

www.who.int/topics/tropical_diseases

Doenças tropicais negligenciadas

“Neglected tropical diseases (NTD)”

- Doenças **transmissíveis** que prevalecem em climas **tropicais** e **subtropicais**.
- **149 países**: afetam mais de mil milhões de pessoas.
- **Custo económico** para países em desenvolvimento (Miles de milhões de dólares anuais).

Doenças tropicais negligenciadas

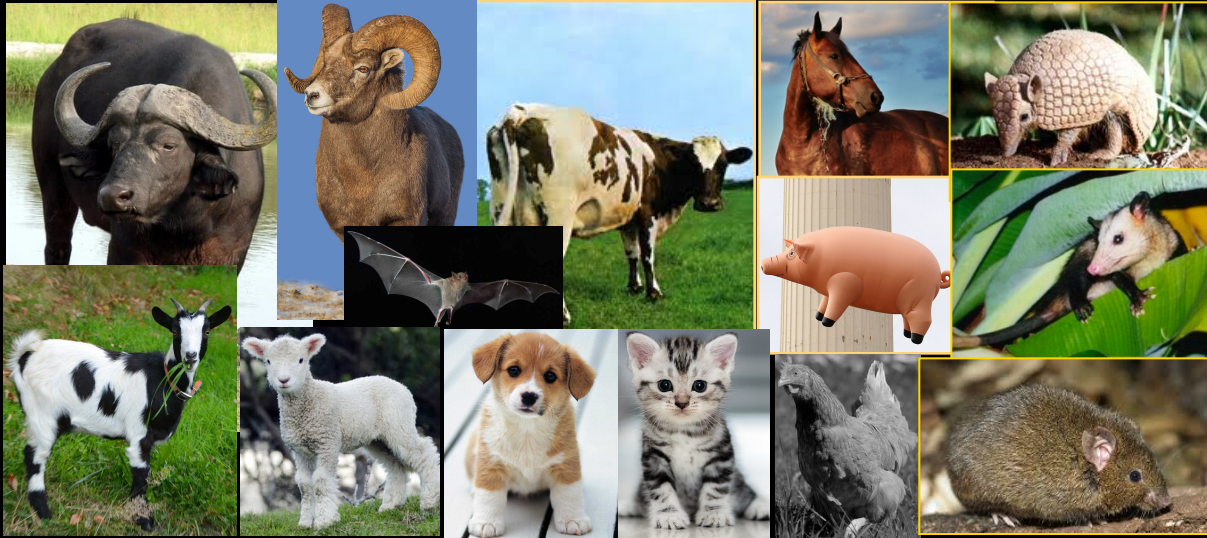
- Afetam principalmente populações que vivem **na pobreza**, sem **saneamento adequado** e em estreito contato com **vetores infecciosos**, **animais domésticos** e gado.



Doenças negligenciadas

- A úlcera de Buruli
- Tripanossomíase americana ou doença de Chagas
- Dengue e Chikungunya
- Dracunculose (doença do verme da Guiné)
- Equinococose
- Trematode de origem alimentar
- Tripanossomíase africana ou doença do sono
- Leishmaniose
- Lepra (doença de Hansen)
- filariose linfática
- Oncocercose (cegueira dos rios)
- Raiva
- Esquistossomose
- Helmintoses transmitidas pelo solo
- Teníase / cisticercose
- Boubá (Treponematoses endêmica)
- Tracoma

Introdução — Tripanossomíase e leishmaniose



Leishmaniose



Tripanossomíase
americana



Tripanossomíase
africana



Introdução — *Leishmania* e *Trypanosoma*

Classificação taxonômica

Ordem Kinetoplastida

Família *Trypanosomatidae*

Gênero *Blastocrithidia*

Crithidia

Endotrypanum

Herpetomonas

➔ *Leishmania*

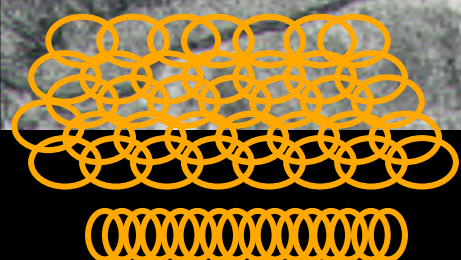
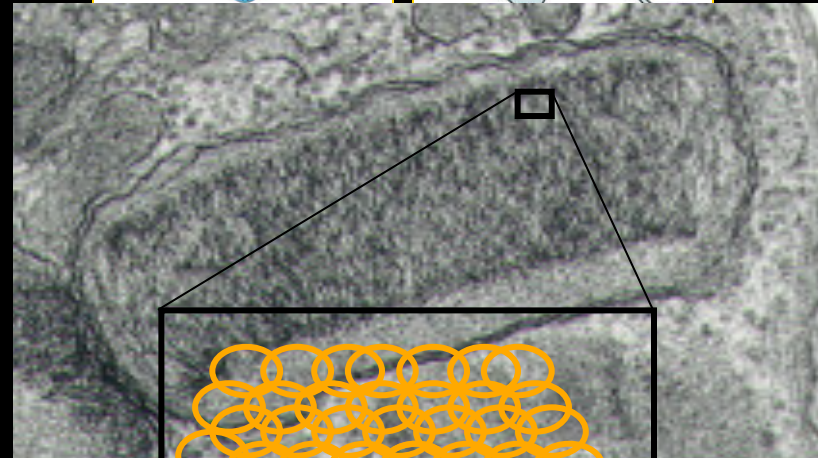
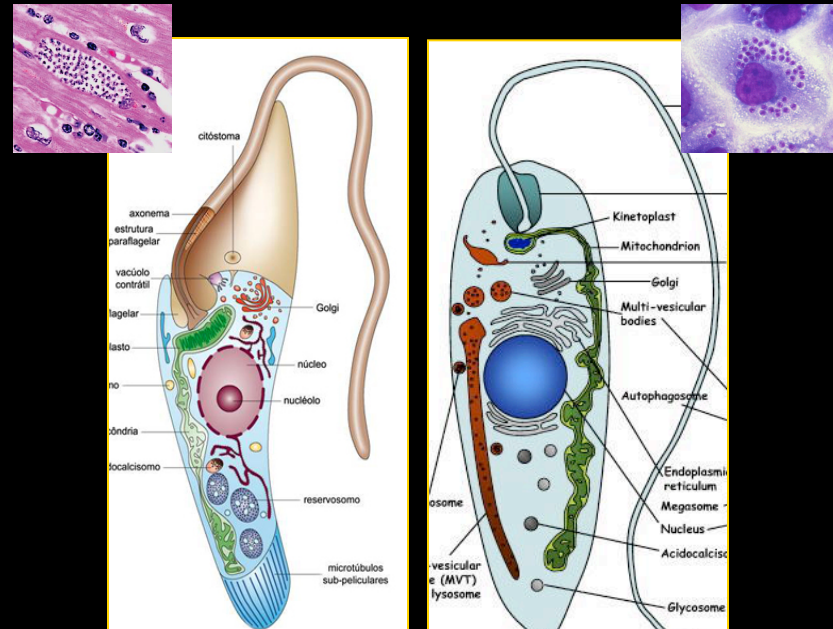
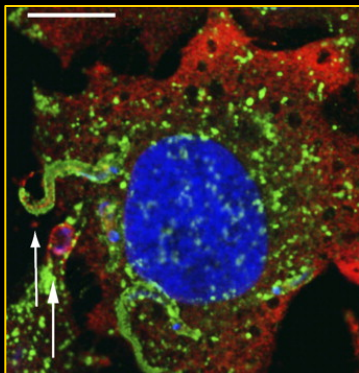
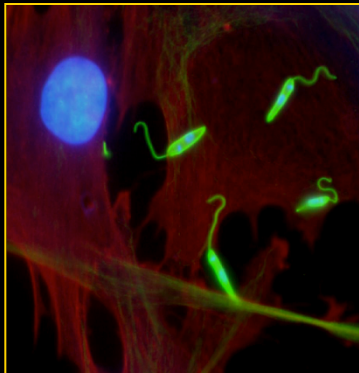
Leptomonas

Phytomonas

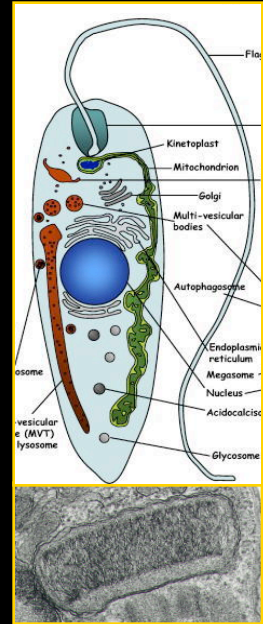
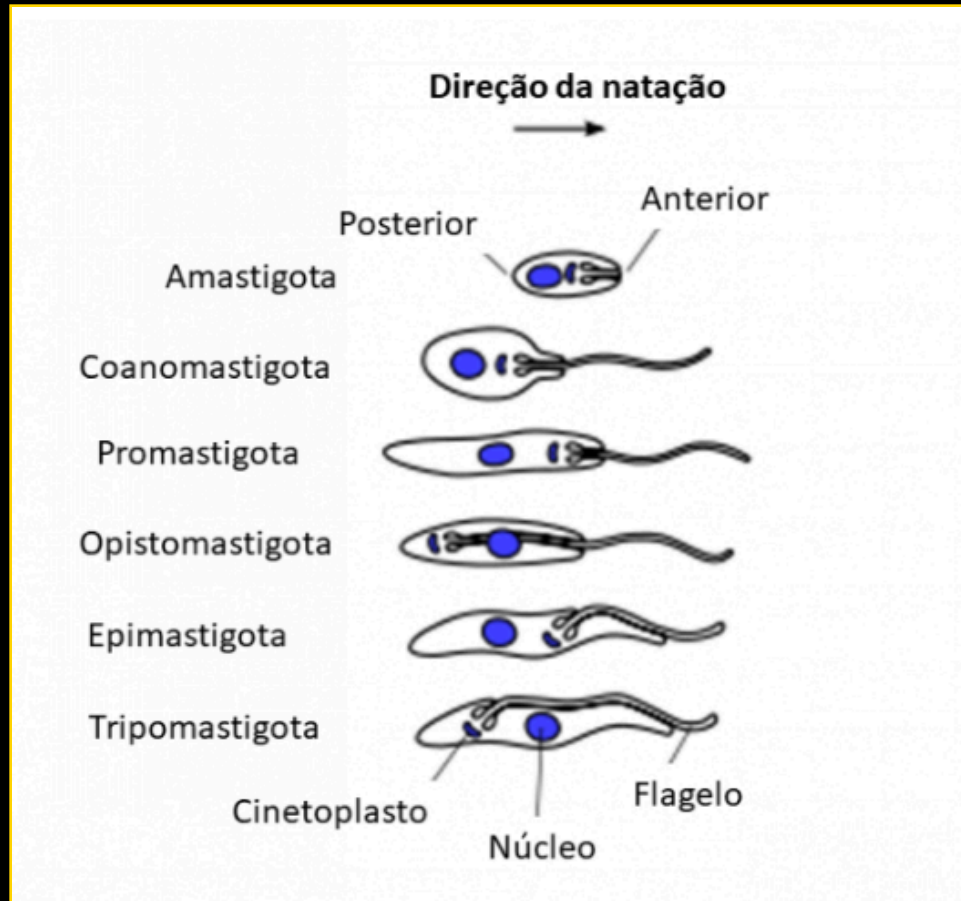
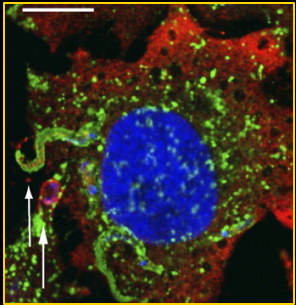
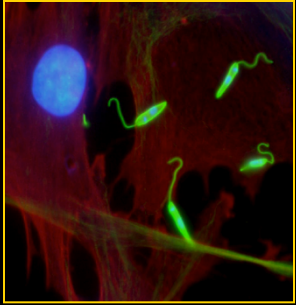
Sergeia

➔ *Trypanosoma*

Wallaceina



Introdução — *Leishmania* e *Trypanosoma*



Leishmania spp.

