

Numero estimado de mortes por malária por area da OMS, 2010–2017

Fonte : WHO estimates.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Região africana	555 000	517 000	489 000	467 000	446 000	432 000	413 000	403 000
Americas	480	450	400	400	300	320	460	630
Mediterrâneo oriental	8 070	7 280	7 340	6 750	8 520	8 660	8 160	8 300
Europa	0	0	0	0	0	0	0	0
Sudoeste Asiático	39 800	32 800	28 400	21 800	24 100	25 200	25 600	19 700
Pacífico ocidental	3 770	3 340	3 850	4 600	4 420	2 860	3 510	3 620
No Mundo	607 000	561 000	529 000	500 000	483 000	469 000	451 000	435 000
Crianças com menos de 05 anos no Mundo	444 600	405 000	371 000	344 000	322 000	302 000	283 000	266 000

Tripanossomíase americana

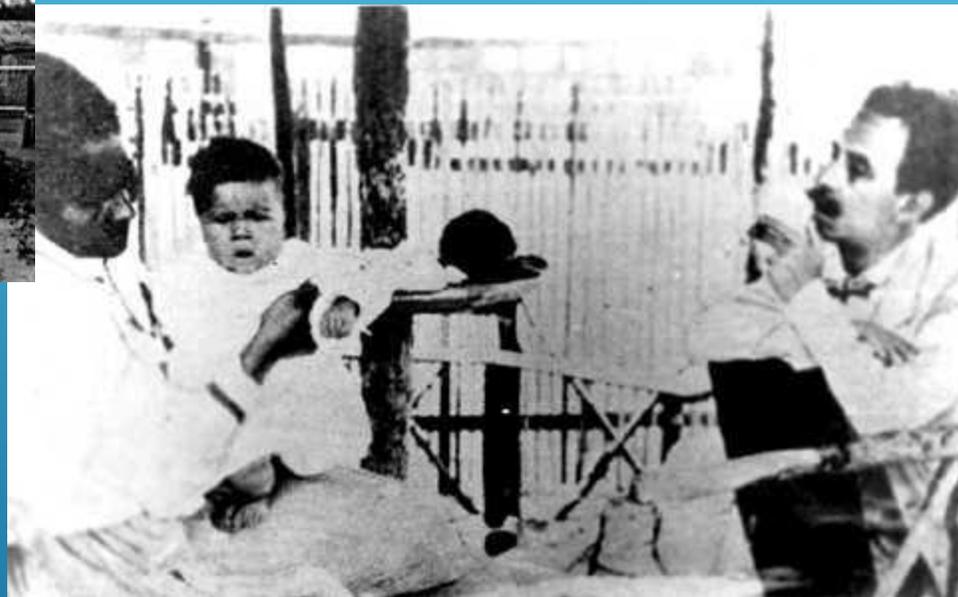
ou

Doença de Chagas

(*Trypanosoma cruzi*)



Hospital em Lassance



Carlos Chagas atendendo pacientes

Formas do parasita e o inseto vetor encontrados por Chagas, denominado "*Schizotrypanum cruzi*"



Epimastigota



*Panstrongylus
megistus*



Tripomastigota

Filogenia do gênero *Trypanosoma*

Filo Sarcomastigophora, subfilo Mastigophora

Classe Zoomastigophora

Ordem Kinetoplastida

Família Trypanosomatidae

Gênero *Trypanosoma*

Trypanosomas de mamíferos

Secção

Desenvolvimento vetor

Transmissão
pelo vetor

subgênero

Stercoraria

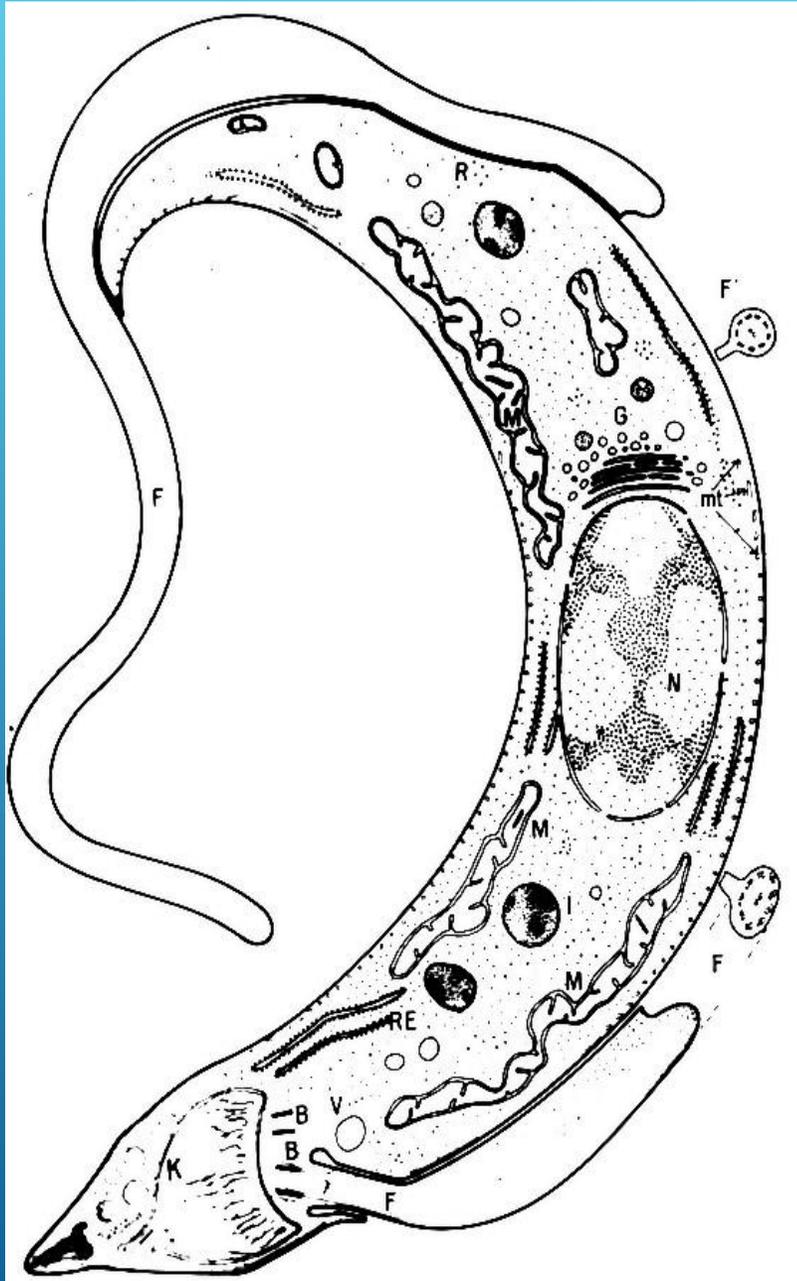
tubo digestivo
contaminativa
fezes

Schizotrypanum - *T. cruzi*
Herpetosoma - *T. rangeli*
Megatrypanum - *T. theileri*

Salivaria

tubo digestivo e glândula salivária
inoculativa
saliva

Trypanozoon - *T. brucei*
Dutonella - *T. vivax*
Nannomonas - *T. congolense*
Picnomonas - *T. suis*



Detalhes notáveis de *T. cruzi*

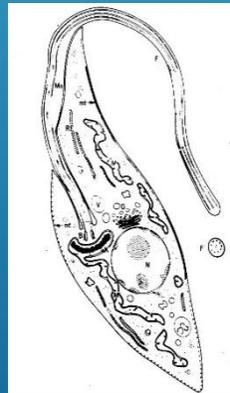
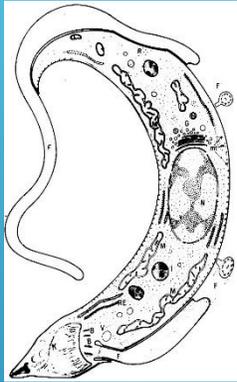
Kinetoplastídeo

Acidocalcisomo

Superfície da célula: Mucinas

Genoma do parasita: pelo menos duas cepas: *T. cruzi* I: silvestre *T. cruzi* II: peridoméstico (**virulento**), ~50 MB, em 35 pares de cromossomos, "pseudodiploidia"
Genoma sequenciado em 2005

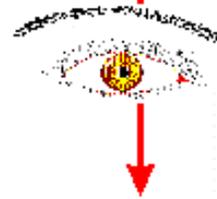
Ciclo de vida



Durante a picada o vetor libera fezes contaminadas

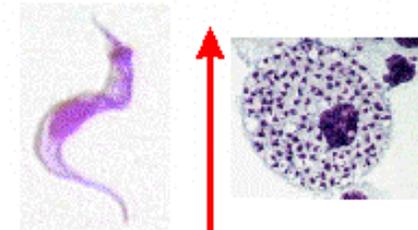
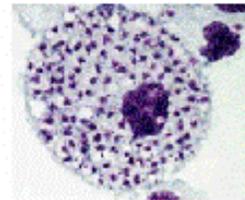
O protozoário se reproduz no intestino do inseto e as formas metacíclicas migram para a ampola retal
rectum of the vector.

Trypomastigotas metacíclicas são esfregadas em mucosas como a do olho ou encontram o orifício da picada



As formas tripomastigotas penetram nas células e multiplicam-se como amastigotas

O vetor se infecta ao ingerir o agente durante o repasto sanguíneo
amastigotes of trypomastigotes in a blood meal.



As células eventualmente se rompem liberando amastigotas que infectam novas células ou se transformam em tripomastigotas que caem na circulação
in the blood stream.

1. Passo: a infecção

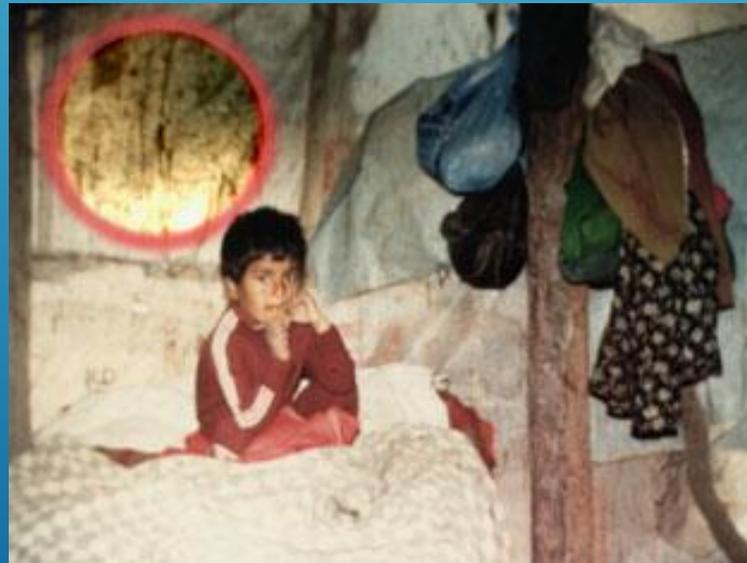


Dipetalogaster maximus:
repasto sanguíneo

Rhodnius prolixus



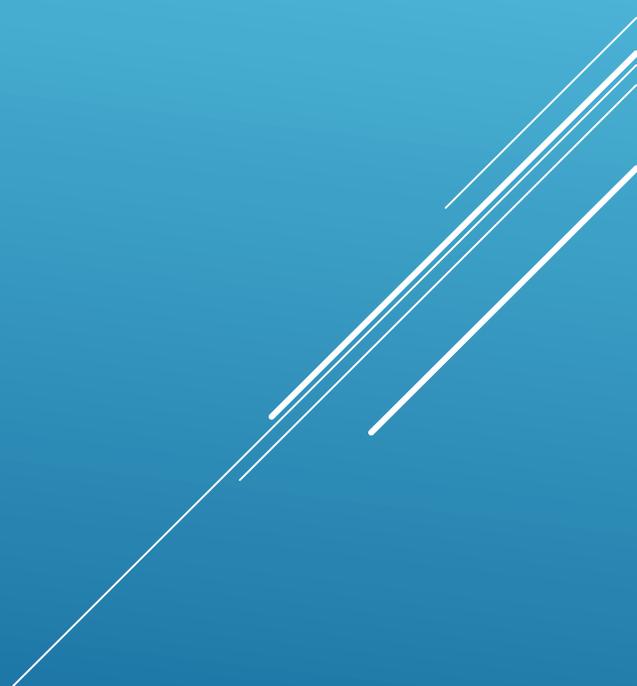
TRANSMISSÃO



TRANSMISSÃO



Sinal de Romaña



Aguda - Sintomática - Sinais de entrada



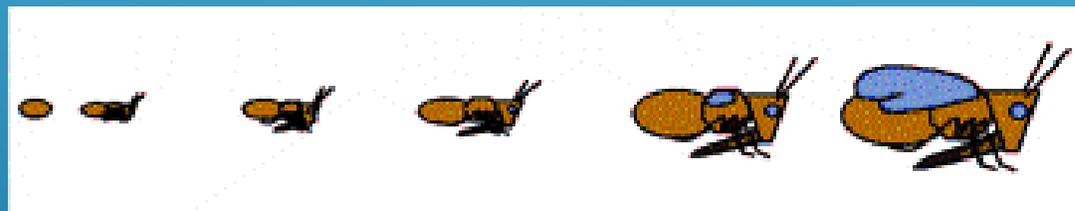
Sinal de Romaña



Vetores de *T. cruzi* : Hemíptera



- espécies hematófagas:
- *Reduviidae* - *Triatominae* (barbeiros)
- hemimetábolos



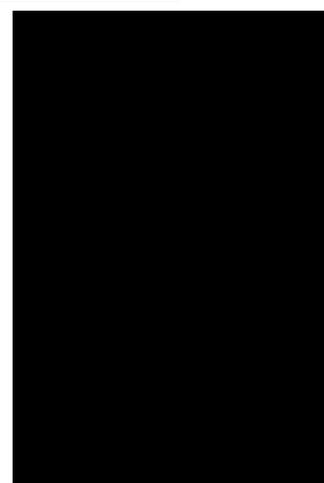
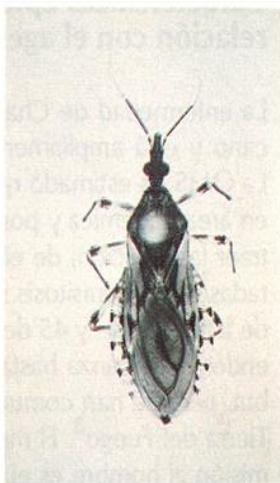
- Diferente dos pernilongos: **todos** os estágios e ambos os sexos são hematófagos

Triatomíneos mais importantes na transmissão da doença de Chagas

Triatoma infestans *Panstrongylus megistus* *Rhodnius prolixus* *Triatoma dimidiata*



