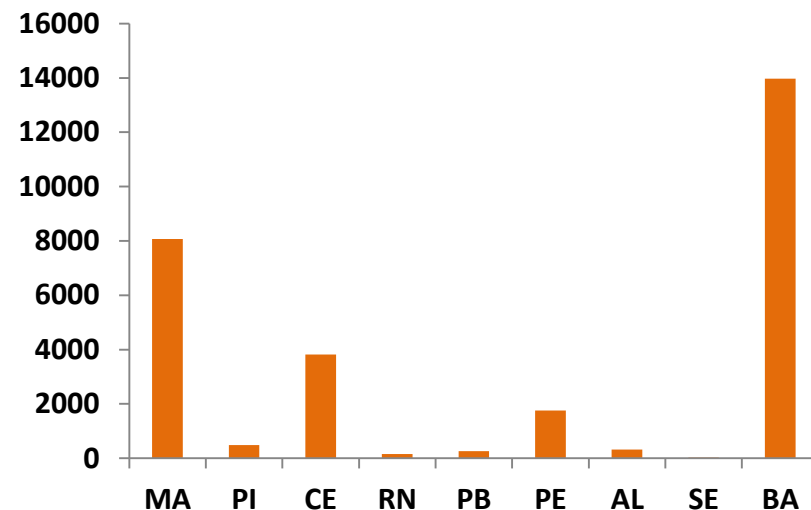
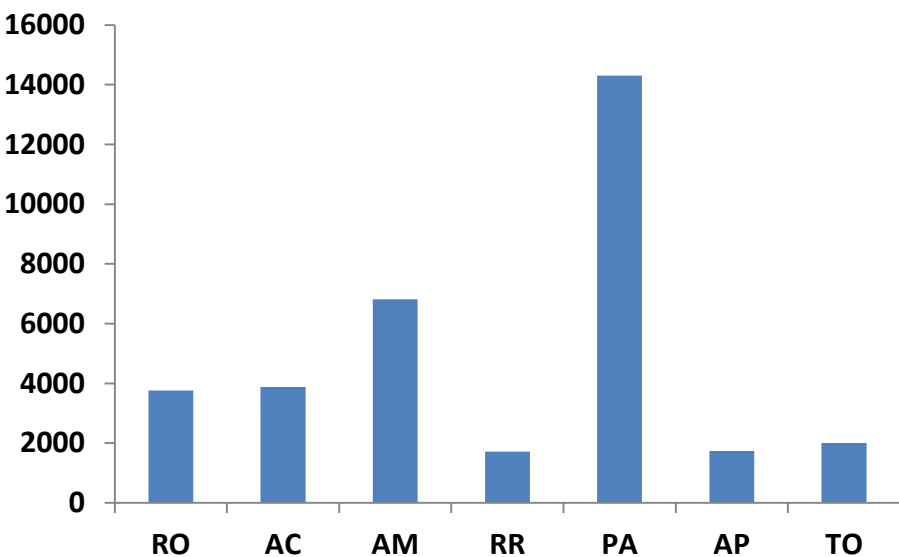
Taxa de Incidência de leishmaniose cutânea e mucocutânea por (100.000 pop.), por país das Américas, 2011.



Fonte: PAHO-WHO: Dados reportados pelos programas de Leishmanioses dos países das Américas