Leishmaniose



Mauro Cortez

mcortez@usp.br

BMP0103/5794 – Biologia celular e molecular de parasitas

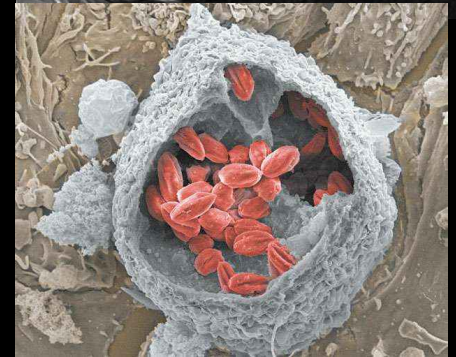
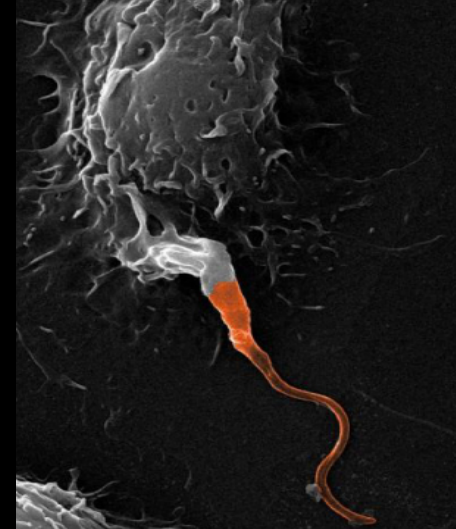
Introdução — *Leishmania*

- Membros do género *Leishmania* infectam principalmente mamíferos, causando doença em cães, roedores e no homem.
- **Zoonose** onde roedores, cães e demais animais (gambá) podem atuar como reservatórios.

Reservatório

- Ser humano ou animal, artrópode, planta solo o matéria inanimada (ou combinação destes) no qual um agente infeccioso normalmente vive e multiplica-se em condições de dependência primordial, para a sobrevivência, e na qual se reproduz de modo a poder transmitir a um hospedeiro suscetível.

E. Carvalho e D. Zamboni



F. Real e R. Mortara

Introdução — Leishmaniose

- A **leishmaniose** são um grupo de doenças causadas por mais de 20 espécies de *Leishmania* (parasitos protozoários)
- A maioria das pessoas infectadas pelo parasito **não desenvolvem** nenhum sintoma na sua vida.
- Termo leishmaniose refere-se ao fato de **adoecer devido à infecção por *Leishmania*** e não ao simples fato de estar infectado pelo parasita.



Introdução – Leishmaniose

- Doença de **distribuição mundial**.
- **Cães**: forma cutânea e visceral.
- Cães mais **jovens e idosos** são mais susceptíveis.



Promastigota penetrando
um macrófago

Introdução — Historia

- **Moreira** (1895) identificou pela primeira vez a existência do **botão endêmico** dos países tropicais, chamando de “Botão da Bahia” o “Botão de Biskra”
- A confirmação de formas de leishmânias em **úlceras cutâneas e naso-bucofaríngeas** data do ano 1909, quando **Lindenberg** encontrou o parasito em indivíduos que trabalhavam em áreas de **desmatamentos** na construção de rodovias no interior de São Paulo.



Introdução — Historia

- **Alfonso Splendore** (1911) diagnosticou a **forma mucosa** da doença.
- **Gaspar Vianna** deu ao parasito o nome de *Leishmania (Vianna) brazilienses*.
- No ano de 1922, **Aragão**, pela primeira vez, demonstrou o papel do **flebotomíneo** na transmissão da leishmaniose tegumentar.
- **Forattini** (1958) encontrou **roedores silvestres parasitados** em áreas florestais do Estado de São Paulo

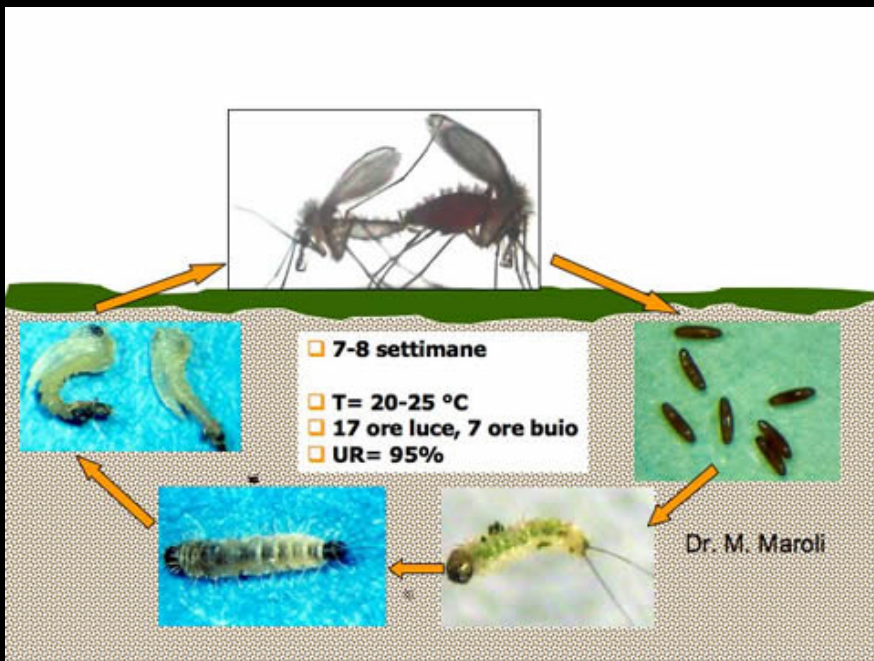


Introdução – Leishmaniose

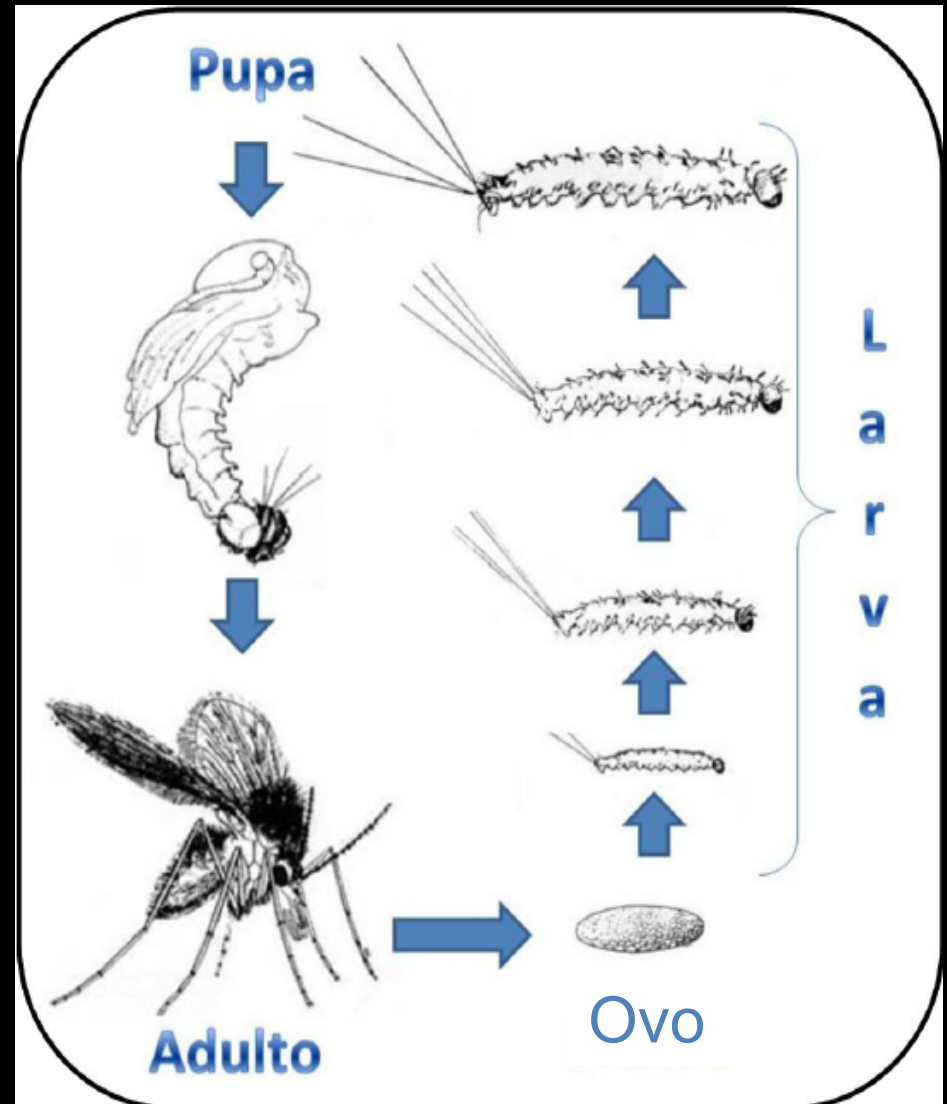
- *Leishmania* é transmitida aos animais mamíferos pela picada de **flebótomo** fêmea infectada - pequeno- só **2-3 mm** de comprimento - **inseto vetor (família psychodidae)**.



Introdução – Ciclo biológico do flebótomo



- 7-8 semanas (ciclo biológico)
- Temperatura (20-25°)
- 17 hrs luz ; 7 hrs escuras
- Humidade relativa = 95%



Introdução – Características do flebótomo

- \pm 2 e 3 mm de longitude.
- Corpo com cerdas cumpridas e finas.
- Cabeça de implantação algo inferior ao tórax.
- Aparelho bucal do tipo **cortador-chupador**, com peças bucais curtas, fortes e mais largas que a cabeça.
- **Mandíbulas bem desenvolvidas.**
- Palpos divididos em segmentos.
- Antenas quase cilíndricas.



Introdução – Características do flebótomo

- Patas muito cumpridas, apresentando o corpo algo separado da superfície de pouso.
- Duas asas lanceoladas de quase igual longitude que o corpo; em repouso, formam uma “V”.
- Pulo e voo **característico**.