Triatoma pallidipennis *Triatoma sordida* *Triatoma brasiliensis*

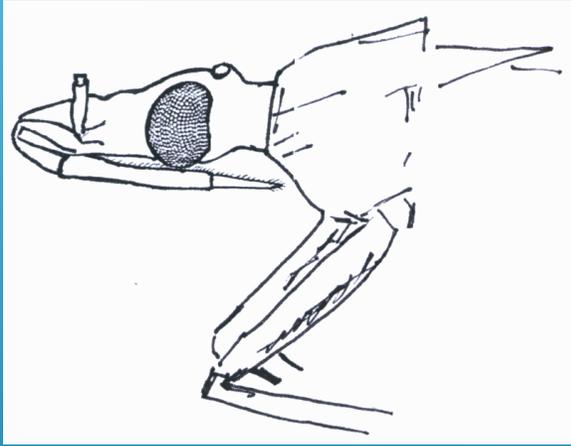


e

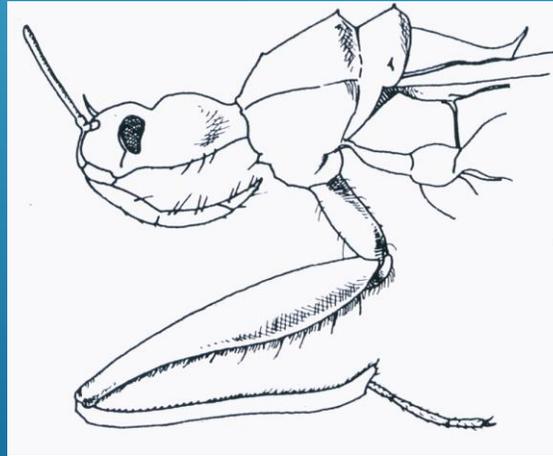
f

g

Discriminação morfológica de Triatomíneos



hematófago



predador

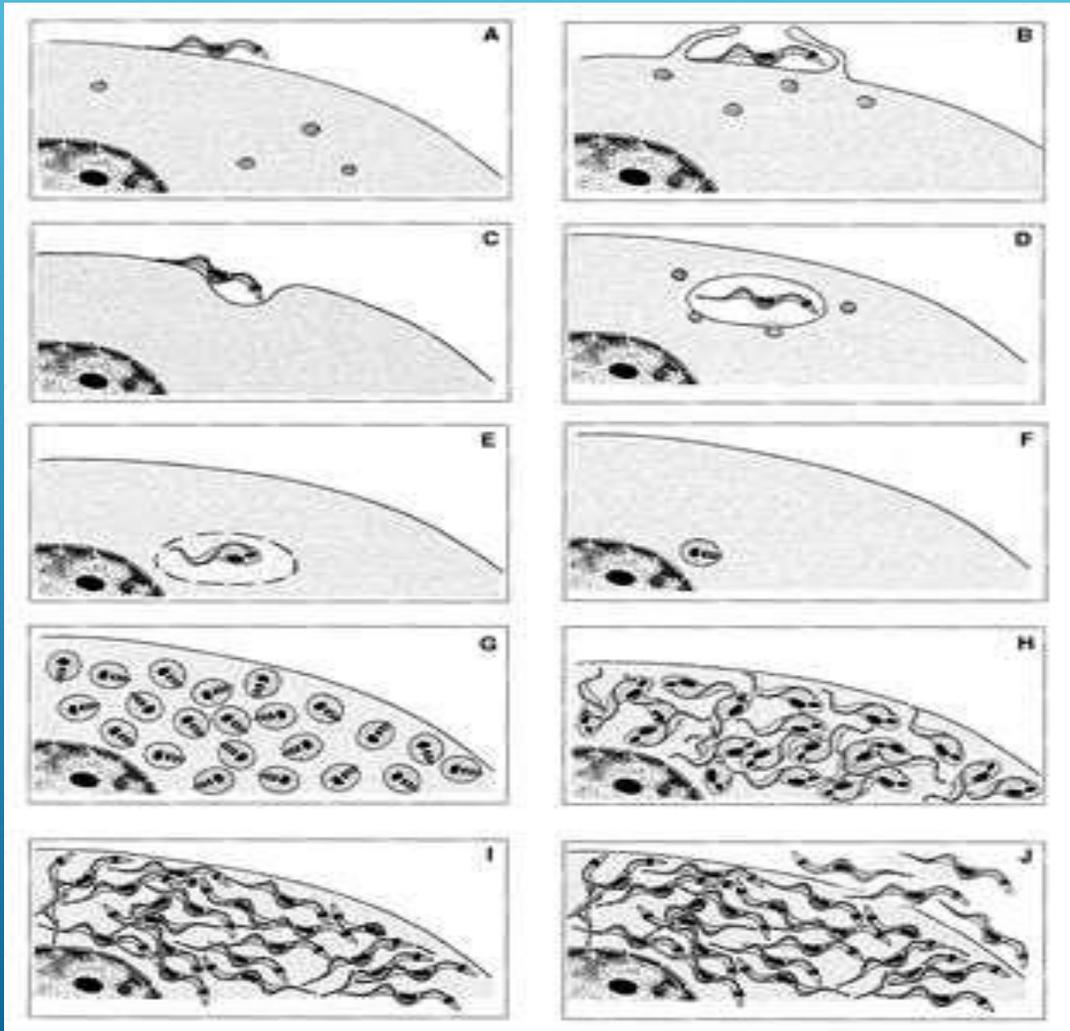


fitófago

2. Passo: A invasão de células (inicialmente macrófagos)

célula fagocítica

célula não fagocítica



Fatores importantes:

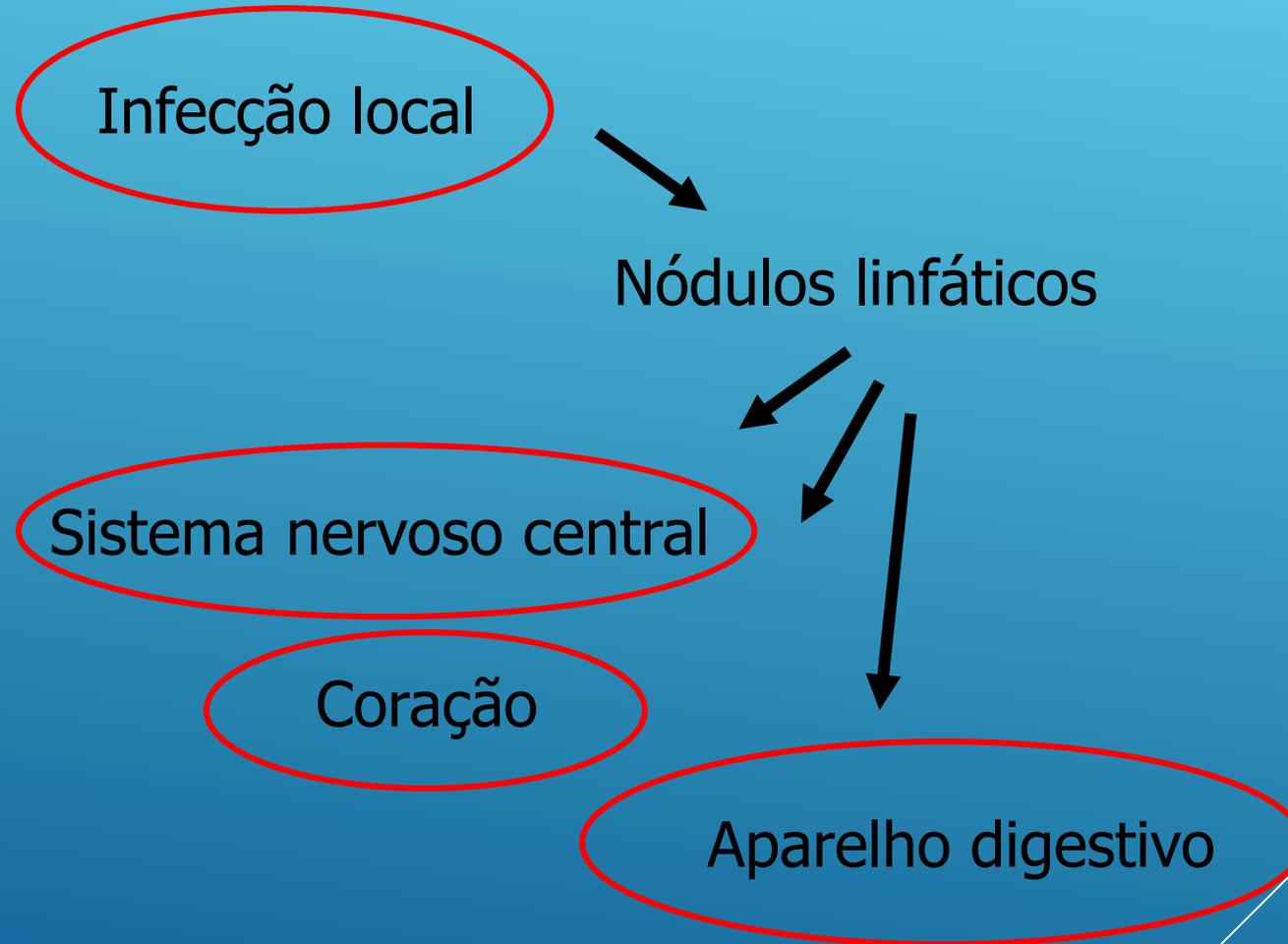
Parasita:

- gp82, fosforilação de p175, Ca^{2+} via IP_3
- pH baixo
- hemolisina para escape do lisossomo

Célula hospedeira:

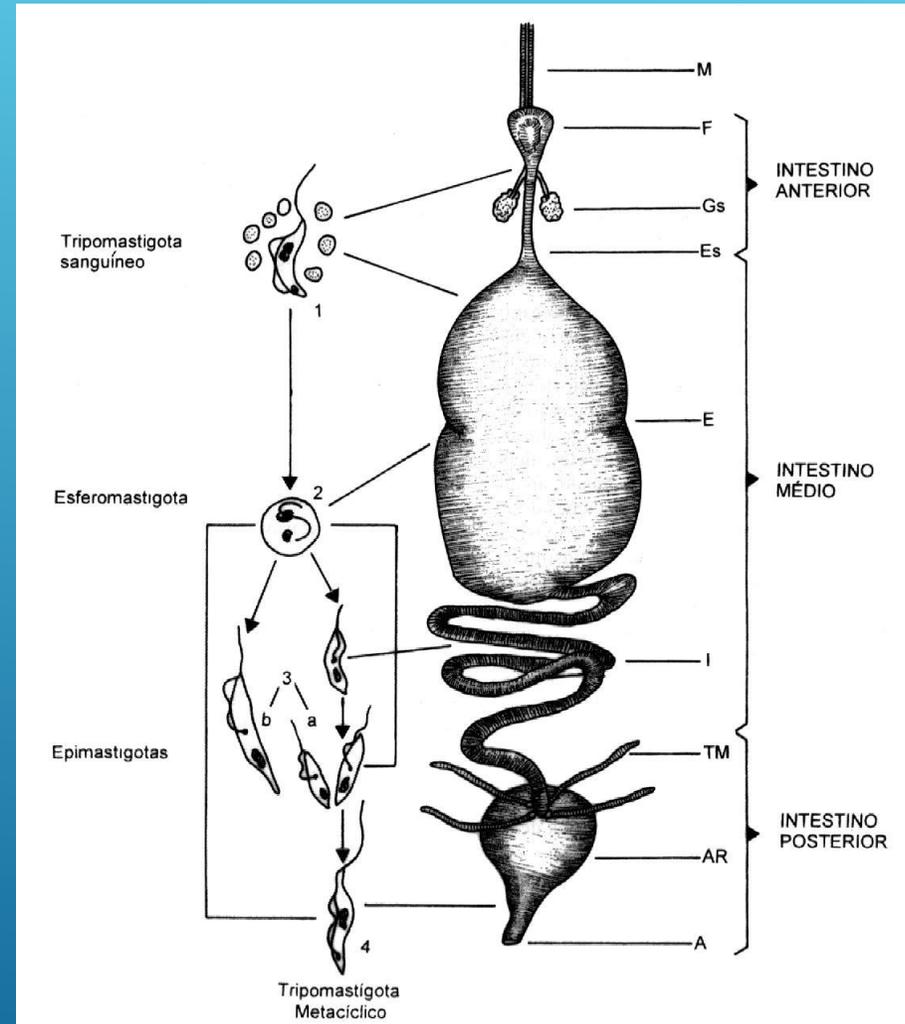
- Remodelamento do citoesqueleto, "sequestro" de lisossomos para superfície
- Dynamina, Rab5, Rab7