<http://new.paho.org/leishmaniasis>

Número de casos de LTA por Unidade da Federação. Brasil, 2007-2010



Número de casos de LTA no Estado de São Paulo – 1998-2006

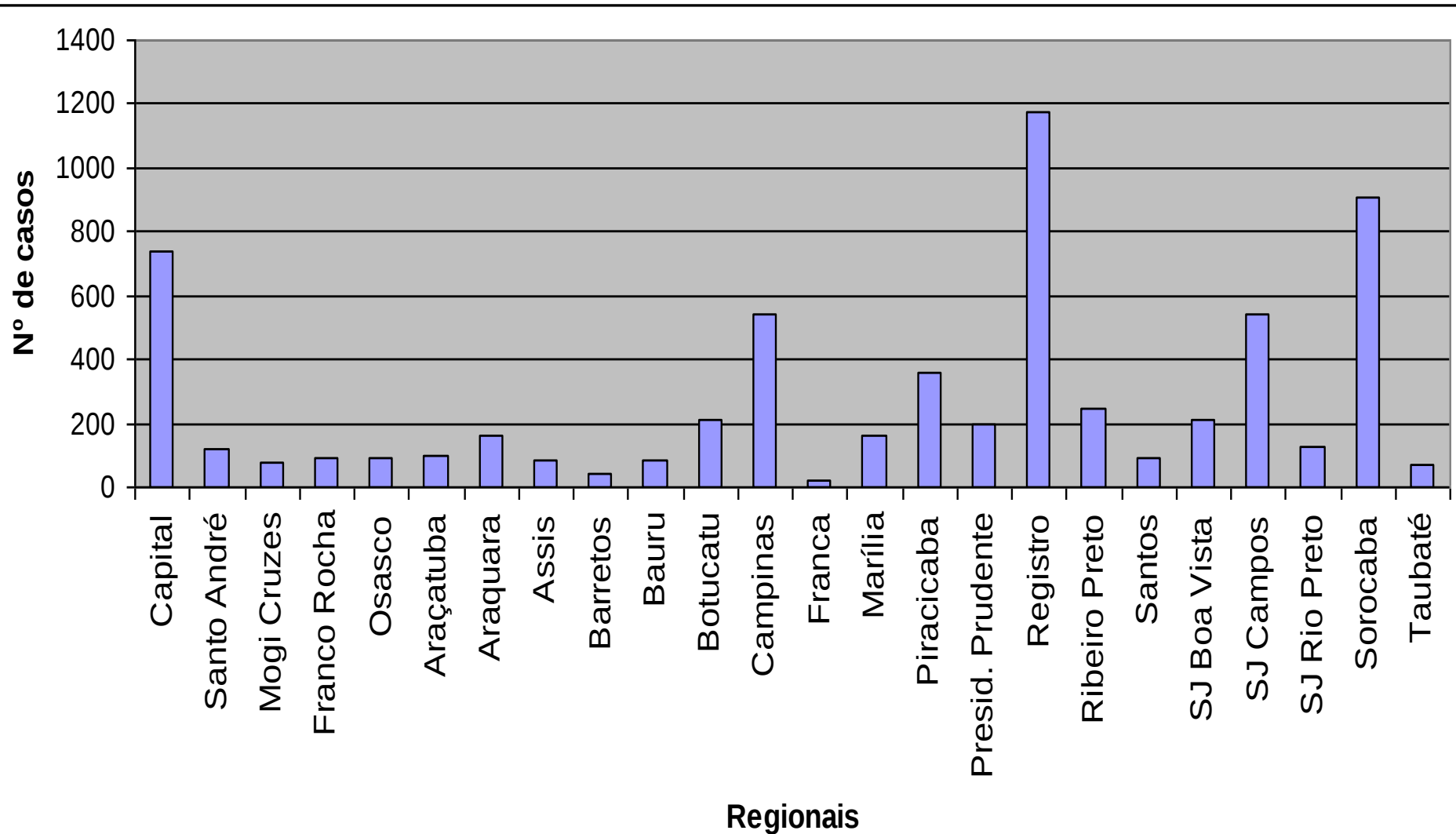