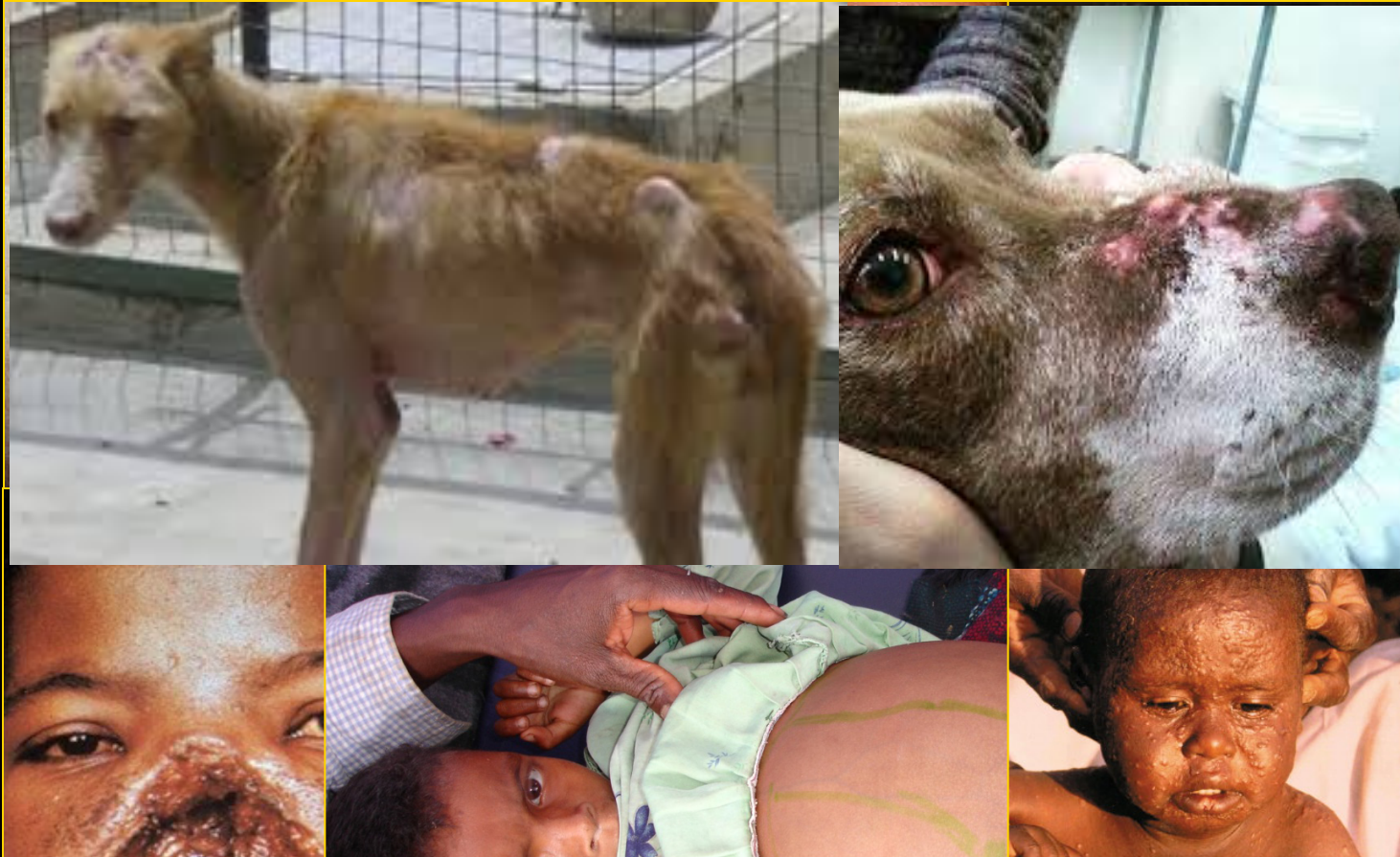


Introdução – Características do flebótomo

- Faixa de voo: 200-300 m.
- Vida media: **20-30 dias**.
- Insetos termófagos (**produzem pequenos charcos de sangue para aspirar diretamente**).
- **Cortam terminações nervosas** originando a sensação de dor ou de “mordedura”.
- Picadura: “azeite fervente respingando”.



Leishmaniose



Leishmania spp.

Introdução – Leishmaniose humana

- Em humanos:



Visceral (calazar)



Cutânea



Cutâneo-mucosa



Cutânea difusa

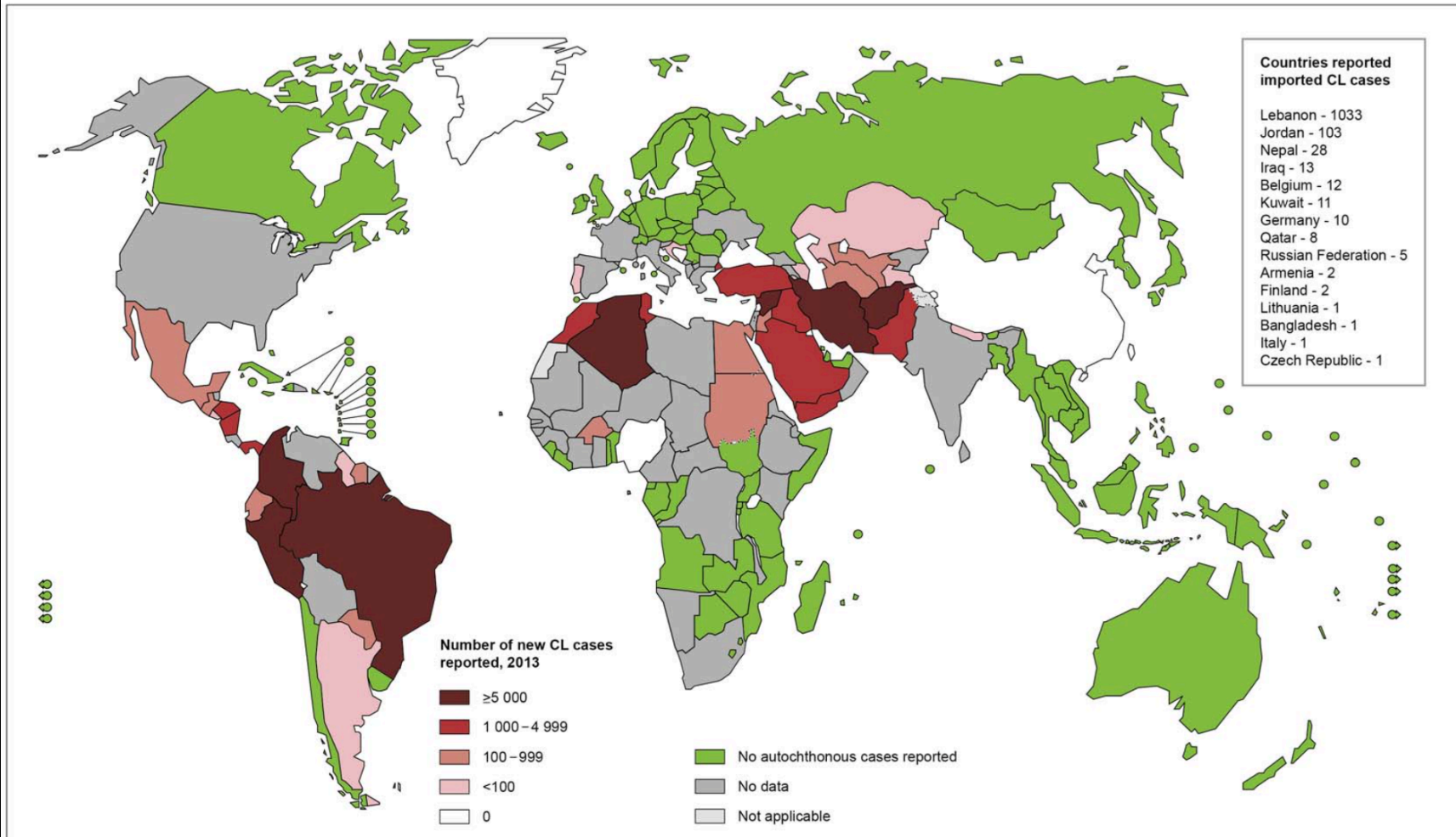
Introdução – Leishmaniose humana

- Estima-se que de 1.5 a 2 milhões de pessoas estejam infectadas com *Leishmania*.



Introdução – Leishmaniose humana

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

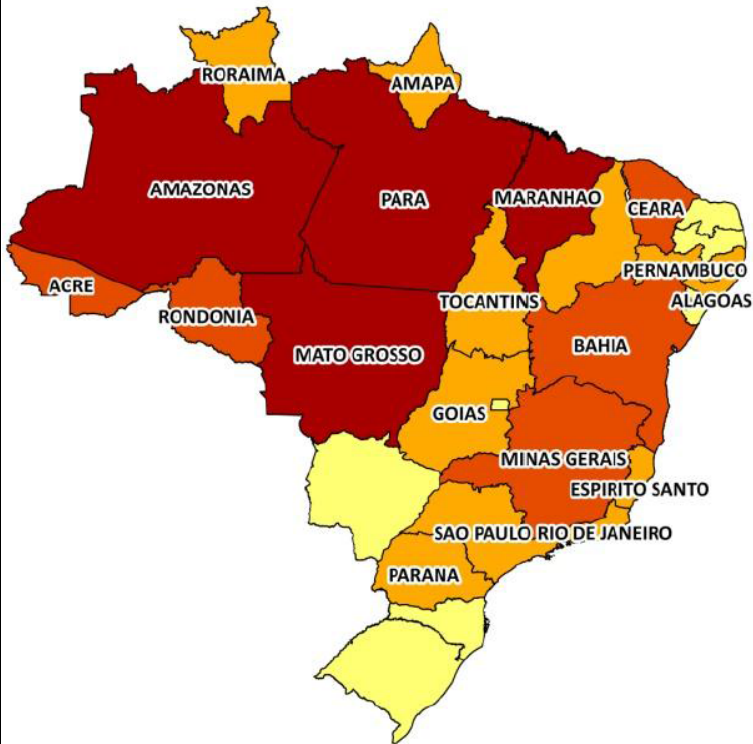
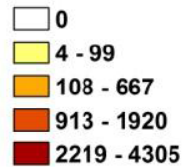
Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



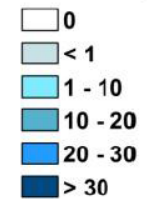
Introdução – Leishmaniose humana

Cutaneous leishmaniasis

Cutaneous Leishmaniasis
Number of cases (2007)