3. Passo: a disseminação no hospedeiro vertebrado



4. Passo: a contaminação do vetor invertebrado

Tripomastigota sanguíneo



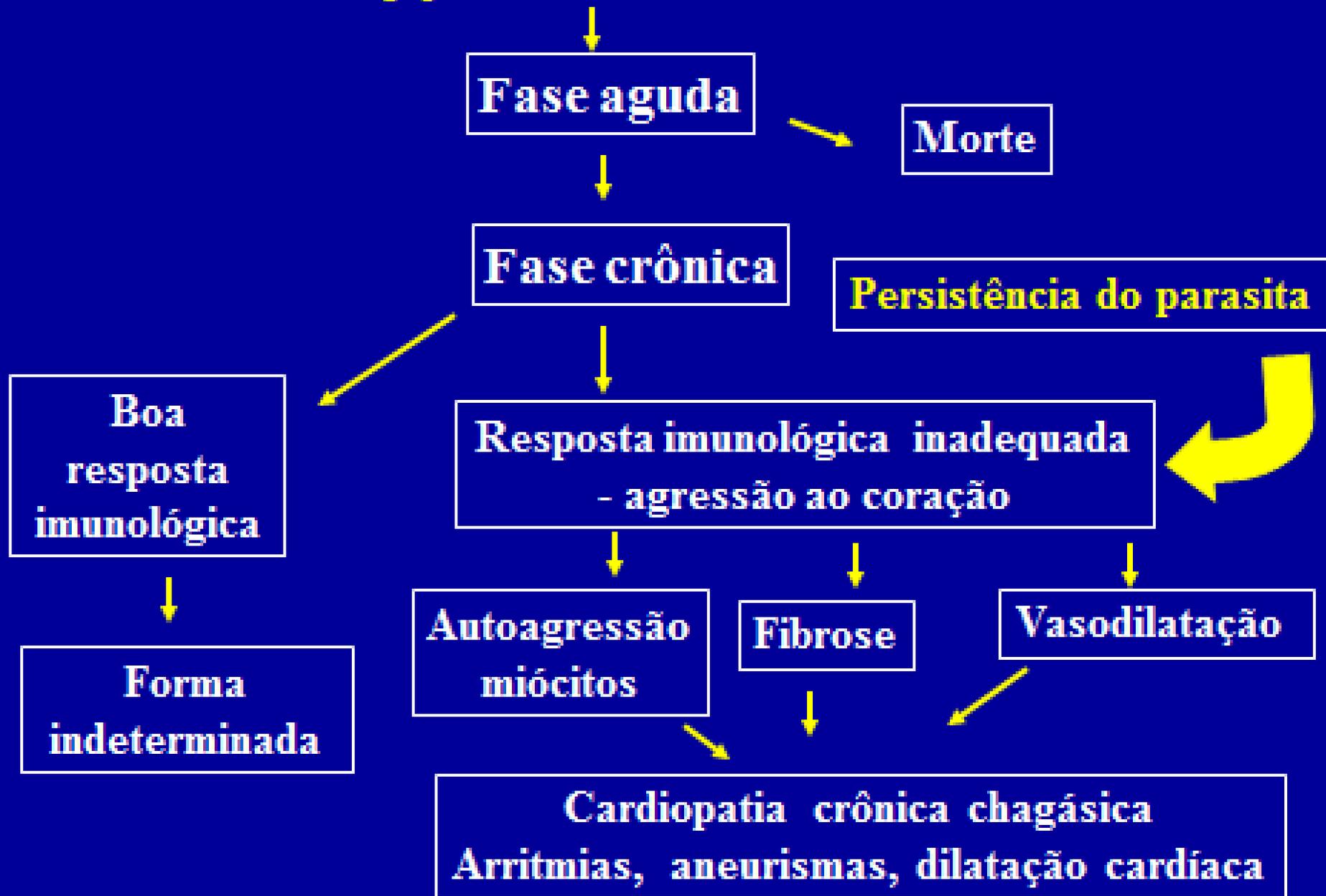
Outras vias de infecção

- transfusional
- congênita (0,5-3,5% risco)
- acidentes de laboratório
- TRANSMISSÃO ORAL POR FARINHAS CRUAS E OUTROS PRODUTOS MOÍDOS.

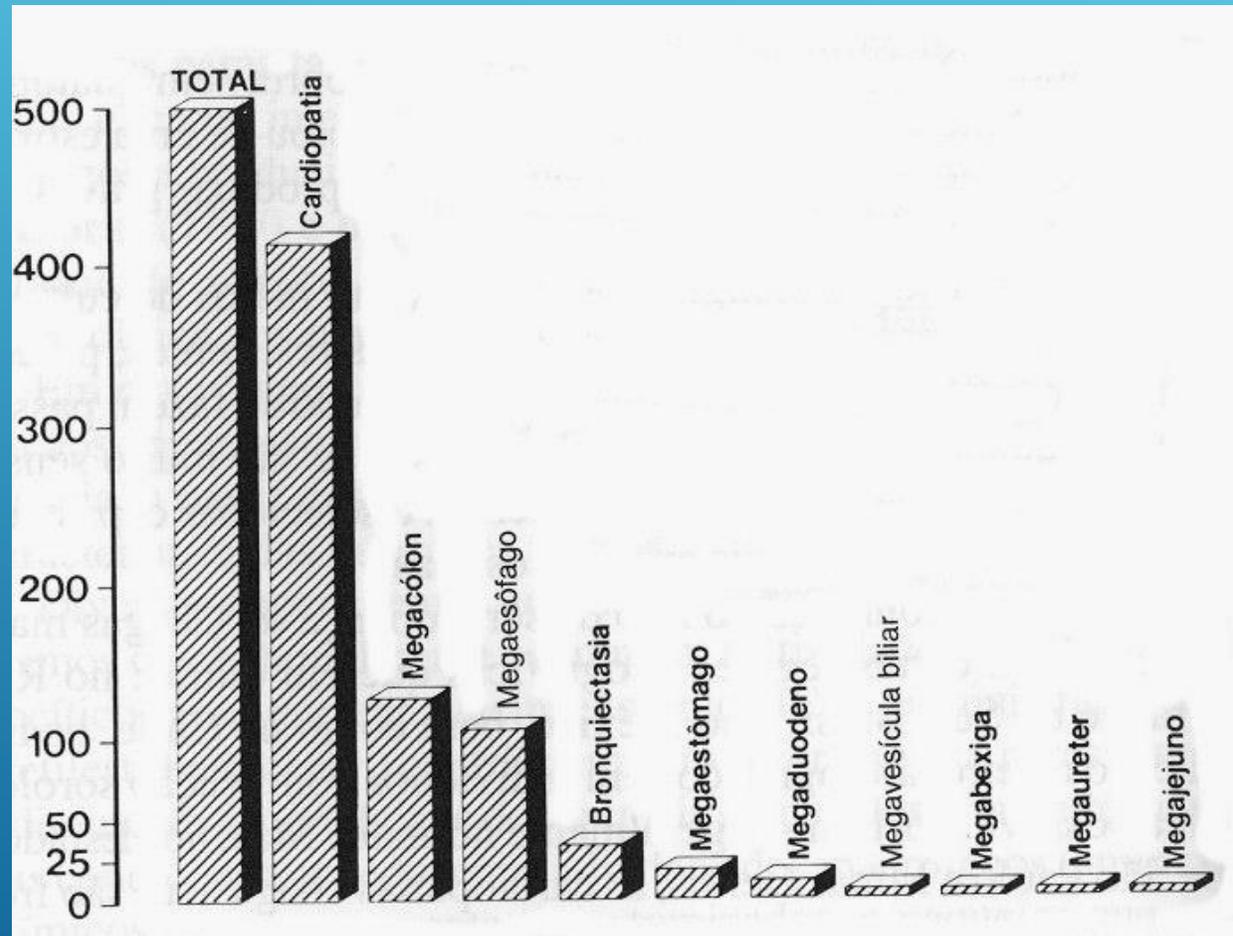


O RISCO DAS FARINHAS VEGETAIS
CRUAS, COMO AÇAI E BACABA.
REINTRODUÇÃO AMAZONICA.

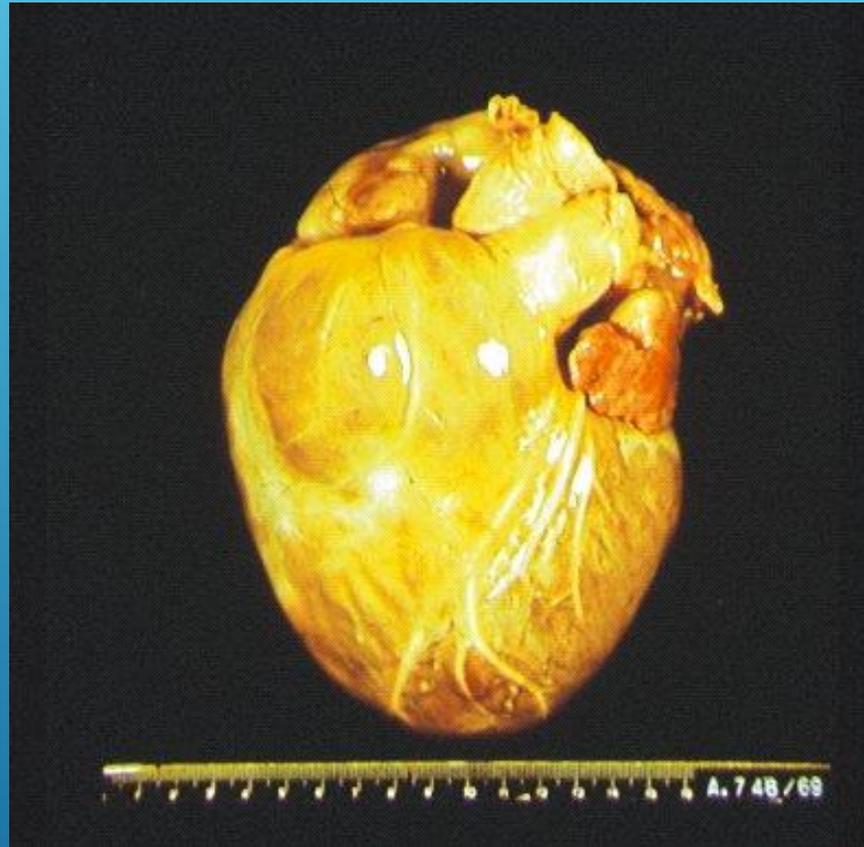
Trypanosoma cruzi



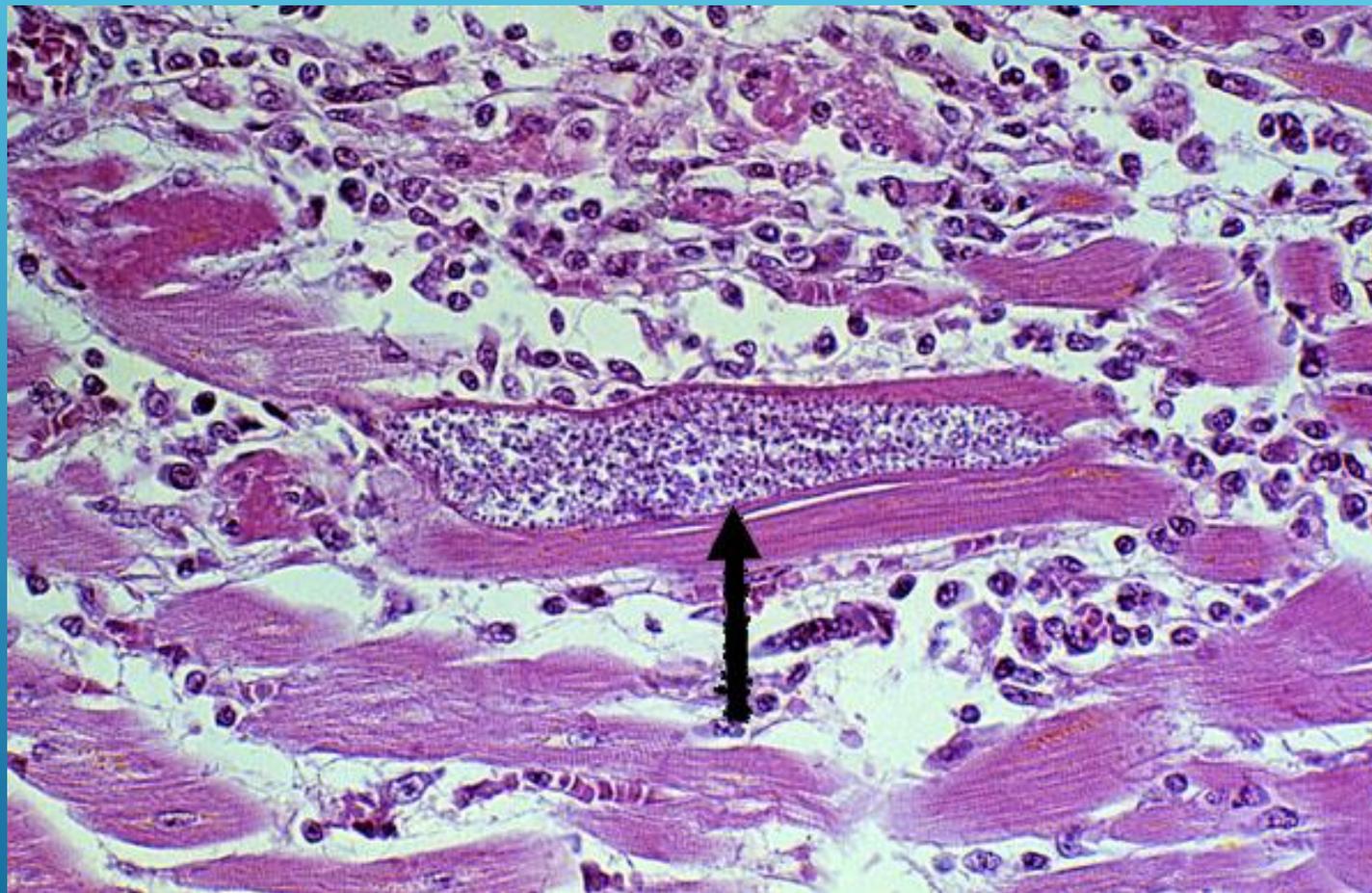
Frequência e natureza de patologias observadas em pacientes crônicos da doença de Chagas: As "megas"