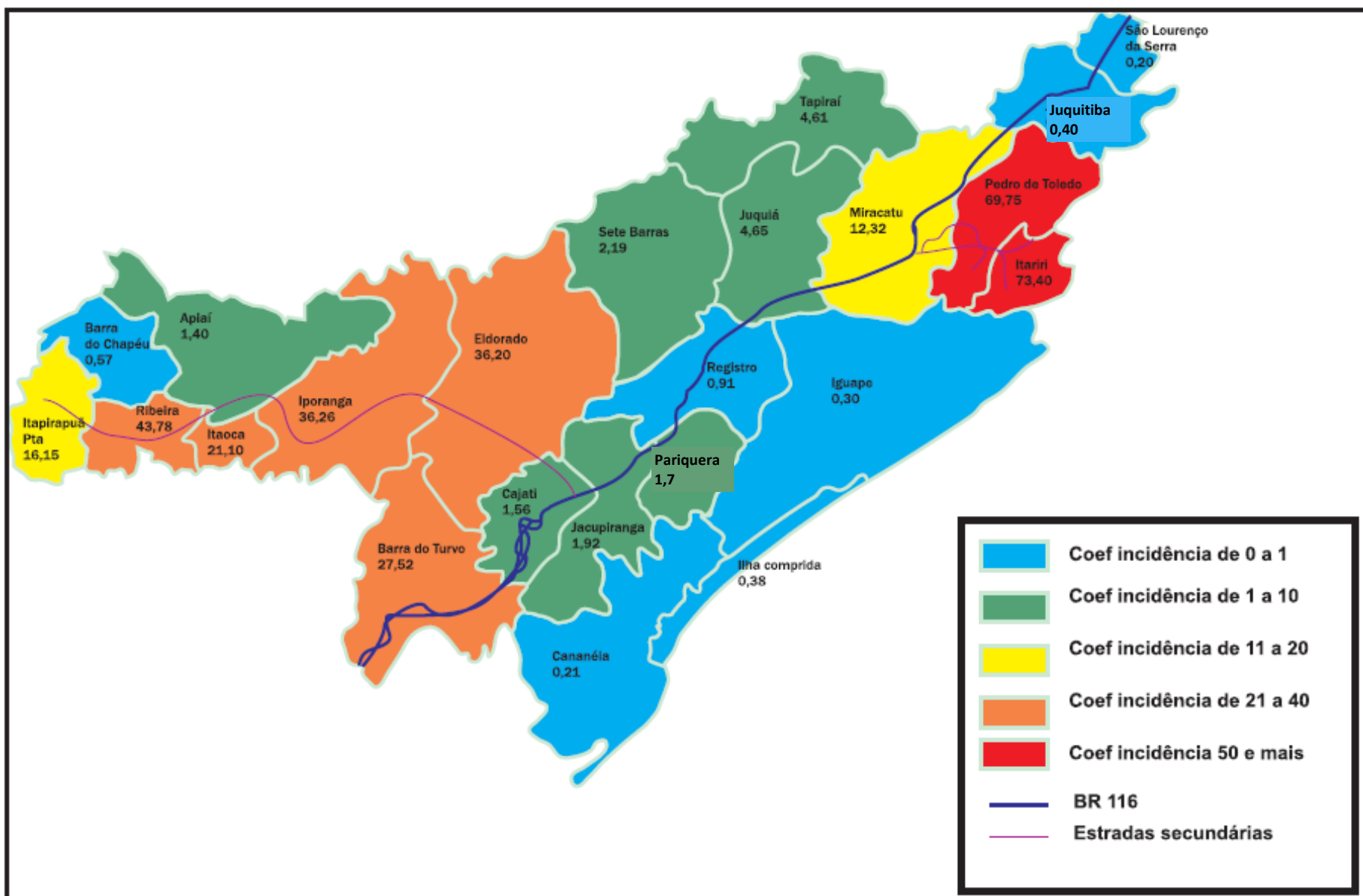
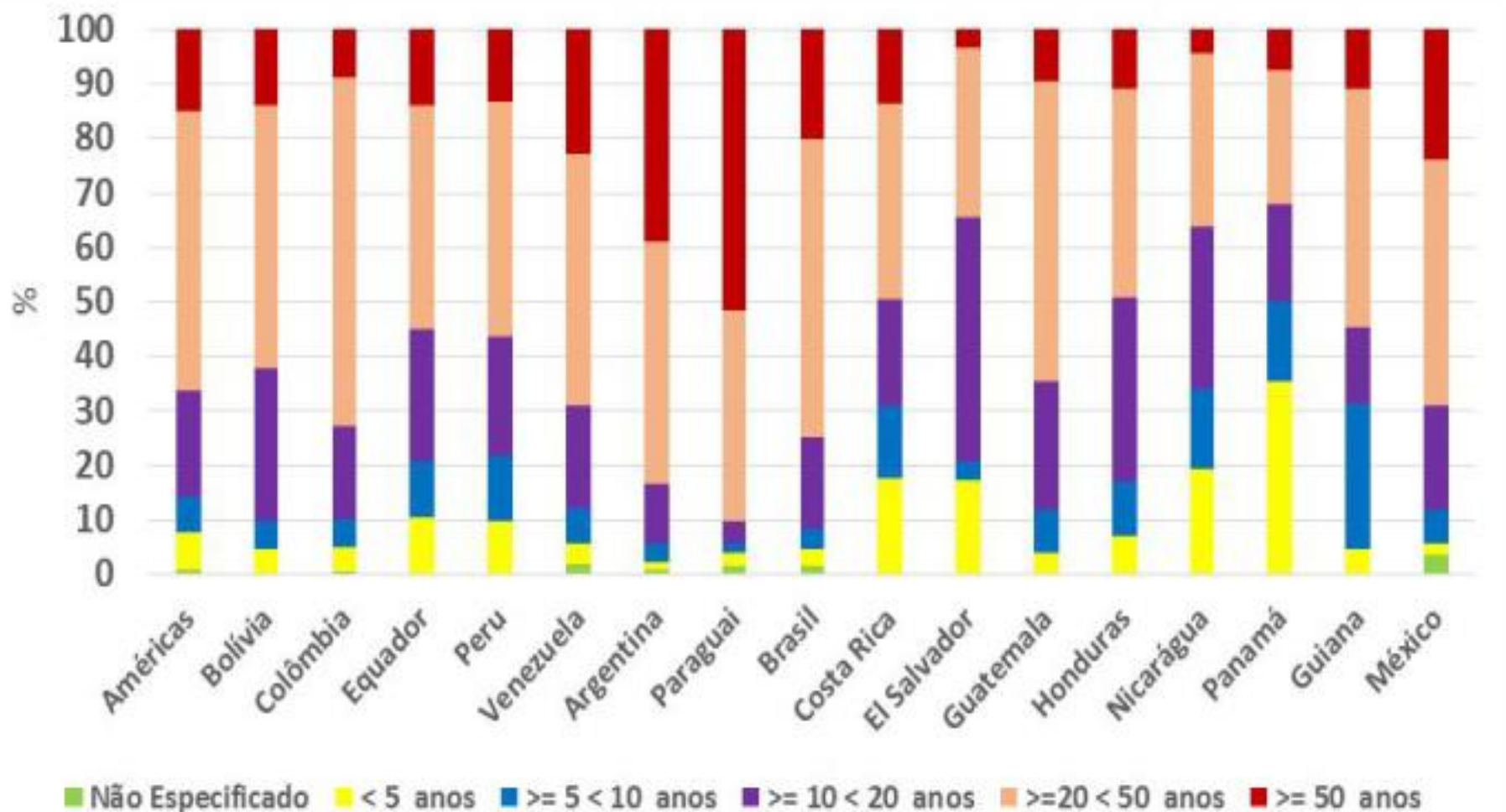