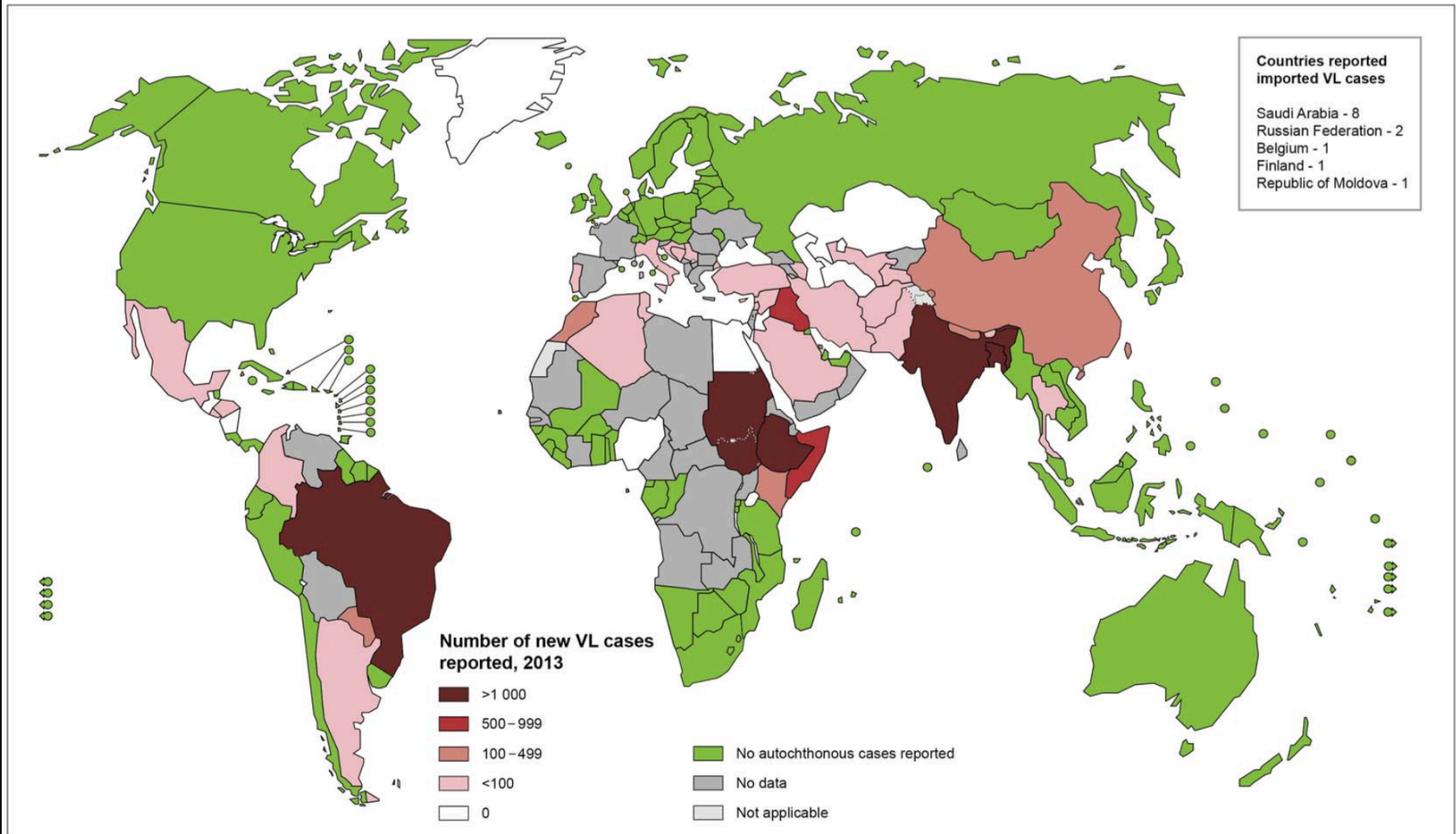


Cutaneous Leishmaniasis
Incidence/10.000 (2007)



Introdução – Leishmaniose humana

Status of endemicity of visceral leishmaniasis, worldwide, 2013



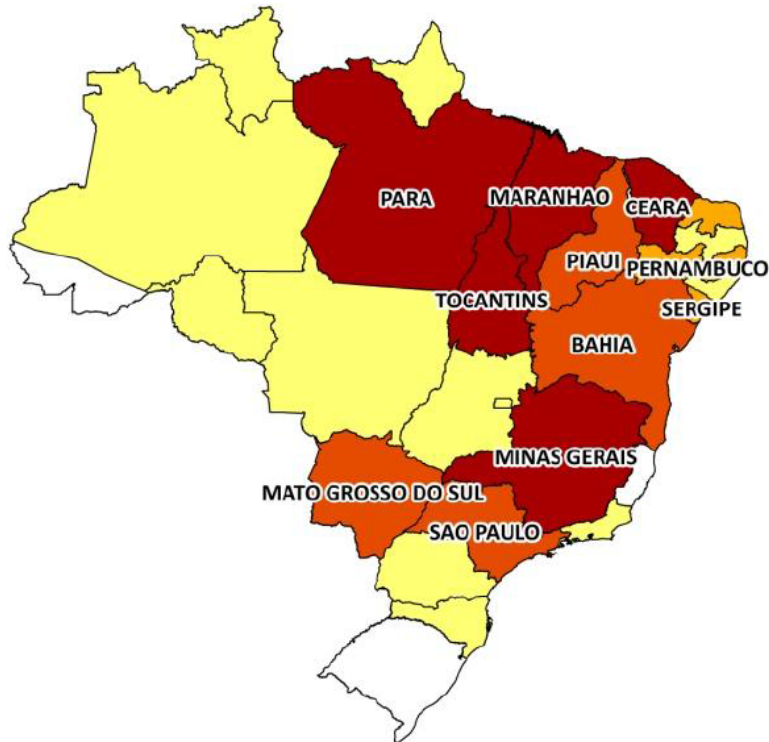
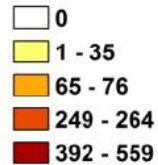
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers 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

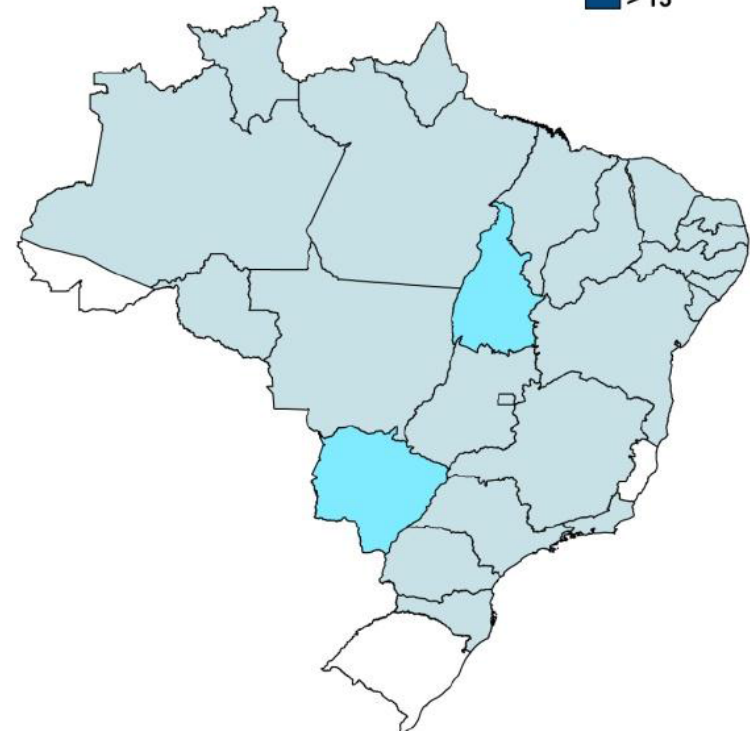
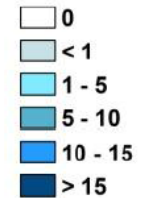
Introdução – Leishmaniose humana

Visceral leishmaniasis

Visceral Leishmaniasis
Number of cases (2007)



Visceral Leishmaniasis
Incidence/10.000 (2007)

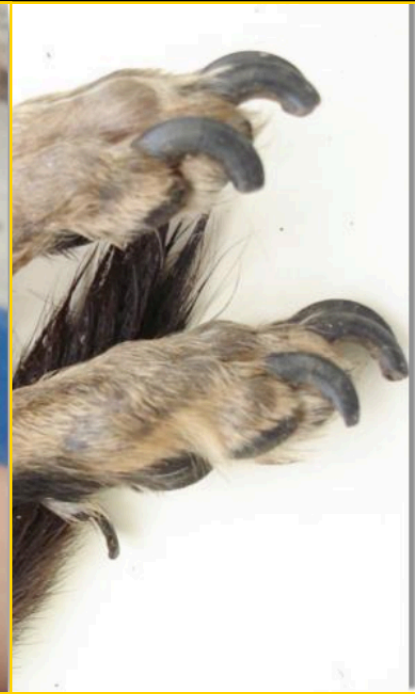


Introdução – Leishmaniose em animais

- Em cães:



Visceral (calazar)



Cutânea

Epidemiologia – Em cães

BEPA 2013;10(111):3-14

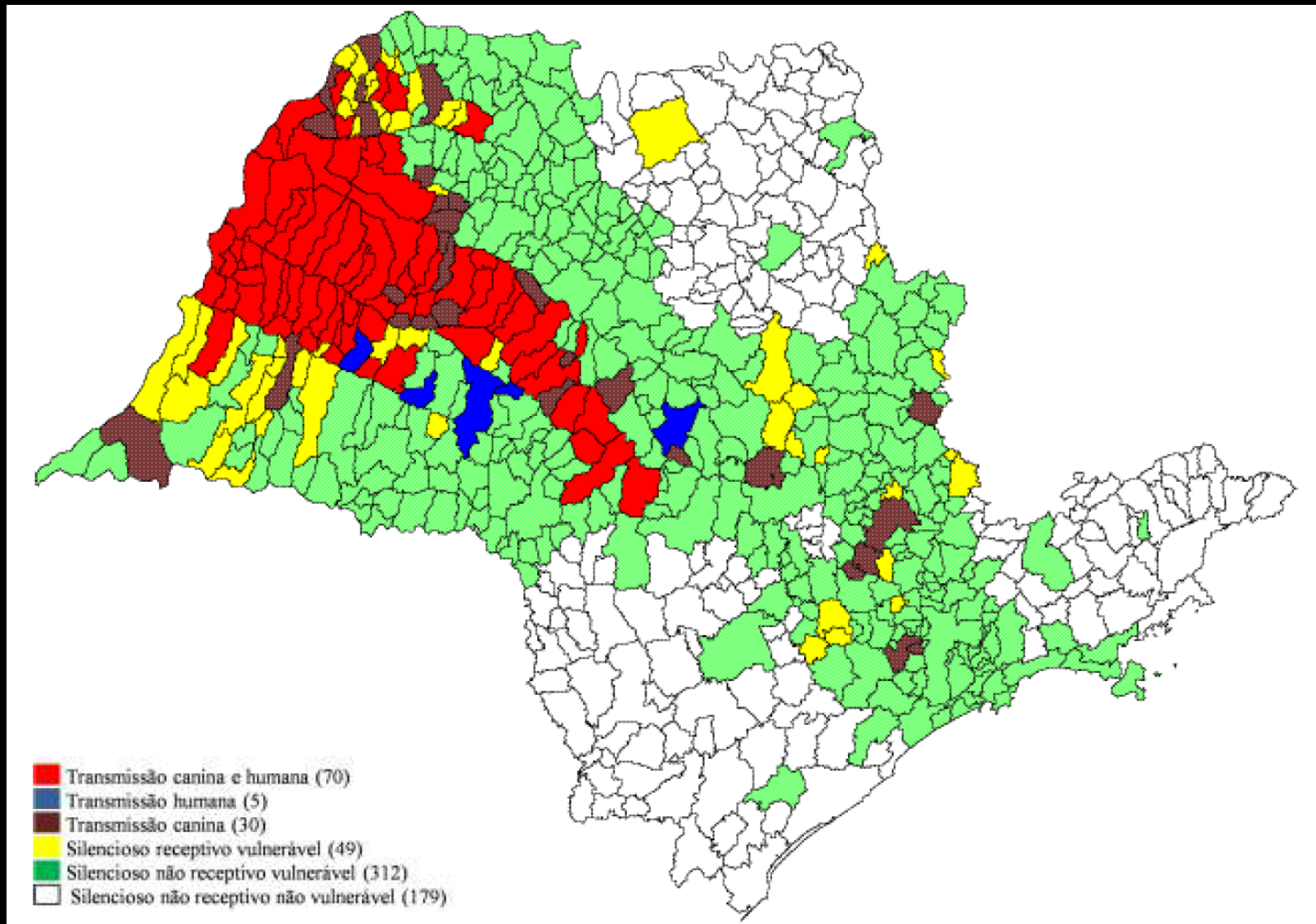
Artigo de atualização

Classificação epidemiológica dos municípios segundo o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo, para 2013 *Epidemiological classification of cities according to the Program of Surveillance and Control of American Visceral Leishmaniasis in the State of São Paulo, updated in 2013*