Fase crônica: Cardiomegalia e aneurisma de ponta



Fase crônica: Miocardite chagásica



Fase crônica: Megacôlon

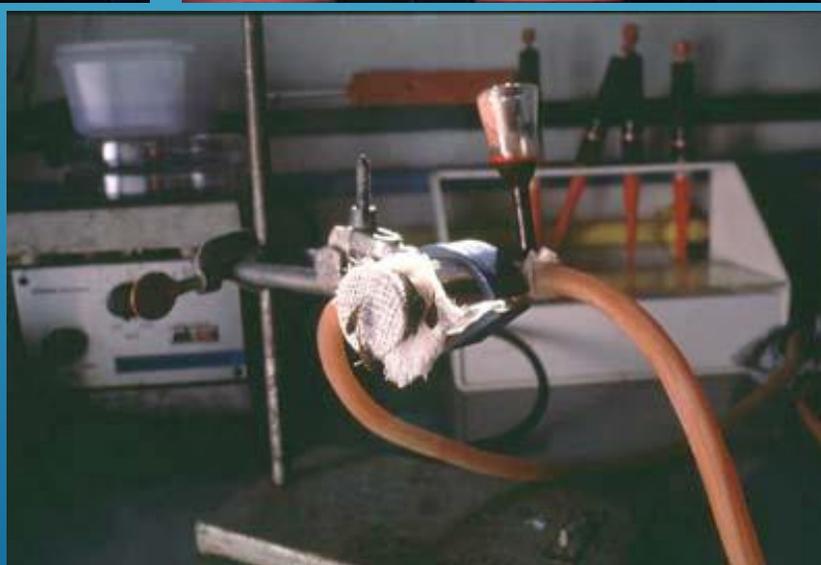


Diagnóstico

Imprescindível: Detecção de formas do parasita

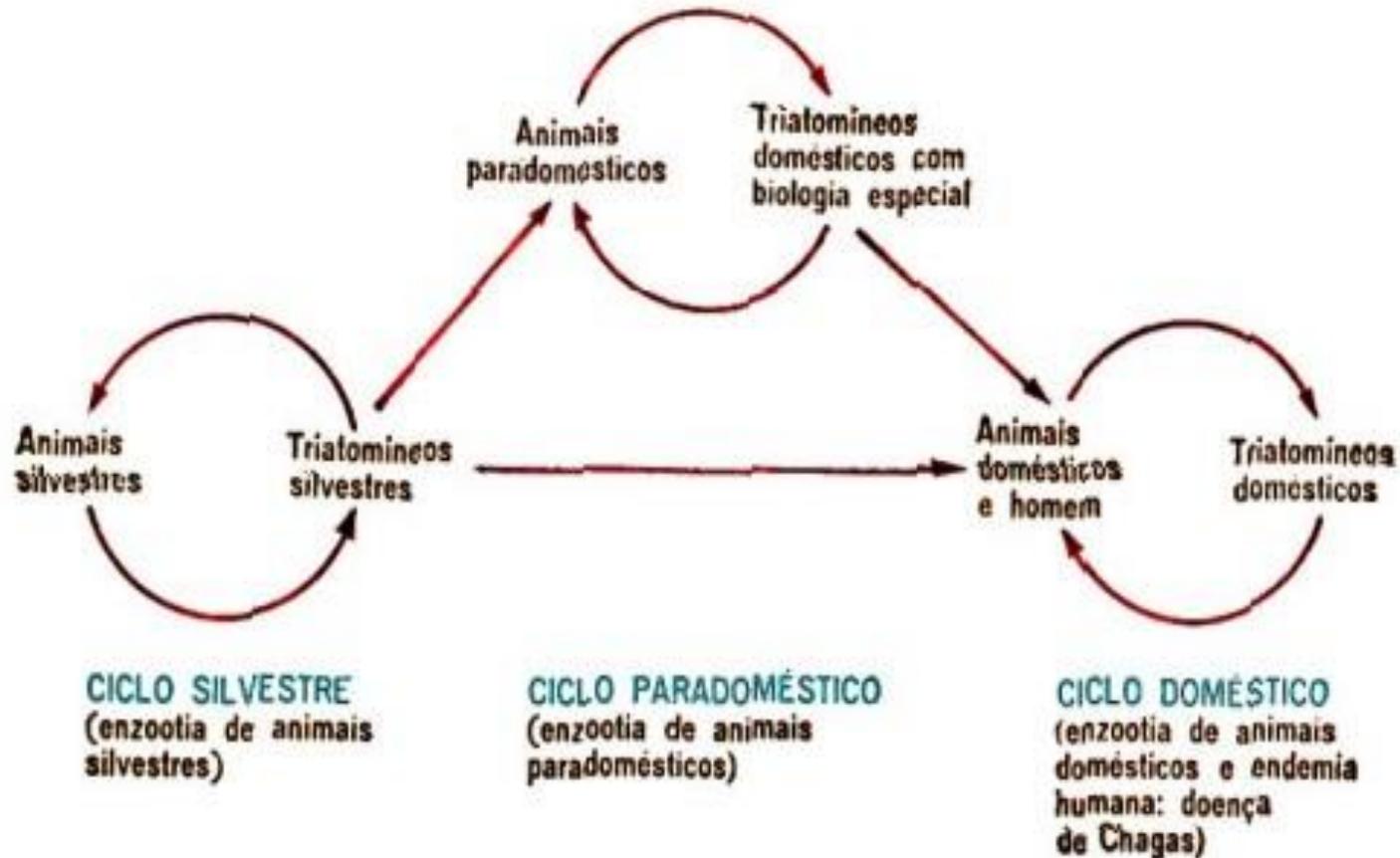
- Esfregaços de sangue na fase aguda (difícil em adultos)
- Métodos imunológicos: Elisa, detecção de anticorpos
- Xenodiagnóstico
- PCR (permite também a discriminação de cepas e exclusão de infecção com *T. rangeli*)

Xenodiagnóstico

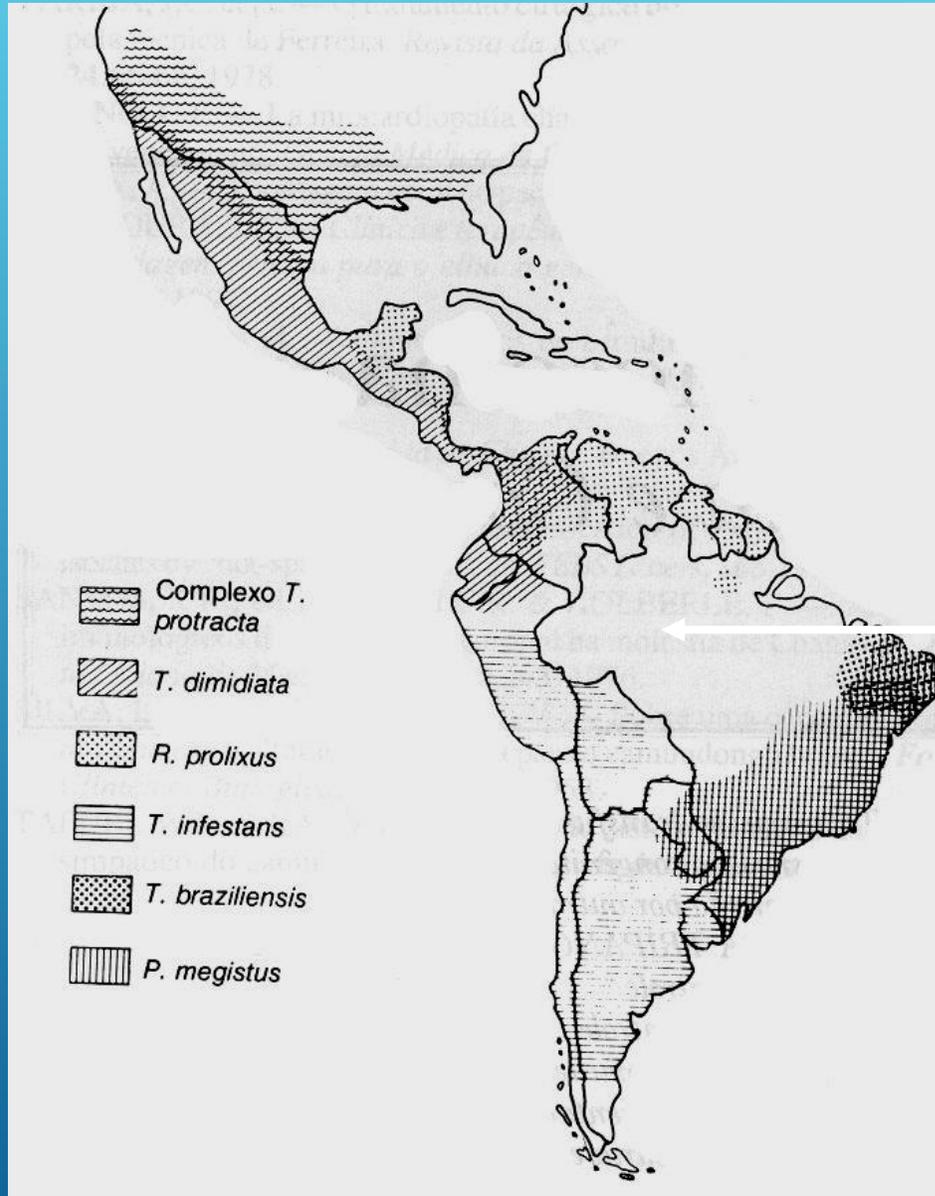


Epidemiologia

- *T. cruzi* é transmitido em ciclos domésticos ou paredomésticos



A distribuição de vetores de *T. cruzi*



Existem poucos estudos sobre a capacidade vetorial de triatomíneos nesta área

Área de risco de infecção com *T. cruzi*



Onde há presença de vetores
existe a possibilidade de infecção

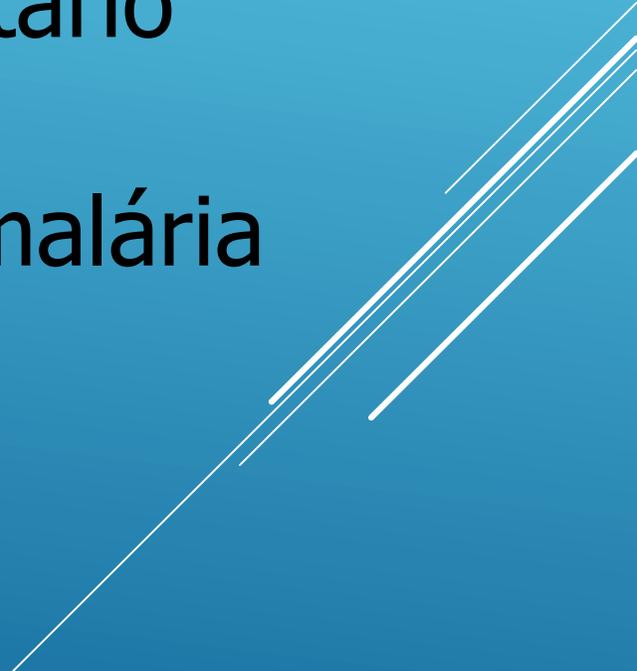
- Área endêmica Brasil: 1/4 território
- 8 milhões de pessoas infectadas
(MG,RS,GO,SE,BA)
- 25 milhões de pessoas expostas
ao risco de infecção

**Região amazônica: enzootia
emergente?**

Programas de controle da Doença de Chagas

Sempre meio acidental e não prioritário

Campanha de erradicação da malária
Urbanização rural

A decorative graphic consisting of several parallel white lines of varying lengths, slanted diagonally from the bottom right towards the top right, set against a blue background.

Tratamento

Benzonidazole ("Rochagan")

- em uso para tratamento nas fases aguda e crônica
5-6 mg/kg peso corporal (30-60 dias)
- eficiência: fase aguda: >90%
fase crônica: >60%

Desvantagens:

- efeitos colaterais
- tratamento demorado
- controle de cura
- já existem cepas de laboratório que são resistentes contra Benzonidazol

Leishmanioses



Leishmania sp.

Classificação:

Filo	Sarcomastigophora
Sub-filo	Mastigophora
Ordem	Kinetoplastida
Família	Trypanosomatidae
Gênero	Leishmania

Características gerais

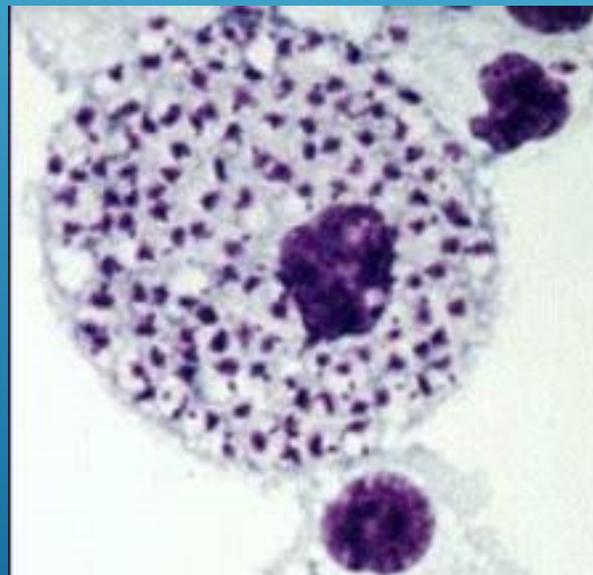
Protozoário flagelado

Dois hospedeiros obrigatórios (igual ao *T. cruzi /brucei*), heteroxénico

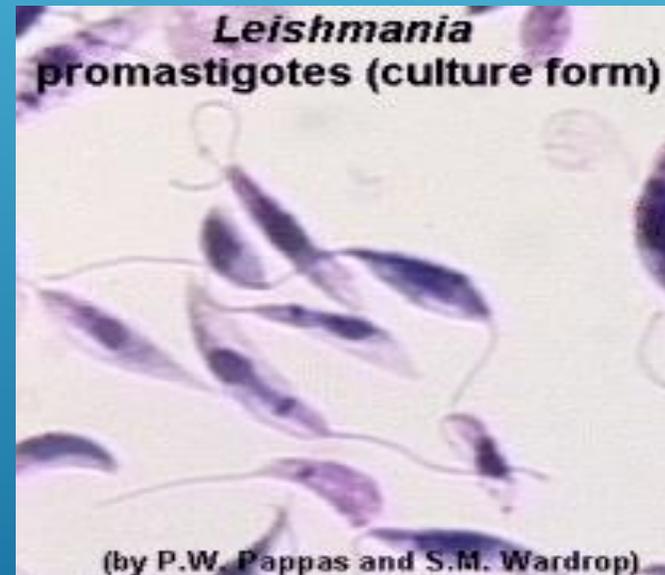
Habitat:

- **Vetor:** lúmen do trato digestivo
(Subgenus **Leishmania**: intestino anterior/médio)
(Subgenus **Viannia**: intestino anterior/médio/posterior)
- **Hospedeiro vertebrado:** células do sistema mononuclear fagocitário (SMF), principalmente **macrófagos**

- **Polimórfico:** Promastigota
Paramastigota
Promastigota metacíclico
Amastigota
 - **Reprodução por divisão binária**
- } Inseto
- } Hospedeiro mamífero