Figura1 - Municípios do Vale do Ribeiro de Iguape segundo taxa de incidência média de leishmaniose tegumentar americana (100.000 hab.) no período de 1998 a 2006.

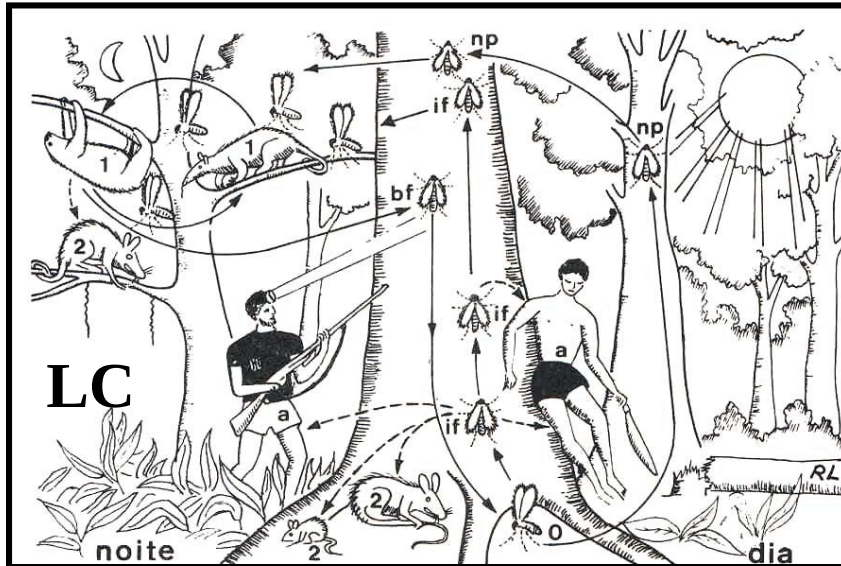


Proporção de casos de leishmaniose cutânea e mucosa por faixa etária e país, Américas, 2014.



Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados reportados pelos Programas Nacionais/Serviços de vigilância. Dados disponíveis em 22 de maio de 2016 (PHO, 2016)

Silvestre – vegetação primária, zoonose de animais silvestres (pode acometer o ser humano) (Ex: *L. amazonensis* – Região Amazônica)

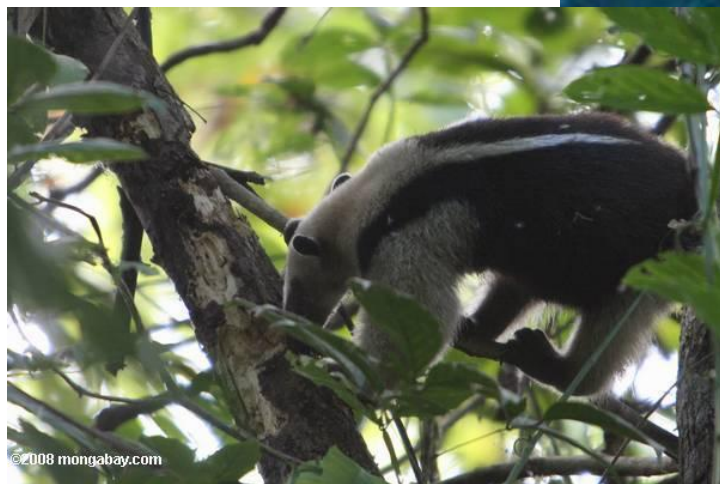


Padrão Silvestre da LTA – *L. amazonensis*
Região de Mata Atlântica – Transição com Cerrados



Foto: Dorval M.E.C.

Padrão Silvestre da LTA
Leishmania (Viannia) guyanensis
Região Amazônica – Terra Firme



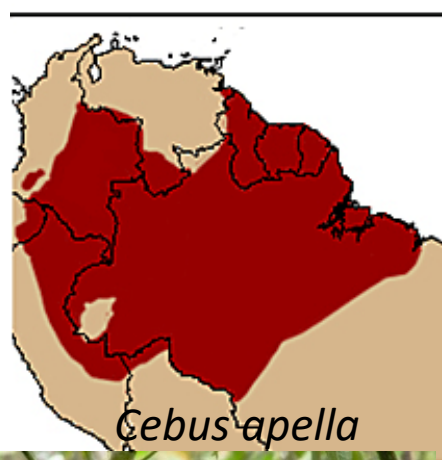
Vetores:
Nyssomyia anduzei
Nyssomyia umbratilis
Amazônia/Atlântica-NE