Osias Rangel^{I,II}; Roberto Mistsuyoshi Hiramoto^{I,III}; Lúcia de Fátima Henriques^{II}; Helena Hilomi Taniguchi^{III}; Ricardo Mario de Carvalho Ciaravolo^{I,II}; José Eduardo Tolezano^{I,III}; Ana Cecília Costa França^{IV}; Juliana Yamashiro^{IV}; Silvia Silva de Oliveira^{IV}

^IComitê de Leishmaniose Visceral Americana da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; ^{II}Superintendência de Controle de Endemias; ^{III}Instituto Adolfo Lutz; ^{IV}Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, São Paulo, SP – Brasil

Epidemiologia – Em cães



Epidemiologia – Em outros animais

- Em animais silvestres:



Epidemiologia – Em animais

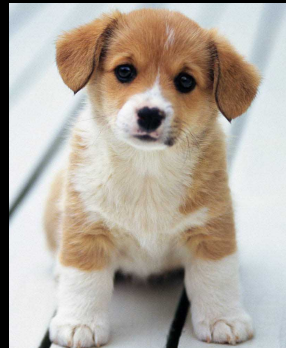
- Hospedeiro invertebrado:
 - Lutzomyia* (subgênero) *Lutzomyia longipalpis* (quadro visceral)
 - Lutzomyia* (subgênero) *Nyssomyia intermedia* (principal espécie envolvida nos quadros cutâneos)
- Animais silvestres podem atuar como reservatórios.
- Roedores e marsupiais – hospedeiros primários de LTAs (tegumentar).
- Canídeos – hospedeiros primários de LVA (Visceral).
- Transmissão homem – vetor - homem pode ocorrer em alguns países.

Epidemiologia – Em cães (outros animais)

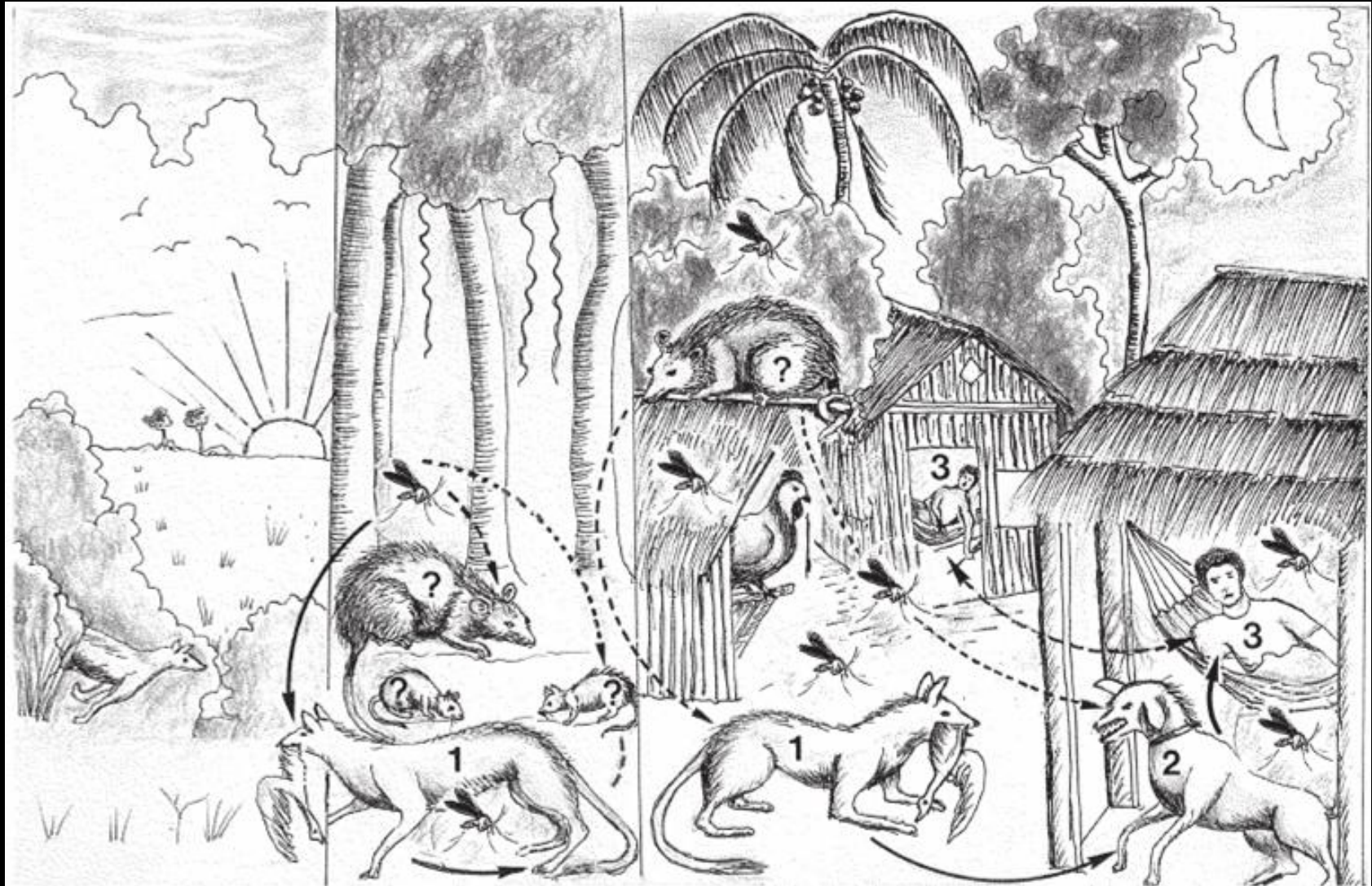
- Cães: hospedeiro e reservatório para o homem de *L. donovani* e *L. chagasi*



- Cães: leishmaniose pode permanecer inaparente (silenciosa), portador assintomático assume papel fundamental.



Foco de infecção – Qual é a situação atual



Foco de infecção – Focos da infecção?

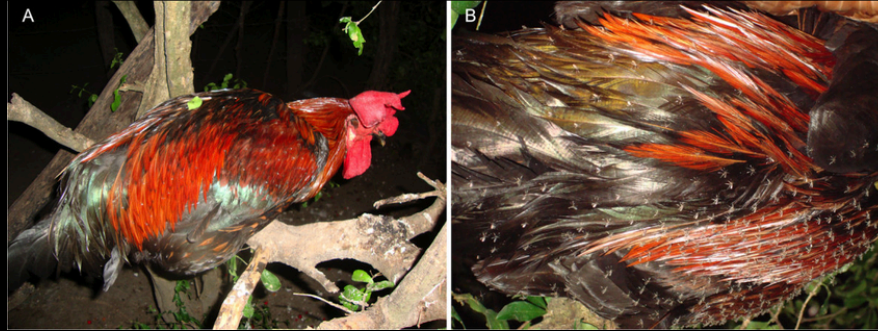
- Em animais:



Dantas-Torres y Otranto. Parasite & Vectors. 2014

Foco de infecção – Qual é o problema?

- animais reservatórios:



Leishmaniose— Problema atual

- Variedade de animais e ocupação territorial humana:



Leishmaniose— Outros animais importantes

Braz. J. Vet. Parasitol., Jaboticabal,

ISSN 0103-846X (Print) / ISSN 1984-2961 (Electronic)

Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612017001>

Leishmania in synanthropic rodents (*Rattus rattus*): new evidence for the urbanization of *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*

Leishmania em r

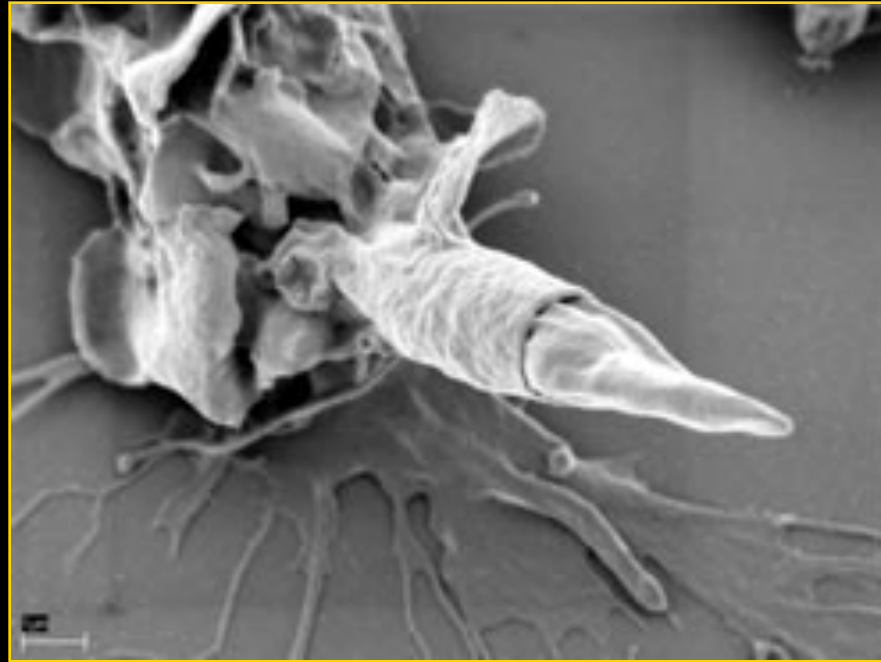
Eloiza Teles C
Mônica L



urbanização de

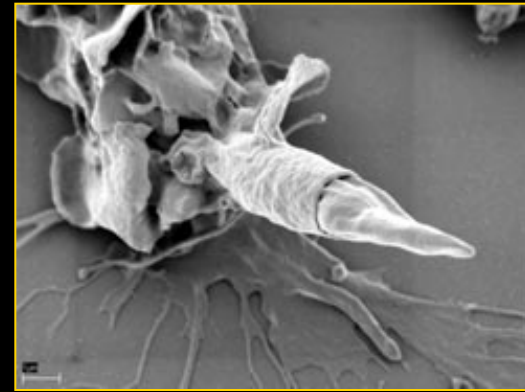
o Ruffolo¹;
ganó²;