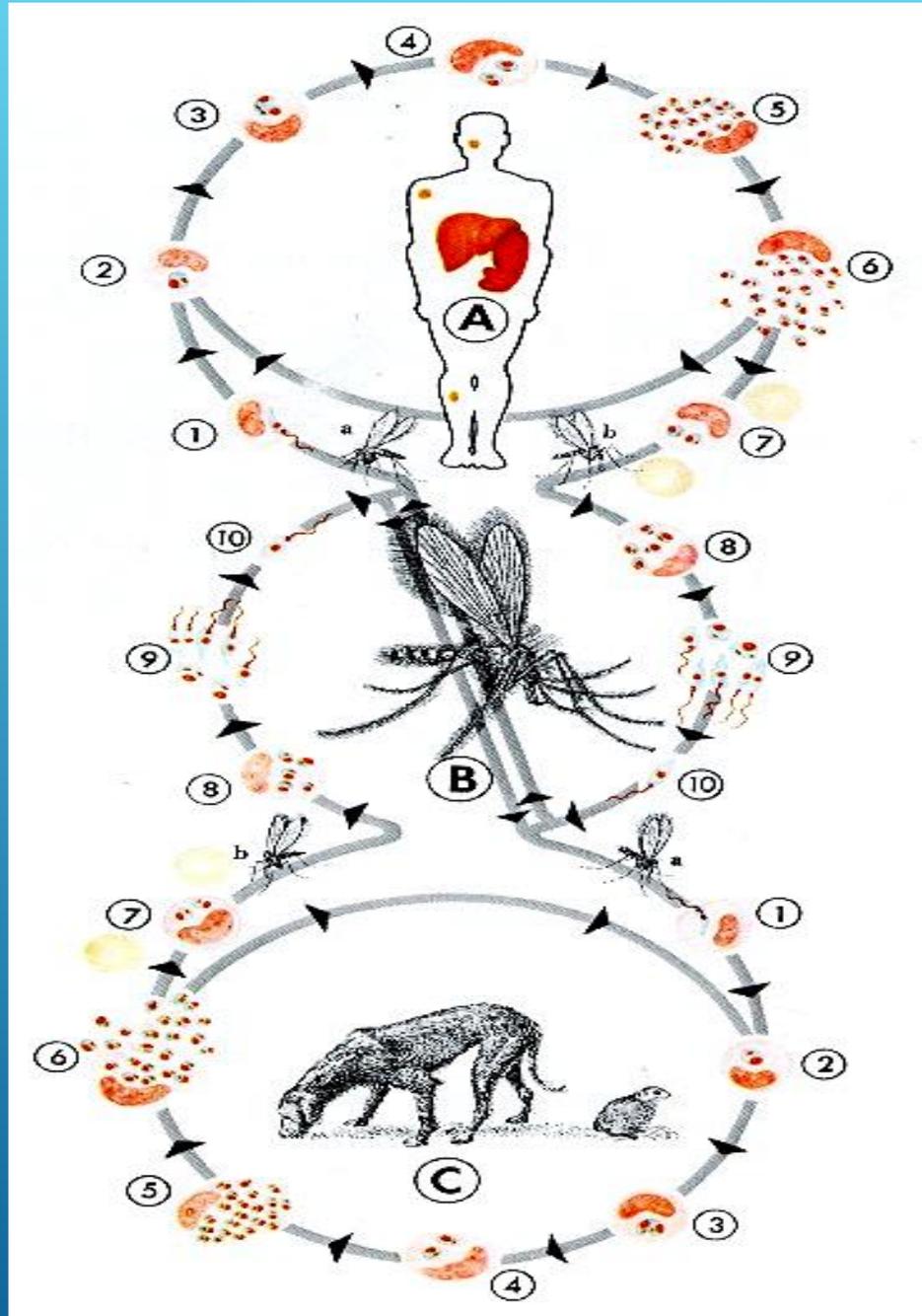
Macrófago com
amastigotas



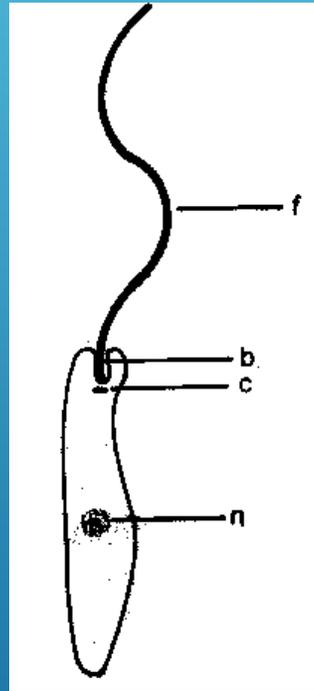
Leishmania
promastigotes (culture form)

(by P.W. Pappas and S.M. Wardrop)

Ciclo de vida



Formas **promastigotas metacíclicas** regurgitadas por mosquitos são depositadas na dermis, onde são fagocitados por macrófagos



- Vetores (Diptera, Phlebotomidae: *Lutzomiya*, *Phlebotomus*), no território brasileiro: *Lutzomiya longipalpis*, *L. wellcomei* e outros

A espécie infectante é importante para o fenótipo da patologia desenvolvida em indivíduos imunocompetentes

Espécies de <i>Leishmania</i>	Lesões causadas no homem
<i>L. (V.) braziliensis</i>	Cutâneas e mucosas
<i>L. (V.) peruviana</i>	Predominantemente cutâneas
<i>L. (V.) guyanensis</i>	“ “
<i>L. (V.) panamensis</i>	“ “
<i>L. (V.) lainsoni</i>	Casos raros, com lesões cutâneas
<i>L. (V.) shawi</i>	“ “ “
<i>L. (V.) naiffi</i>	“ “ “
<i>L. (L.) mexicana</i>	Cutâneas e, eventualmente, cutâneo-difusas
<i>L. (L.) amazonensis</i>	“ “ “ “ “
<i>L. (L.) pifanoi</i>	“ “ “ “ “
<i>L. (L.) venezuelensis</i>	Cutâneas
<i>L. (L.) infantum</i> [= <i>L. (L.) chagasi</i>]	Lesões viscerais (calazar)

A expressão diferencial ou presença/ausência de genes provavelmente causa as diferenças nas patologias observadas

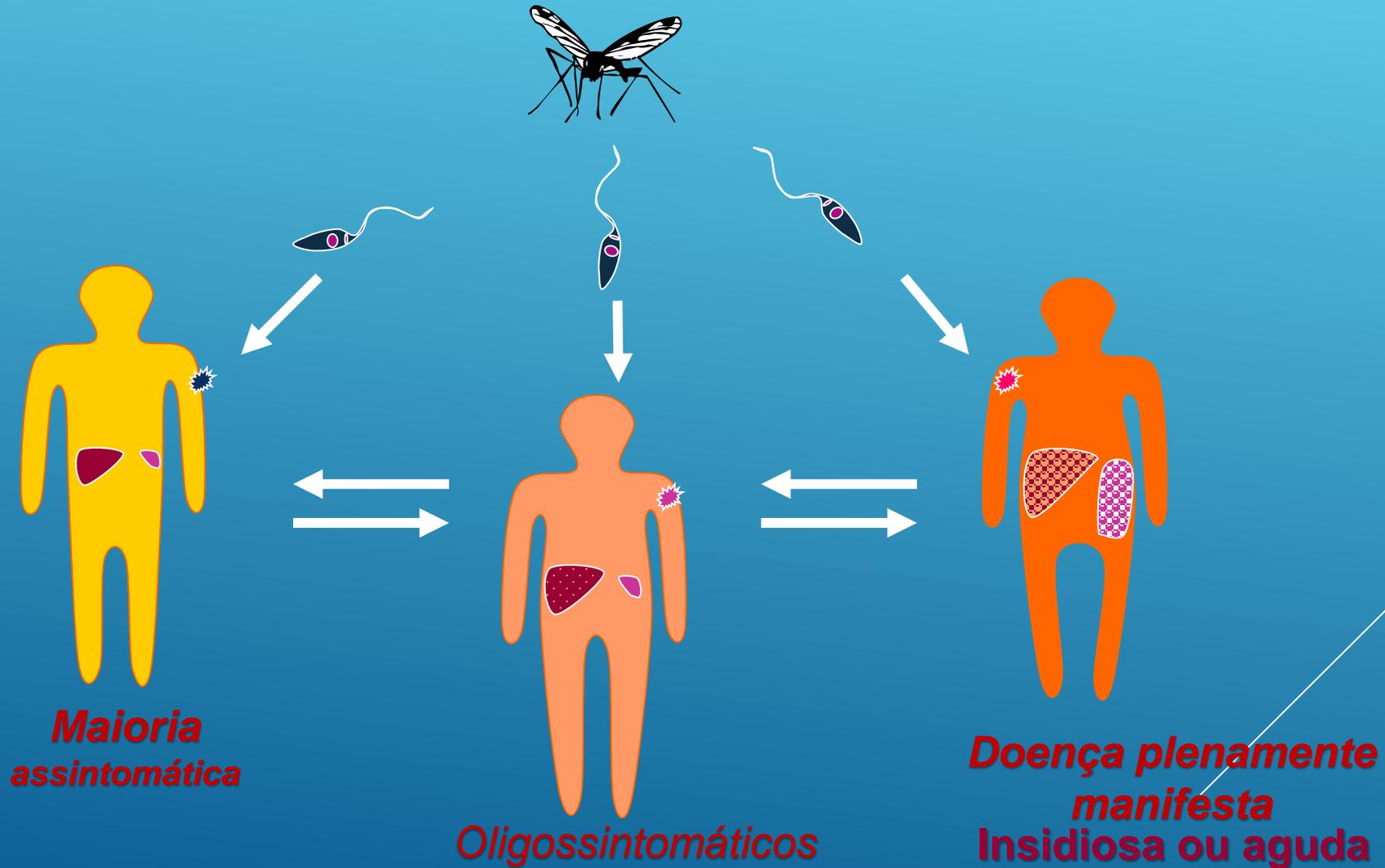
Os diferentes tipos de Leishmaniose na clínica

- **Visceral ou Calazar** (*L. donovani*, *L. infantum*, no Brasil causada por *L. chagasi*):
 - Enfermidade crônica
 - Caracterizada por:
 - febre irregular e de longa duração
 - hepatoesplenomegalia
 - linfadenopatia
 - Anemia com leucopenia
 - Hipergamaglobulinemia
 - Emagrecimento
 - Edema
 - Caquexia e morte se não for tratado, dentro de 2 anos