Padrão silvestre da LTA

Leishmania (V.) shawi

Vetor: *Nyssomyia whitmani*

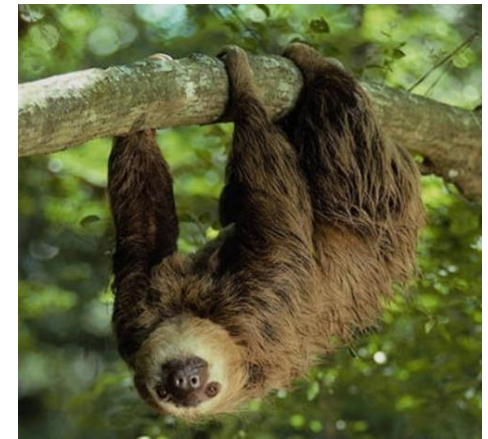
Reservatórios



Nasua nasua (Quati)



Choloepus didactylus



Padrão Silvestre da LTA

Leishmania (Viannia) lainsoni

Vetor : *Trichophoromyia ubiquitalis*

Reservatório



Agouti paca paca

Amazônica

1 - Silvestre - vegetação primária . É fundamentalmente uma zoonose de animais silvestres, que pode acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente silvestre, onde esteja ocorrendo a enzootia.



Alta diversidade de reservatórios e de vetores. População sob risco em atividade de extrativismo, caça , etc.

Estado do Pará: presença de *Psychodopygus wellcomei*, *Ps. complexus*, *P. davisii*, etc.

Silvestre



Vegetação Primária

Mato Grosso do Sul - Predomínio de *Nyssomyia whitmani*, principal vetor de *L. braziliensis*.

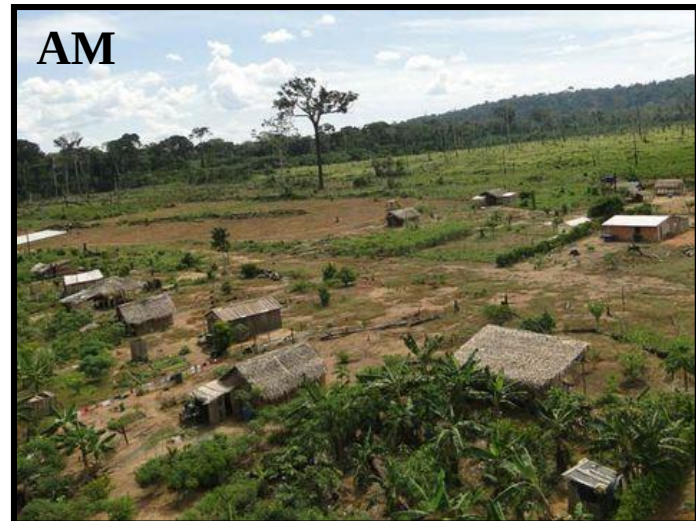
Alta diversidade de reservatórios e de vetores. População sob risco em atividade de extrativismo, derrubada de matas, caça etc.

SILVESTRE



Vegetação Primária - Serra do Mar: Litoral Norte SP

2- Rural e periurbano em área de colonização – processo migratório e formação de aglomerados próximos a matas secundárias e residuais.



Ambientes com ocorrência de Leishmaniose tegumentar- Estado de São Paulo.



Fonte: Costa, IP. 2001

2. Ocupacional e Lazer

- Exploração desordenada de floresta
- Derrubadas de matas :
 - Construção de estradas
 - Implantação de Hidrelétricas
 - Instalação de Assentamentos
- Atividades Agropecuária
- Treinamentos militares
- Ecoturismo

3 - Ocupacional e lazer – ação antrópica na construção de empreendimentos e ecoturismo.



Atividades de Risco para LTA



Testes de laboratório para o diagnóstico

Objetivo: Confirmar o diagnóstico

Como fazer?

Parâmetros Diretos:

- Detecção do agente ou de seus antígenos ou moléculas do agente em amostras obtidas de pacientes.