Etiologia



Etiologia – Parasita intracelular

Leishmania

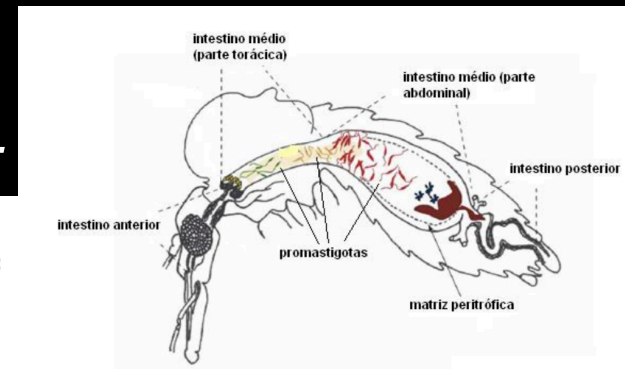
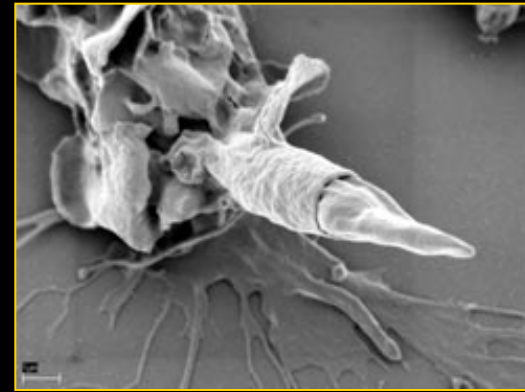


- Parasitas **intracelulares obrigatórios** de macrófagos (fagócitos profissionais). Também infectam outros tipos de células nucleadas.
- Quadros variam de acordo com a **espécie de *Leishmania***, assim como a **susceptibilidade genética** do inseto vetor e do hospedeiro.
- Há muitas espécies de *Leishmania* que são **morfologicamente semelhantes**.
- A pesar da similaridade morfológica, as diferentes espécies → casos **clínicos distintos** → diferem quanto à bioquímica e componentes da membrana.

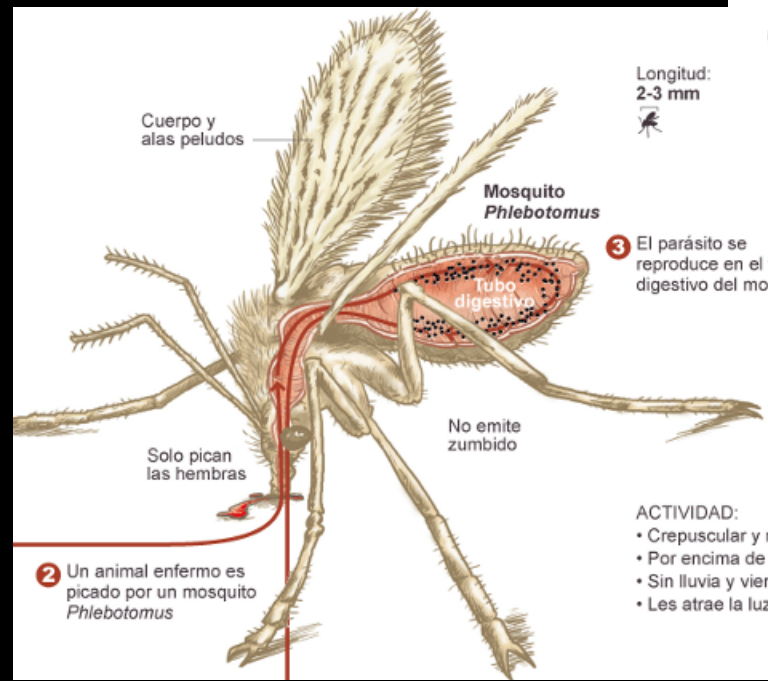
Etiología – Parasita intracelular

Leishmania

- *Leishmania* → divididas en complejos de acuerdo con a **sintomatología** que causam.
- Há dos sub- géneros: ***Leishmania*** e ***Viannia***.



Leishmania



2 Un animal enfermo es picado por un mosquito *Phlebotomus*

3 El parásito se reproduce en el tubo digestivo del mosquito

ACTIVIDAD:

- Crepuscular y nocturno
- Por encima de 16°C
- Sin lluvia y viento
- Les atrae la luz

Viannia

Etiologia – Subgêneros e espécies

Leishmania

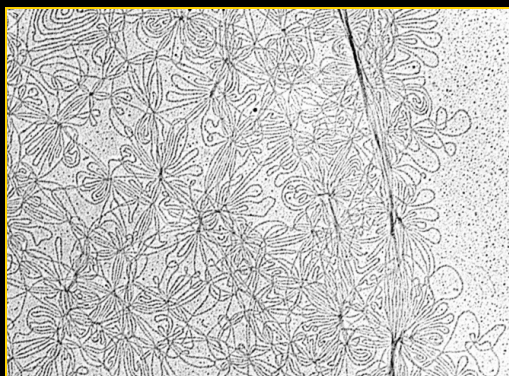
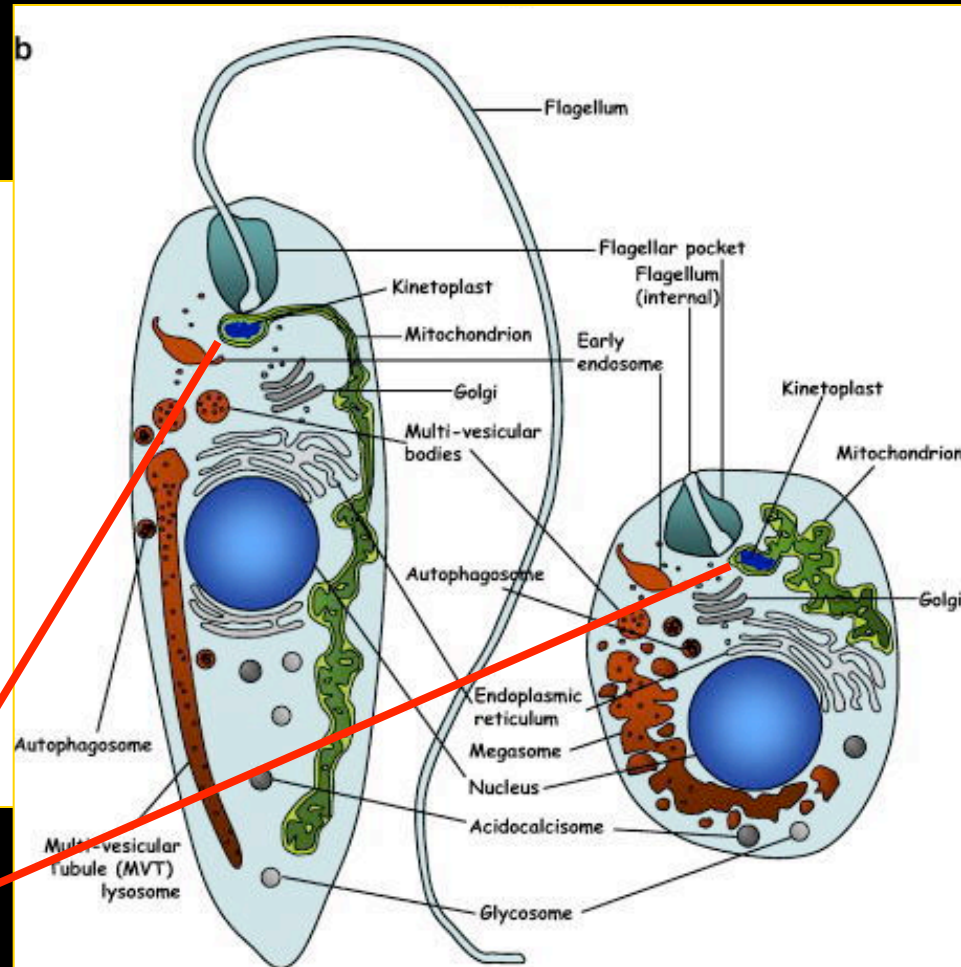
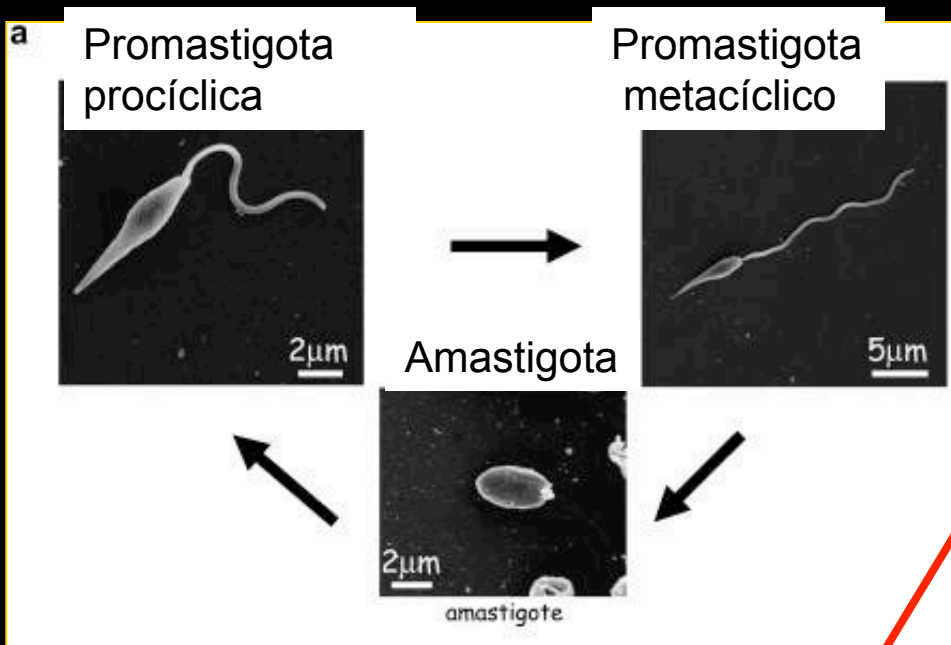
Viannia

Table 1. Leishmania species and associated human diseases

Disease form	New World species	Old World species
Cutaneous	L (L.) mexicana complex	L (L.) major complex
	L (Viannia) subgenus	
Diffuse cutaneous	L (L.) amazonensis L (L.) pifanoi	L (L.) aethiopica
Mucocutaneous	L (V.) braziliensis	
Visceral	L (L.) donovani complex	L (L.) infantum* L (L.) donovani