- **Formas clínicas calazar:** assintomática, oligossintomática, aguda e crônica



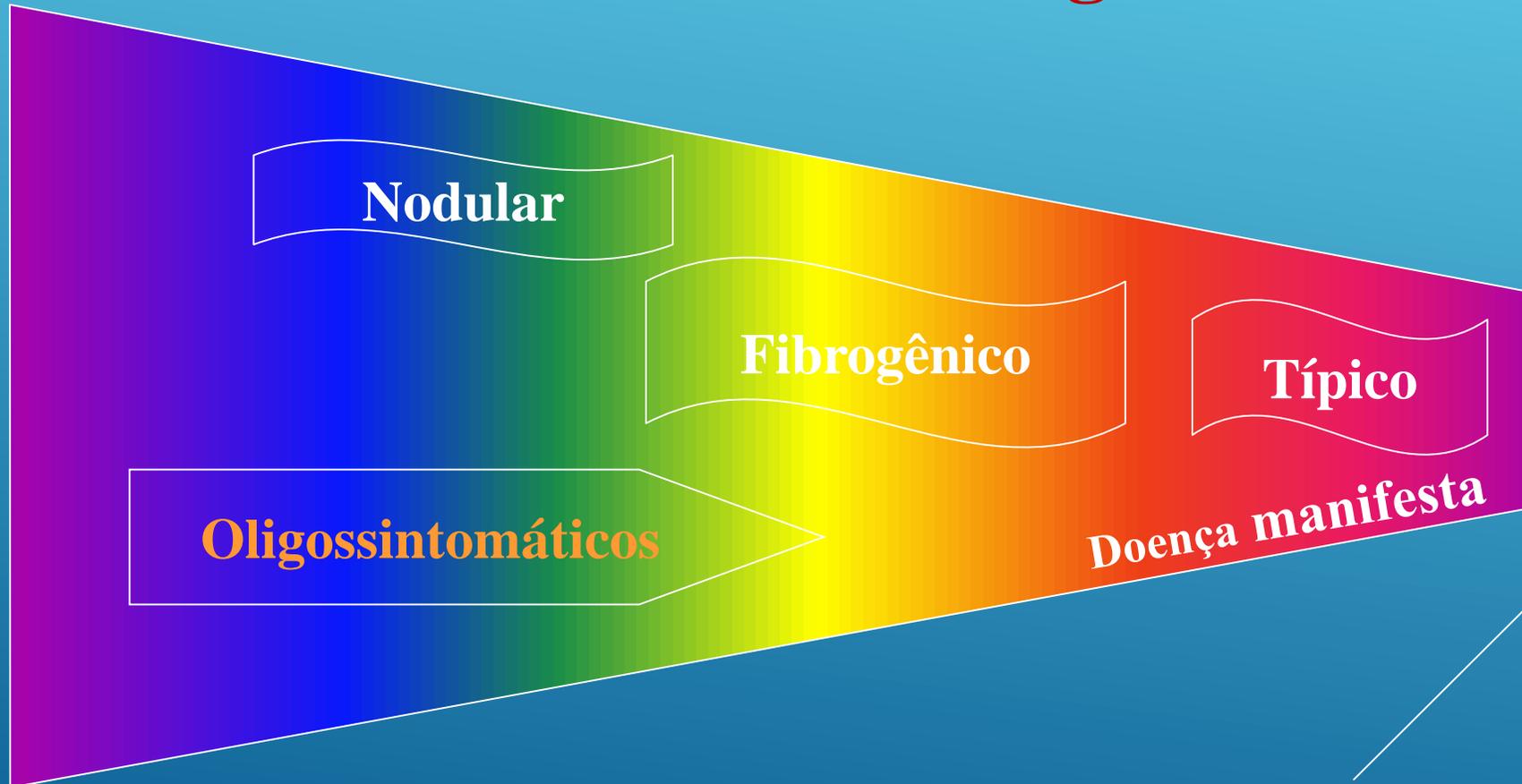
Leishmaniose Visceral no homem



Leishmaniose visceral: doença espectral

Fígado

Infetados assintomáticos

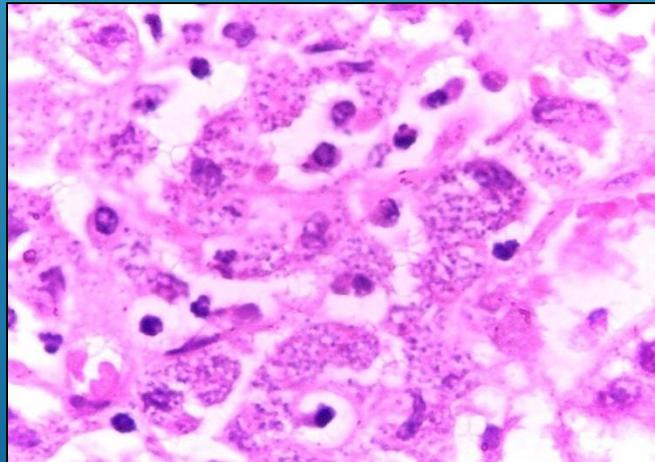


Leishmaniose visceral

Correlação anátomo-clínica

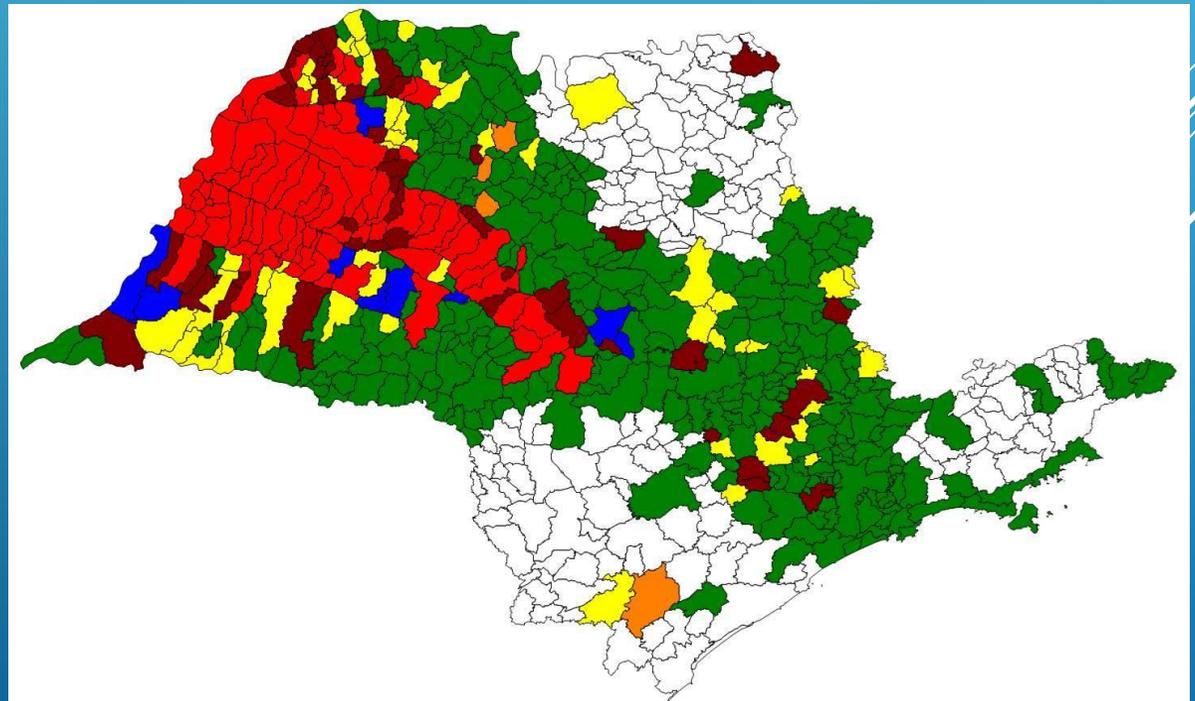
- *Padrão típico*

Doença plenamente manifesta

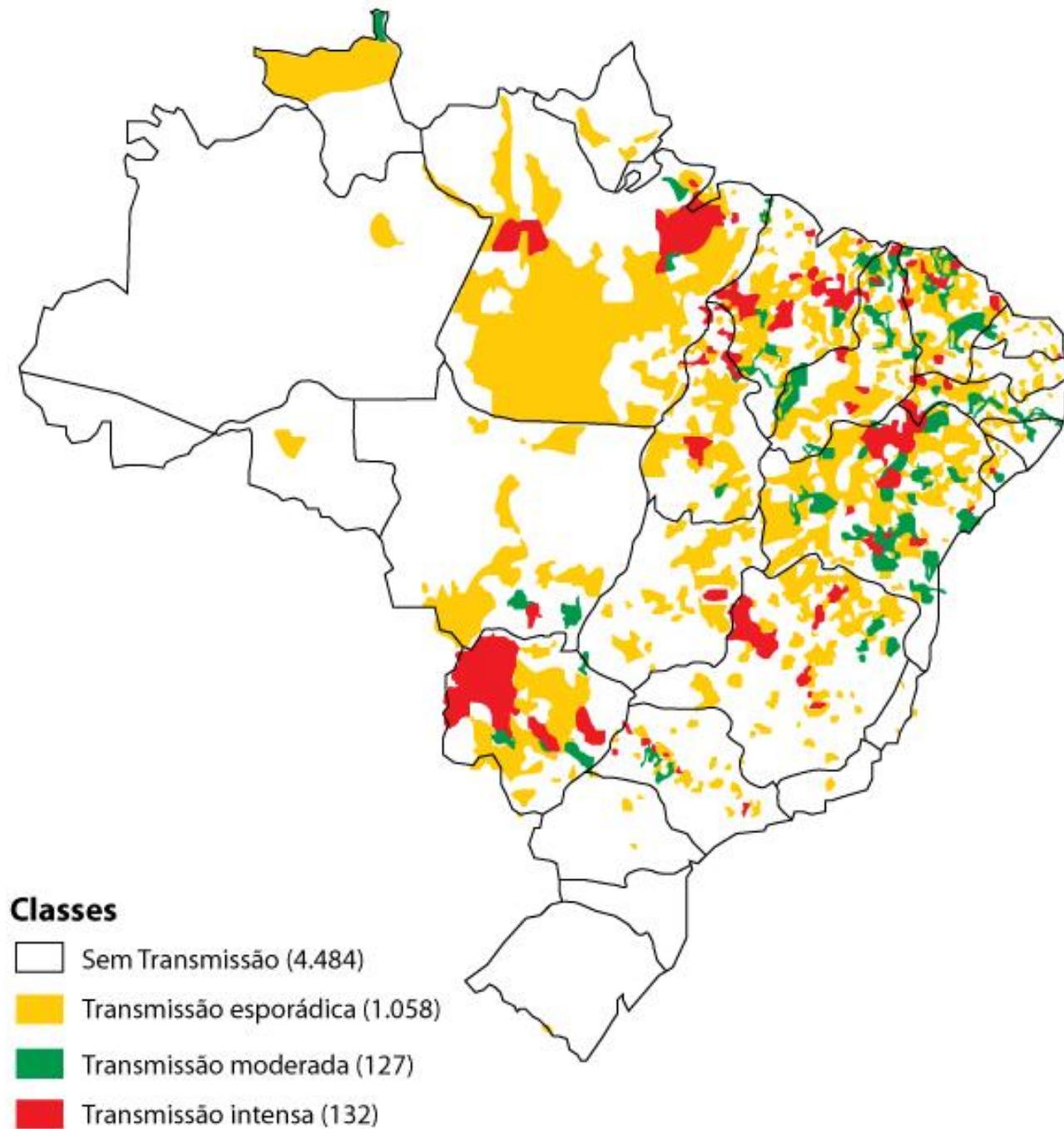


- ▶ A leishmaniose visceral está epidêmica no estado de São Paulo e todas as regiões tem apresentado cães infectados
- ▶ A doença é mais grave e de mais difícil tratamento em pacientes HIV, além de acometer um grande número de crianças
- ▶ O surto atual vem se expandindo progressivamente por todo o Brasil e por São Paulo
- ▶ A prevenção da infecção canina é essencial, com uso de coleiras e também com eliminação dos cães infectados.
- ▶ O cão é totalmente suscetível a infecção e incapaz de controlar a doença ou responder a terapia até o momento.
- ▶ As vacinas existentes e produzidas por vários grupos são de difícil uso veterinário
- ▶ 2 mortes de crianças no Guarujá este ano

LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA E CANINA



É UMA EPIDEMIA
NACIONAL EM
EXPANSÃO.

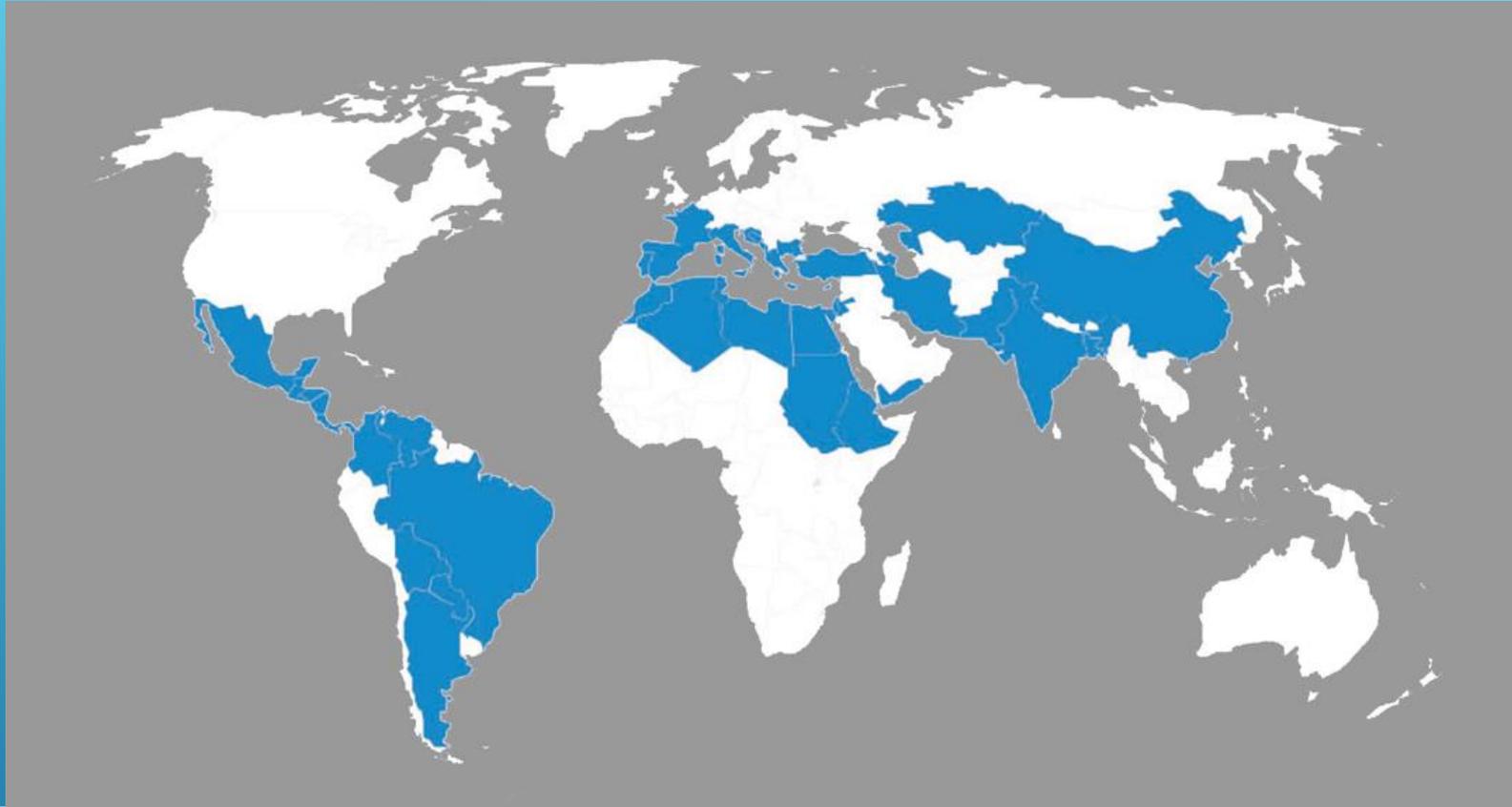


•Tegumentaria:

a) Cutânea:

- Infecção confinada na derme, com epidermis ulcerada
- Velho mundo, *L. tropica*, *L. major* e *L. aethiopica*
- Novo mundo, leishmanias do complexo mexicana e *braziliensis*
- no Brasil: *L. braziliensis*, *L. guyanensis*
L. chagasi, *L. lainsoni*

Leishmaniose cutânea ("oriental sore" "botão do oriente", "Úlcera de Bauru")

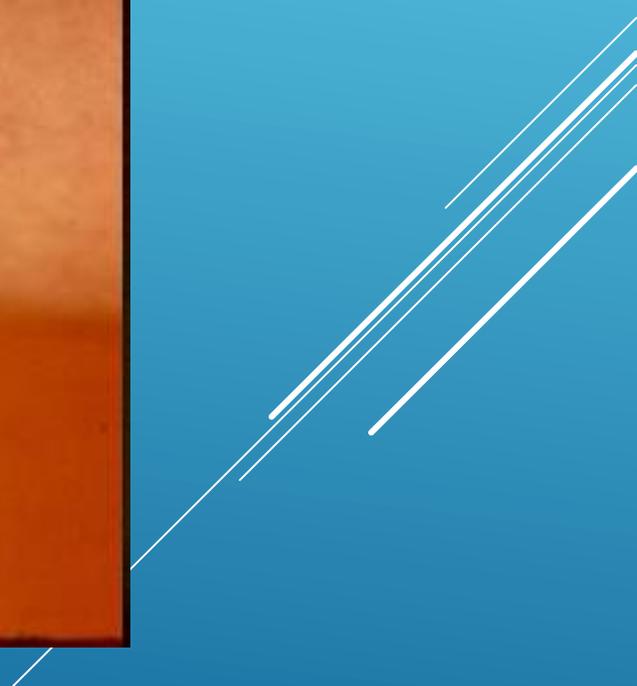


b) Muco-cutânea:

- Infecção na derme (ulceras), invasão de mucosa e destruição da cartilagem
- Somente no Novo Mundo: *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. mexicana* ("espundia"), Agora na Africa(????)







c) Cutânea difusa:

- Infecção confinada na derme, formando nódulos não ulcerados. Disseminação por todo o corpo
- Associado a deficiência imunológica do paciente
- Novo mundo, *L. pifanoi*, *L. amazonensis*
- Velho mundo, *L. aethiopica*



Quais são os motivos para tanta diversidade da patologia da infecção?

Relação agente -hospedeiro

- Na forma cutânea:

- há uma inflamação ativa. Células dendríticas apresentam antígenos em MHC2 e expressam ICAM-1. Ativação de Th1 por $IFN\gamma$ e $TNF\beta$ resulta no recrutamento de células T CD8+ para a região infectada. Cura.