Parâmetros indiretos

- Detecção de anticorpos (imunologia)

Detecção do agente ou antígenos

- Diagnóstico parasitológico: exame direto (por microscopia) de material do paciente obtido por raspagem da lesão ou biópsia ou esfregaços de impressão
- meio de cultura NNN (Novy, McNeal, Nicole) ou inoculado em animais de laboratório
- Detecção de DNA de *Leishmania*: vários alvos e diferentes metodologias. Protocolos baseados em PCR devem ser padronizados e otimizados para uso em diferentes centros e se obter resultados comparáveis:
 - padronização de protocolos de extração
 - controles internos
 - padronização da cepa de Leishmânia controle
 - ensaios replicados
 - participação em programa externo de controle de qualidade.

Testes imunológicos para obtenção de parâmetros indiretos para fechar o diagnóstico.

- Teste de Montenegro ou de Leishmanina

Montenegro: 0,1 ml de antígeno de *Leishmania* e a preparação varia conforme o laboratório e países. É injetado no antebraço. Induração de 5 mm ou mais, após 48-72 horas, considera-se reativo.

- Limitação não distingue entre infecção recente e passada.
- A reação pode não ocorrer em imunocomprometido
- Em áreas endêmicas, *ca.* 70% da população é reativa.

Doses recomendadas de drogas de primeira escolha para tratamento de Leishmaniose tegumentar segundo WHO e Ministério da Saúde do Brasil

Forma clínica	Antimonial Pentavalente *		Anfotericina B		Pentamidina	
	WHO	Brasil	WHO	Brasil	WHO	Brasil
Cutânea localizada	20 mg/kg/dia por 20 dias	10-20 mg/kg/dia por 20 dias	ND	1mg/kg/dia Dose total 1-1,5 g	4 mg/kg/dia	4 mg/kg/dia
Cutânea disseminada	“	10-20 mg/kg/dia por 20 dias	ND	“	ND	4 mg/kg/dia
Cutânea difusa	“	20 mg/kg/dia por 20 dias	ND	“	ND	ND
Muco-cutânea	ND	20 mg/kg/dia/ por 30 dias	ND	1mg/kg/dia Dose total 2,5 – 3,0 g	ND	4mg/kg/dia Dose total máxima: 2,0 g

* Duas formulações : -metil glucamina: nome comercial - antimoniato de meglumina - **Glucantine**
Sodium stibogluconate – **Pentostan**
ND: não disponível.

Fonte: Goto et al. 2010. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Expert Ver. Anti Infect. Ther. 8(4): 419-433 .

Fatores que contribuíram para o aumento do número de casos no mundo durante os últimos 25 anos:

✓ **Globalização**

- aumento do número entre turistas e pessoas de negócios
- tráfico internacional de sangue

✓ **Aquecimento Global**

- expansão de vetores para áreas antes não registrados

✓ **Guerras e zonas de conflitos**

- Surto de LT no Oriente Médio e Norte da África
- Na Síria, antes do início da guerra: Incidência ca. 23.000 casos anuais,
em 2012: 53.000
em 2013: 41.000. Situação semelhante foi vista na Líbia e Iémen .
- Explosão de casos nos campos de refugiados no Líbano, Turquia e Tunísia

Fatores antrópicos responsáveis pela expansão da Leishmanioses no Brasil

- Desmatamento intenso
- Construção de Hidroelétricas
- Projetos agropecuários
- Projetos de colonização

Leishmaniose Tegumentar

Medidas de Controle

Homem

- ✓ Diagnóstico e Tratamento precoces
- ✓ Uso de repelentes, roupas e calçado que os protejam das picadas dos insetos;

Reservatórios

- ✓ Animais sinantrópicos: mantê-los afastados das residências

Vetores

- ✓ Quando peridomiciliares: manter os quintais limpos e com incidência do sol;
- ✓ Com transmissão intradomiciliar – Uso de inseticida
- ✓ Telagem das portas e janelas
- ✓ Construção da casa distante cerca de 200m da mata

Discussão

Frente às várias paisagens onde ocorrem as leishmanioses

- Quais as medidas de controles dirigidas aos vetores ?
- Como fazer a Vigilância Entomológica?