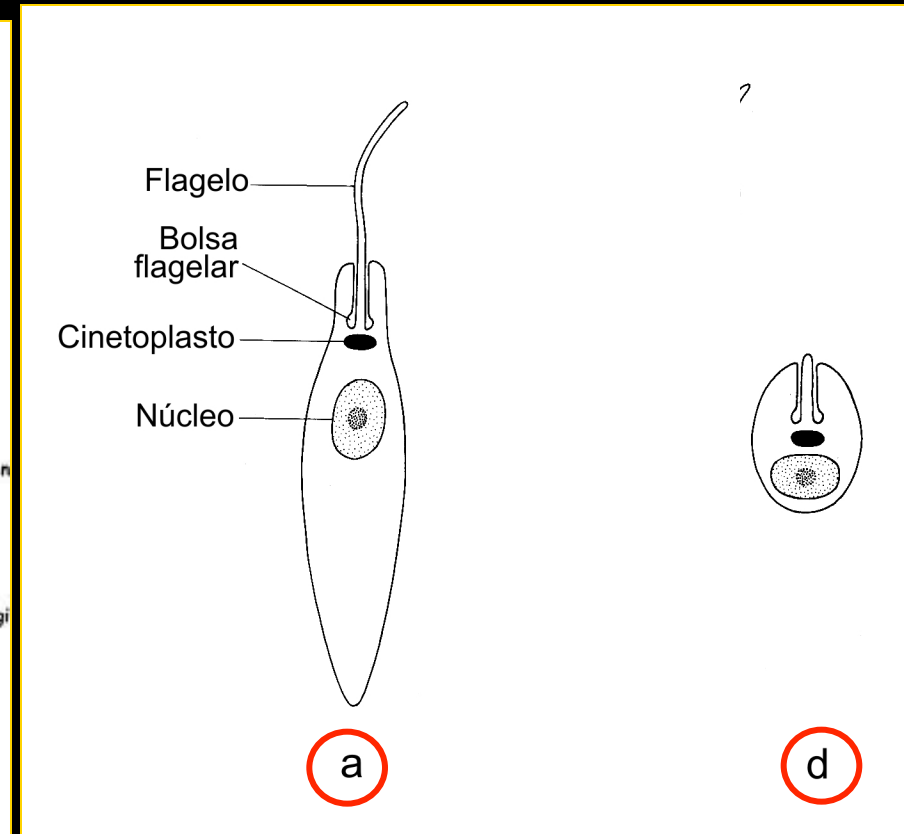
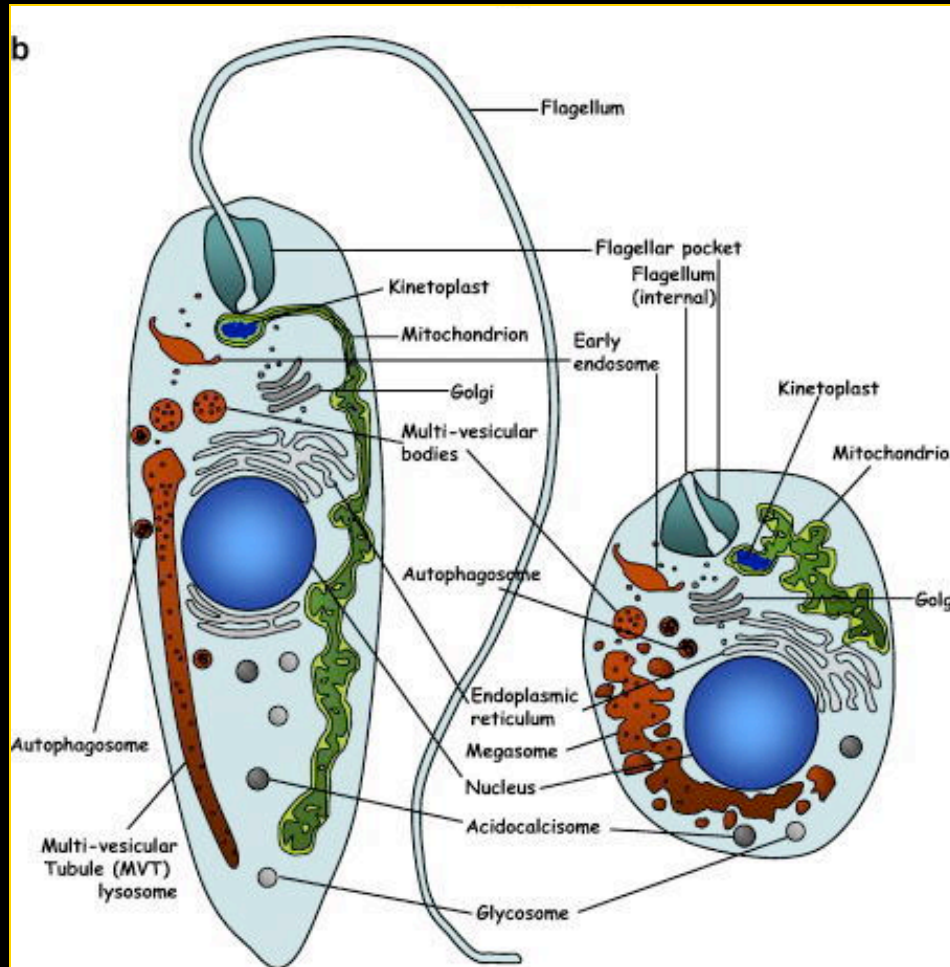
*Generally, L. infantum and L. chagasi are the causative agents of visceral leishmaniasis; however, cases of cutaneous leishmaniasis have been reported (214, 215).

Leishmania — Formas infectivas

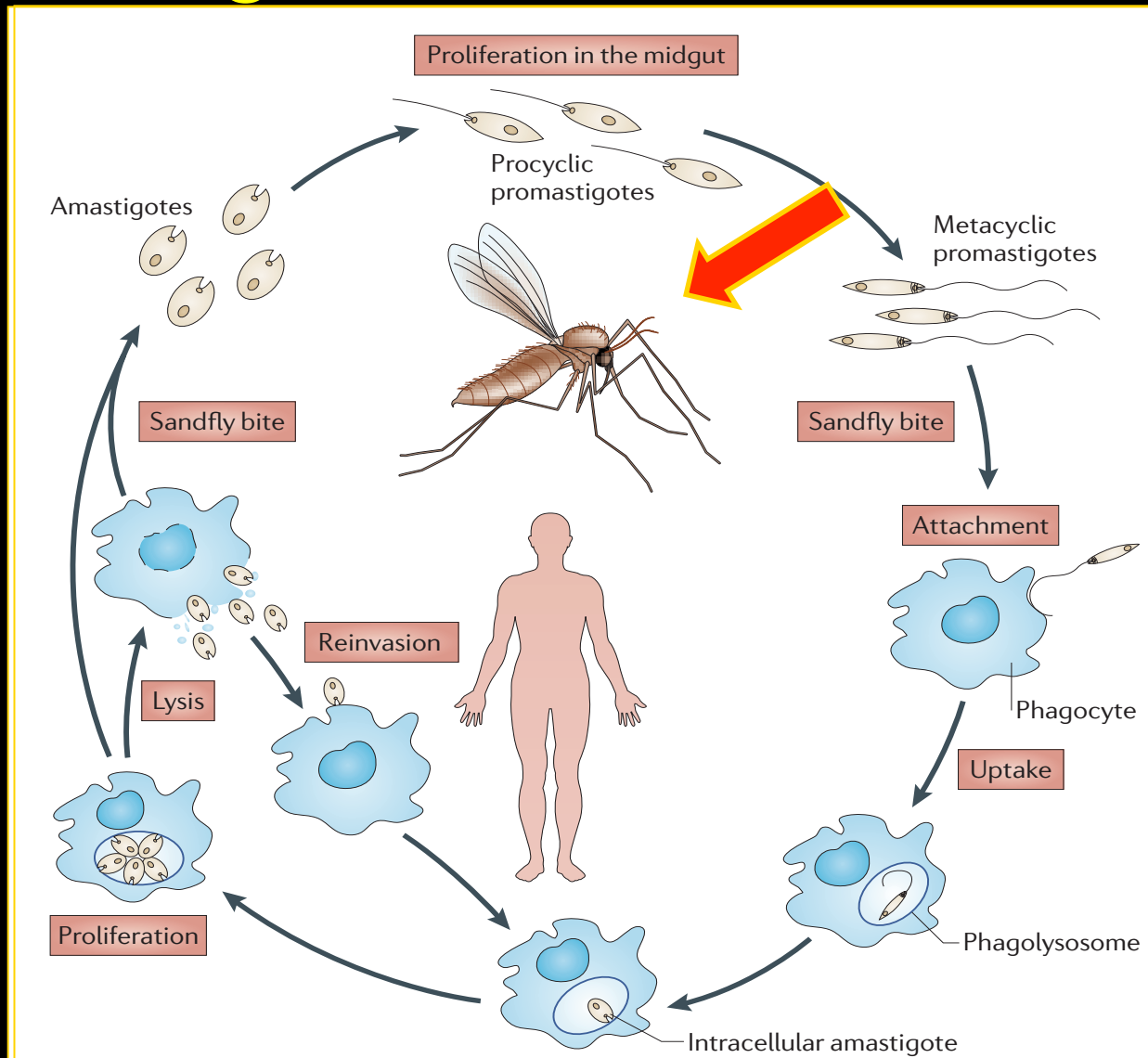


Besteiro et al 2007

Leishmania – Formas infectivas



Ciclo biológico – *Leishmania* e hospedeiros



Ciclo biológico – *Leishmania* e hospedeiros

OPEN ACCESS Freely available online



Pearls

The Cell Biology of *Leishmania*: How to Teach Using Animations

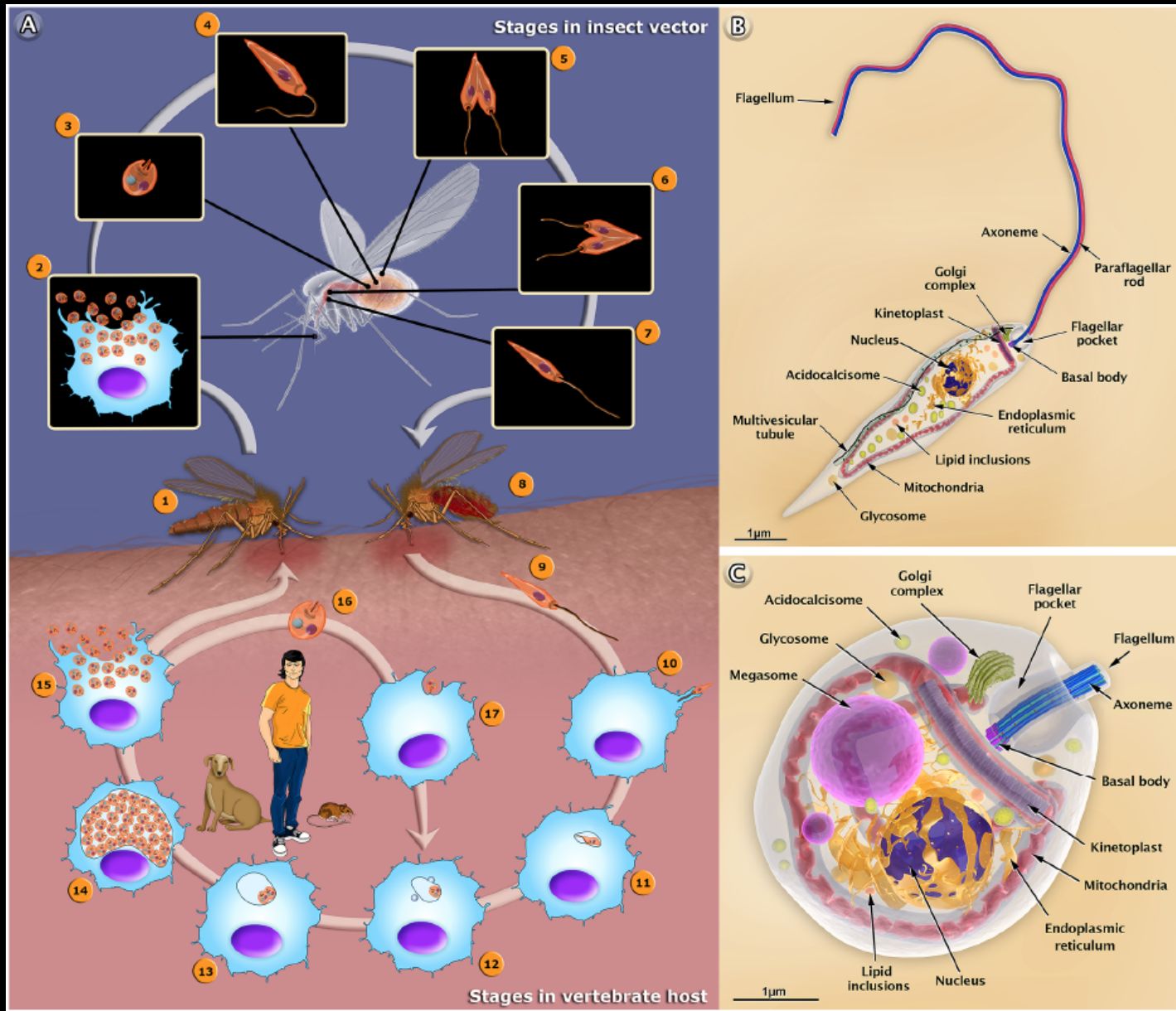
Dirceu E. Teixeira^{1,2,3}, Marlene Benchimol^{2,3,4}, Juliany C. F. Rodrigues^{3,5,6,7}, Paulo H. Crepaldi^{2,3}, Paulo F. P. Pimenta⁸, Wanderley de Souza^{3,5,7*}