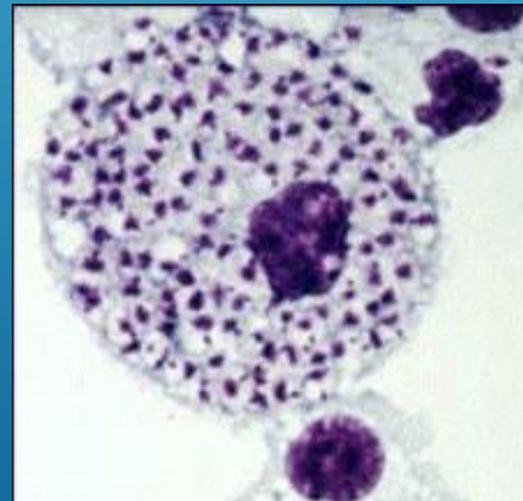
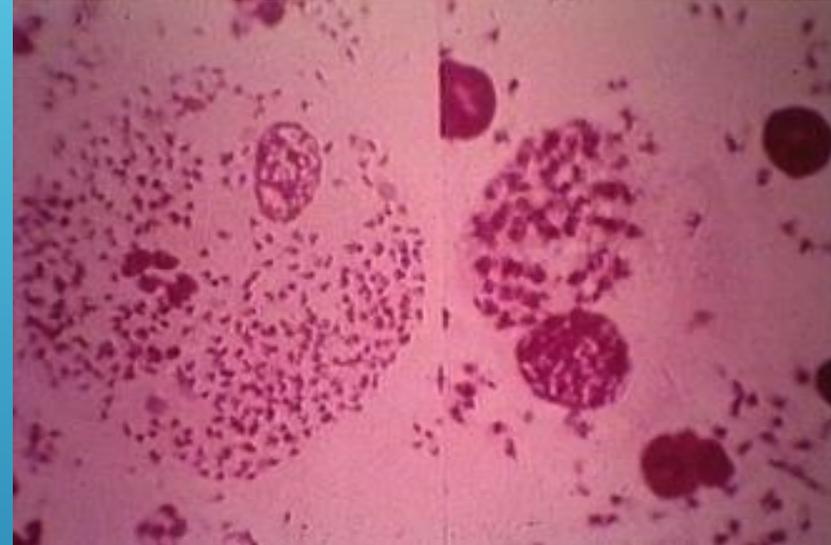
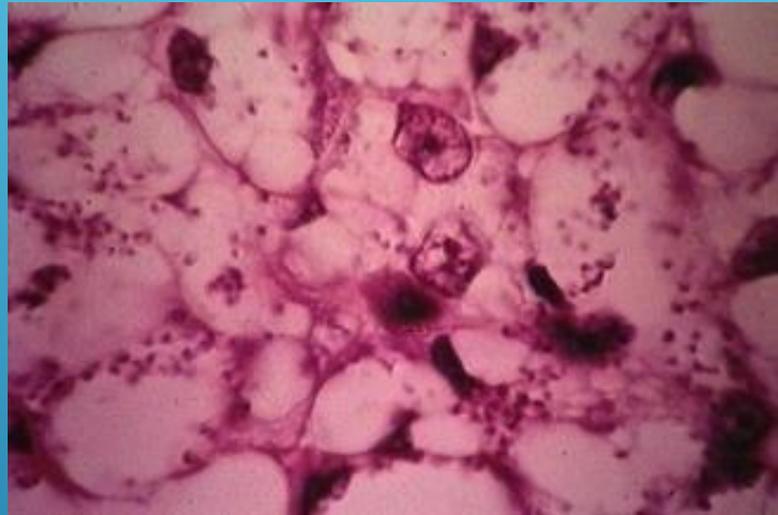
- Na forma mucocutânea:

- pouco envolvimento ou destruição de células Langerhans, mas há apresentação em MHC2 e células com ICAM1, mas TH1 e Th2 estão ativados. IL10 promove o decréscimo da apresentação de antígenos e de produção de $IFN\gamma$. Pode ter hiperprodução de IL1, $TNF\alpha$ e ICAM1, resultado é um estado pró-inflamatório e destruição sucessiva de tecido.

- Na forma visceral:

- não há resposta Th1 e nem aumento de atividade Th2. Fatores parecem ser do próprio macrófago infectado. Possivelmente, lipofosfoglicanos da *Leishmania* estão envolvidos. *Leishmania* sobrevive a maiores temperaturas.

Diagnóstico:
As Leishmanias são vistas nas formas amastigotas



Diagnóstico

Leishmaniose Tegumentaria

- **Clínico**

Caraterísticas da lesão e dados epidemiológicos

- **Laboratorial**

- Exame direto de esfregaços corados (Romanowsky, Giemsa ou Leishman)
- Exame histológico
- Cultura
- Inóculo em animais
- PCR (reação em cadeia da polimerase, permite a identificação da espécie infectante)

- **Importante para exclusão de tuberculose cutânea, hanseníase, infecções por fungos, úlcera tropical, neoplasmas**

Diagnóstico

Leishmaniose Tegumentaria

- **Imunológicos**

- Teste de Montenegro (teste da resposta contra formas promastigostas mortas do parasita, resposta celular)
- Reação de imunofluorescência indireta (RIFI) (resposta humoral)
- Hemaglutinação indireta



Table 1 Treatments for cutaneous, muco-cutaneous and visceral leishmaniasis*

Drug	Regimen	Comments/side effects
Cutaneous		
Antimonials (stibogluconate)	Observation alone	60–70% cure rate
Antimonials (stibogluconate)	IM/IV 20 mg/kg daily × 10 days	
Paromomycin	IL 1 ml/lesion weekly × 8 weeks	Pain/erythema
Miltefosine	Topical bd daily × 2 weeks	Pain/erythema
Fluconazole	PO 2.5 mg/kg daily × 28 days	
Pentamidine	PO 200 mg daily × 6 weeks	Nausea/vomiting
Imiquimod	IM 8 mg/kg daily × 7 days	Adjunctive therapy
Muco-cutaneous		
Antimonials (stibogluconate)	IM/IV 20 mg/kg daily × 20 days	
Liposomal amphotericin	IV 3 mg/kg daily × 20 days	Renal failure/low K ⁺
Immunotherapy (anti-TNF- α agents)		Case reports
Visceral		
Antimonials (stibogluconate)	IM/IV 20 mg/kg daily × 20 days	
Miltefosine	PO 2.5 mg/kg daily × 28 days	
Amphotericin B	IV 1 mg/kg daily × 15 days	Renal failure/low K ⁺
Liposomal amphotericin	IV 3 mg/kg daily × 5 days	Renal failure/low K ⁺
Paromomycin	IM 20 mg/kg daily × 21 days	
Combination therapy?		Awaiting trial results

*Species-specific therapy is beyond the scope of this review. IL denotes intralesional delivery.

Medidas de prevenção

- Identificação de focos de *Leishmania* (animais infectados em proximidade a domicílios: silvestres e domésticos: erradicação)
- **Imunização em massa de cachorros (Leishvaccin)**
- Vacinas para seres humanos?
- Componentes da saliva de Phlebotomíneos como vacina?

Ecologia dos Phlebotomíneos: Desenvolvimento e comportamento

- 40-70 ovos por desova, agrupados em lugares umidos, eclodem depois 6-17 dias
- Larvas se nutrem de matéria orgânica por mais 15-70 dias, depois pupa (7-14 dias)
- Adultos são ativos no crepúsculo ou a noite, durante o dia permanecem em lugares tranquilos: tocas, arvores ocas, currais, moradias
- Não sobrevivem bem em ambientes que não tenham pelo menos um mes T acima de 20°C
- Não tem relação com coleções de água e sim com materia em decomposição.
- Preferem peludos como cães;



Medidas de prevenção

- Uso de repelentes, telas de proteção
- Borrifação frequente de ambientes
- Tratamento de sintomáticos e assintomáticos em regiões com alta incidência de flebotomíneos não ajuda.
- Tratamento/exterminação de animais domésticos infectados
- Coleiras de piretroide ajudam e limpeza de residências e canis também.



Human African Trypanosomiasis: Sleeping Sickness in Sub-Saharan Africa

Matthew Malone

3/9/2012



DEVOTED TO REDUCING **MALARIA DEATHS**
& **SUFFERING IN HUMANITARIAN CRISES**



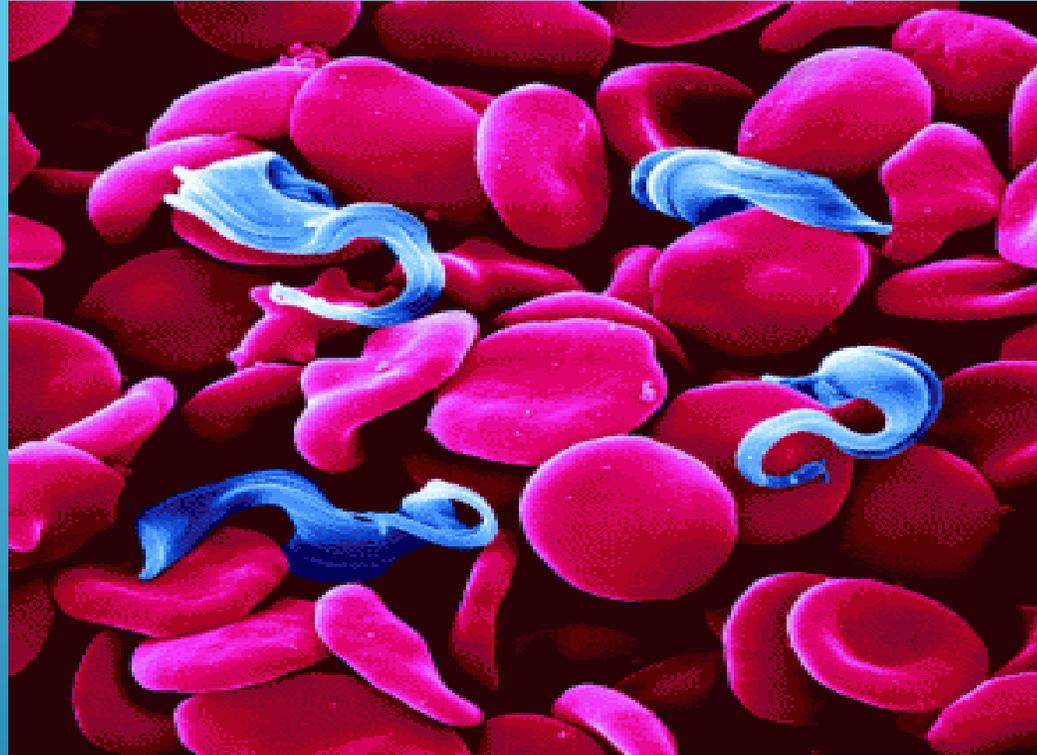
- ▶ Understand the causes, risk factors, and modes of transmission for Human African Trypanosomiasis (HAT)
- ▶ Know the role of armed conflict in the rise of infection rates throughout Africa
- ▶ Use past HAT outbreak patterns and causes to understand the implications for future infection

LEARNING GOALS

- ▶ Multiple HAT outbreaks have occurred over the last century.
- ▶ Armed conflict in Africa has escalated disease rates in recent years.
- ▶ Continued displacement of populations may cause many more outbreaks.
- ▶ Displacement widens the geographic disease spread.

THE PROBLEM

- ▶ Caused by the protozoan *Trypanosoma Brucei*
- ▶ Has three subspecies:
 - ▶ *Trypanosoma brucei gambiense*
 - ▶ *Trypanosoma brucei rhodesiense*
 - ▶ *Trypanosoma brucei brucei* (**animals only**)



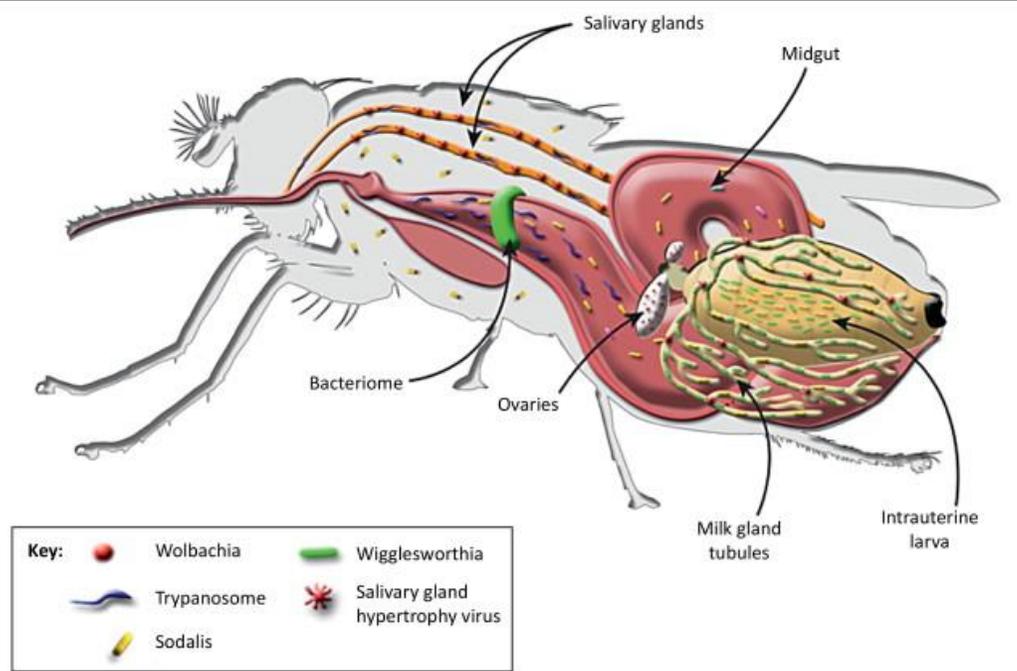
CAUSAL AGENTS

- ▶ The vector for HAT is the **tsetse fly**
- ▶ Biological Vector
- ▶ Inhabits rural areas
- ▶ Bites during daytime hours
- ▶ Both males and females are capable of carrying and transmitting the disease.



VECTOR BIOLOGY

- ▶ Tsetse flies belong to the genus *Glossina*
- ▶ *Glossina* contains 3 subgroups
 - ▶ *Glossina* (includes *G. morsitans* group)
 - ▶ *Nemorhina* (includes *G. palpalis* group)
 - ▶ *Austenina* (includes *G. fusca* group)



TRENDS in Parasitology



Photo credit: Geoffrey M. Attardo

VECTOR BIOLOGY CONT'D

- ▶ Vectors of *T.b. gambiense*
 - ▶ *G. palpalis* & *G. tachinoides* groups

- ▶ Vectors of *T.b. rhodesiense*
 - ▶ *G. morsitans*, *G. swynnertoni*, & *G. pallidipes* groups

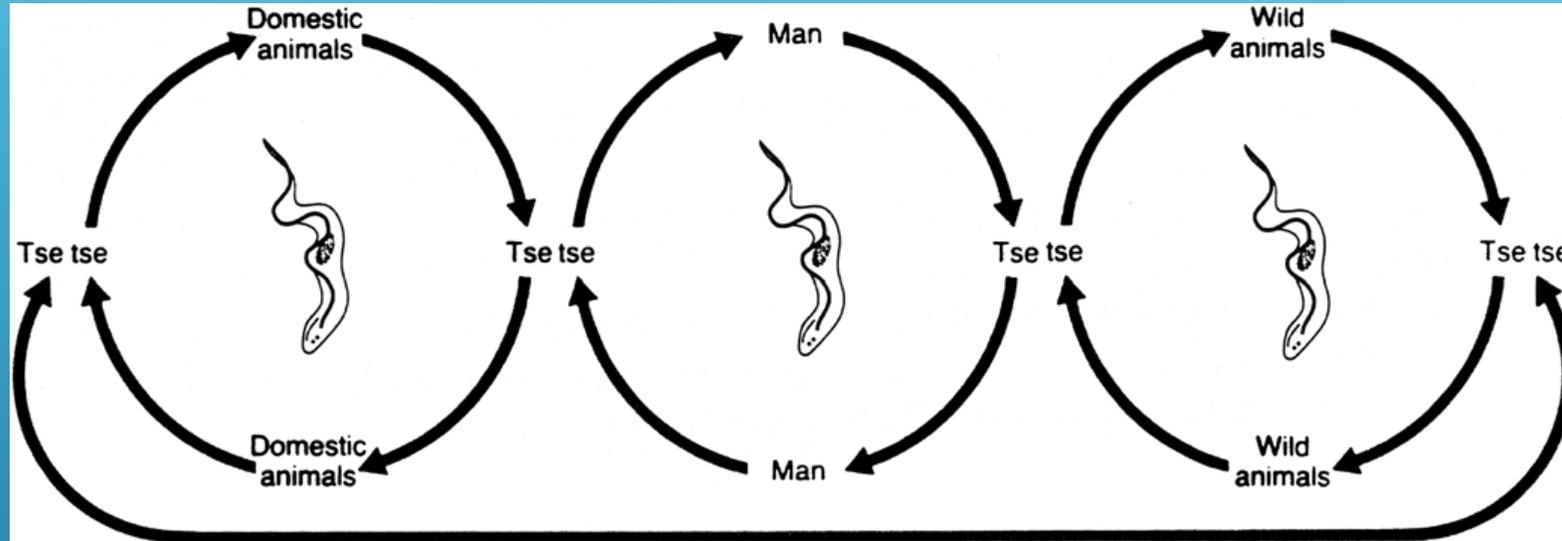
karyotype. Their identification used to be based on Pollock's scheme (1982), after dissection and microscopical examination. Recently, software has been developed for the specific and subspecific identification of glossinids and the determination of their epidemiological importance (Brunhes, 1994).

The vectorial capacity of a species of *Glossina* is determined by its ability to become infected while feeding on a vertebrate host, and subsequently to support the development of the infection and to transmit the trypanosome to another vertebrate host (Challier, 1982). According to these criteria, only the *G. palpalis* and *G. morsitans* groups contain species and subspecies that are vectors of *T. b. gambiense* (Table 1). The *G. palpalis* group contains two excellent vector species of *T. b. gambiense* and of animal trypanosomiasis in West and Central Africa: *G. palpalis palpalis* in forest areas and *G. p. gambiensis* in savannah areas. In West Africa, biometric studies of the male and female genitalia of *G. p. palpalis* and *G. p. gambiensis*, carried out on samples captured along four north-south lines, has delineated the geographical boundary

VECTOR BIOLOGY CONT'D



RESERVOIRS



doi:10.1371/journal.pmed.0050055.g002

Figure 2. HAT Transmission Cycle

In *T. b. gambiense*, the cycle is mostly human-to-human (central circle); occasionally transmission may occur from animal to human. In *T. b. rhodesiense*, the animal reservoir plays an important role in the cycle, thus sustaining parasite transmission and human infections.

TRANSMISSION CYCLE

- ▶ Civil Disturbance/War
- ▶ Cattle Movements
- ▶ Population Movements/Migrations (Refugees)
- ▶ Reduced Health Program Financing
- ▶ Rural Living Environment



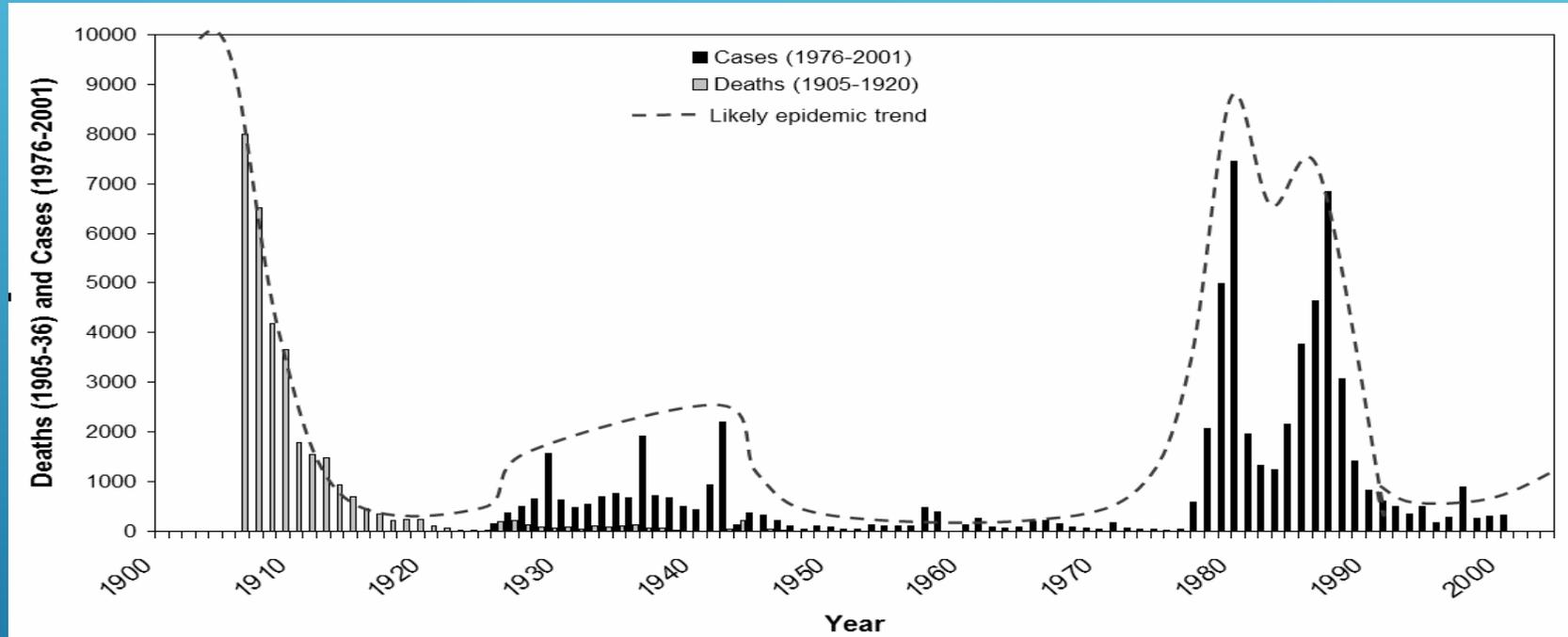
RISK FACTORS

- ▶ Began in the late 1980s and persisted through 2005
- ▶ Refugees migrated from Uganda to Zaire and Sudan → acquired infection
- ▶ Refugees migrated back to Uganda accompanied by infected Sudanese refugees → spread infection



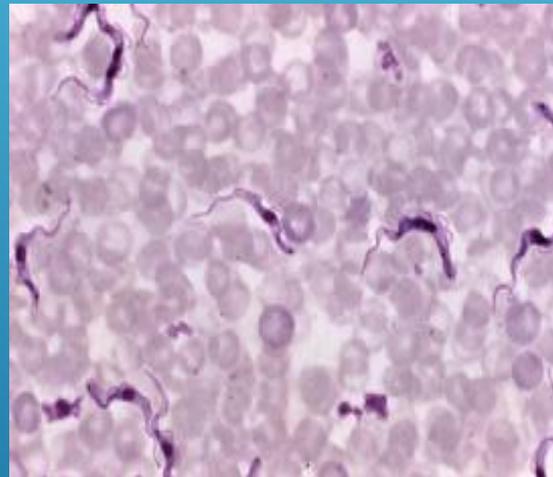
CASE STUDY: UGANDA HAT OUTBREAK

?%30#(@ !"#\$\$%&' ()%+&#))(%&)5324A#-)2#0&,(' - &. - B@DEAFDD@



CASE STUDY CONT'D

- ▶ In 1986, it was estimated that approx. 70 million people lived in areas conducive to disease transmission
- ▶ HAT affects 36 countries in sub-Saharan Africa
- ▶ According to the World Health Organization, HAT causes ~40,000 deaths in Africa annually



EPIDEMIOLOGY

- ▶ The total amount of reported HAT cases has decreased substantially over time.
- ▶ 1998: ~**40,000** reported cases; >**250,000** actual cases
- ▶ 2004: ~**18,000** reported cases; between **50,000** and **70,000** actual cases
- ▶ 2010: ~**7,000** reported cases; ~**30,000** actual cases
- ▶ Cases involving *T.b. rhodesiense* are much rarer than those involving *T.b. gambiense*.

EPIDEMIOLOGY CONT'D

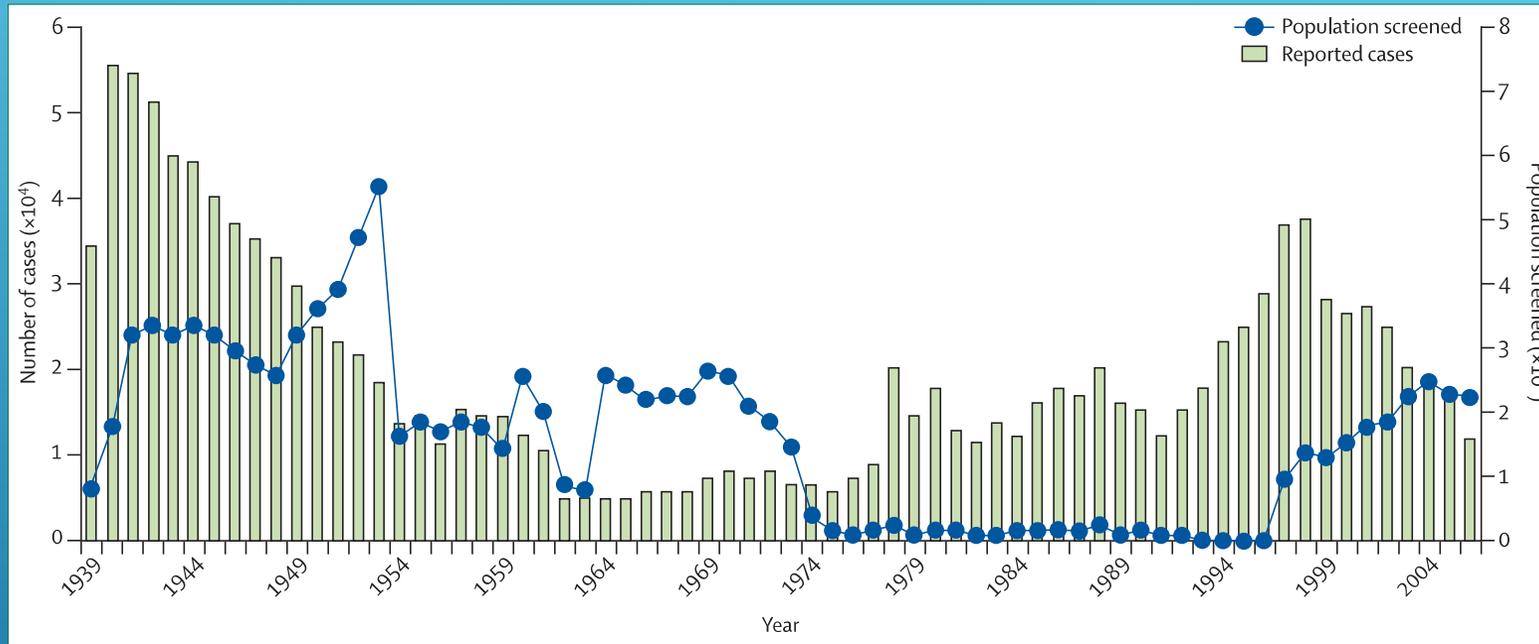


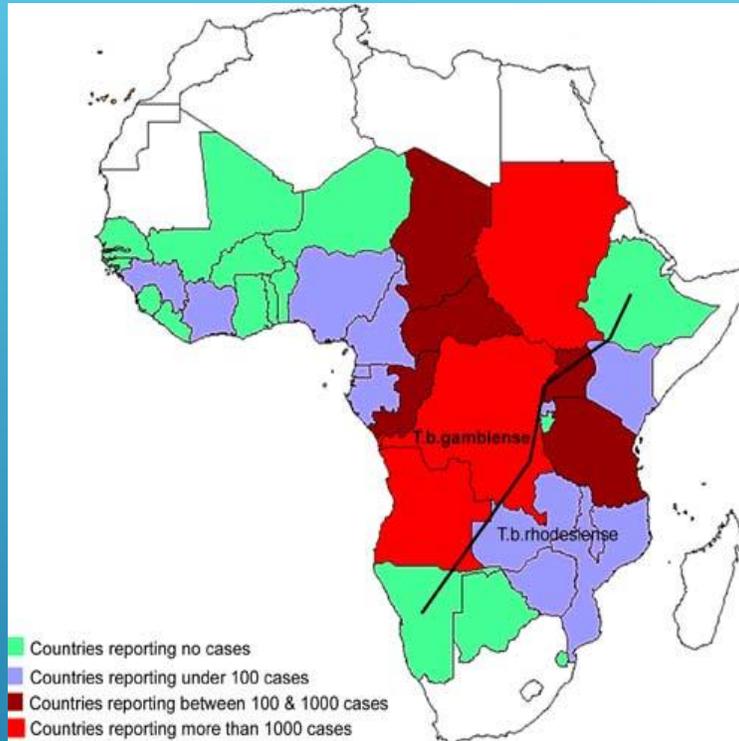
Figure 2: *Trypanosoma brucei gambiense*: comparison between population placed under active surveillance and new cases

EPIDEMIOLOGY CONT'D

- ▶ 1998- World Health Organization states that there are over 200 active foci of HAT between latitude 15 degrees north and 15 degrees south (“tsetse belt”).
- ▶ *T.b. gambiense* is mostly found in **western** and **central** Africa.
 - ▶ Over 95% of the cases of human infection found in the Democratic Republic of Congo, Angola, Sudan, Central African Republic, Chad, and northern Uganda.
- ▶ *T.b. rhodesiense* is found mostly in **eastern** and **southern** Africa.
 - ▶ Over 95% of the cases of human infection occur in Tanzania, Uganda, Malawi, and Zambia.

GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION

GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION CONT'D



doi:10.1371/journal.pmed.0050055.g003

Figure 3. Map of Africa Showing the Epidemiological Status of Countries Considered Endemic for the Disease

- ▶ Captura de adultos por armadilhas reduz a população
- ▶ O volume capturado em uma noite pode chegar a um kg de moscas
- ▶ O uso de múltiplas armadilhas no campo diminui a população de moscas e aumenta a produtividade do gado.
- ▶ Outros métodos associados podem levar a uma redução da transmissão.

ARMADILHAS DE CAPTURA