1 Instituto de Bioquímica Médica, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil, **2** Fundação Cecierj/CEDERJ, Rio de Janeiro, Brasil, **3** Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, Inmetro, Rio de Janeiro, Brasil, **4** Universidade Santa Úrsula, Rio de Janeiro, Brasil, **5** Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil, **6** Núcleo Multidisciplinar de Pesquisa UFRJ-Xerém, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil, **7** Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Biologia Estrutural e Bioimagem, Rio de Janeiro, Brasil, **8** Centro de Pesquisas René Rachou, FIOCRUZ, Minas Gerais, Brasil

<https://www.youtube.com/watch?v=wzjSmxThgJ0>

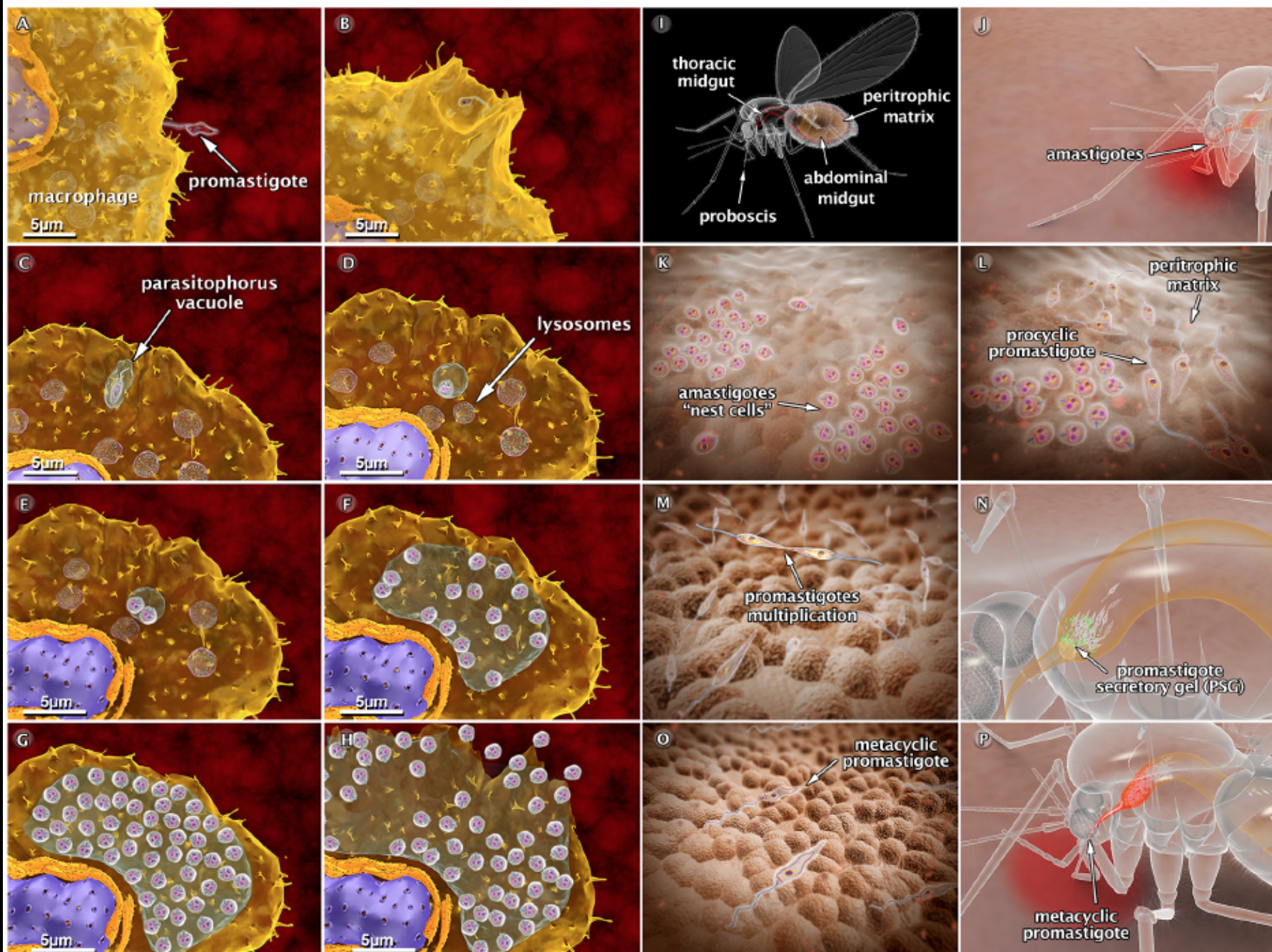
<https://www.youtube.com/watch?v=m8KTZVUjPWw>

Ciclo biológico – *Leishmania* e hospedeiros

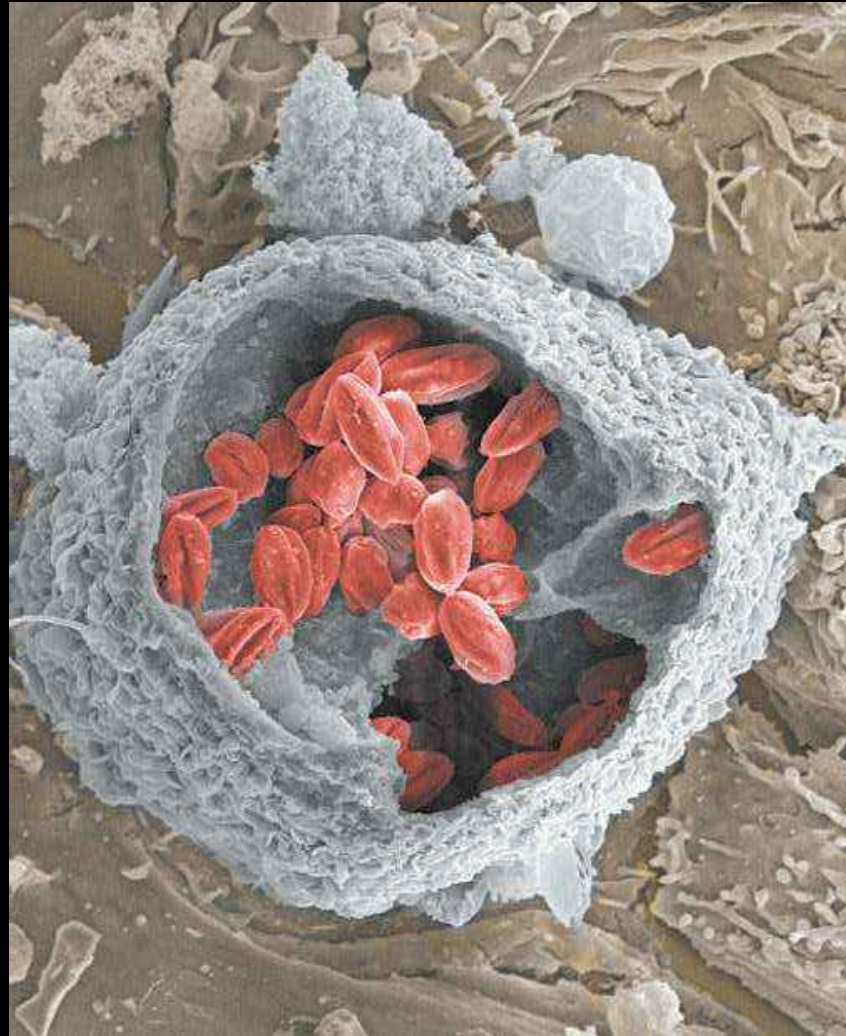


2a - Vertebrate host

2b - Invertebrate host

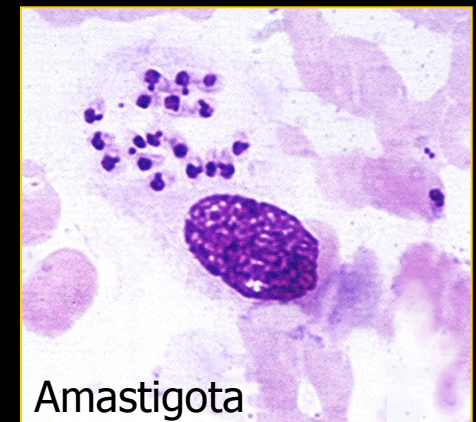
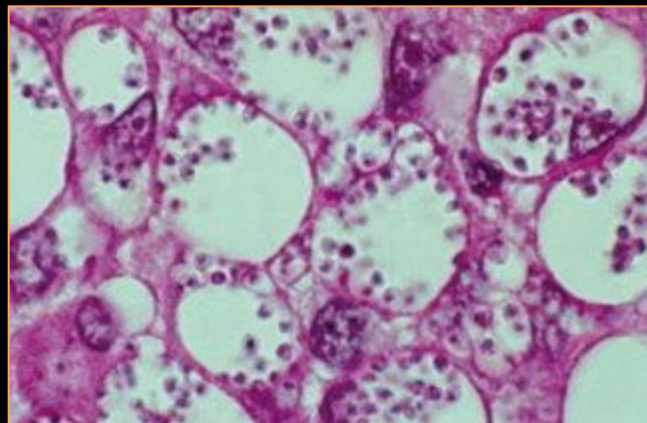
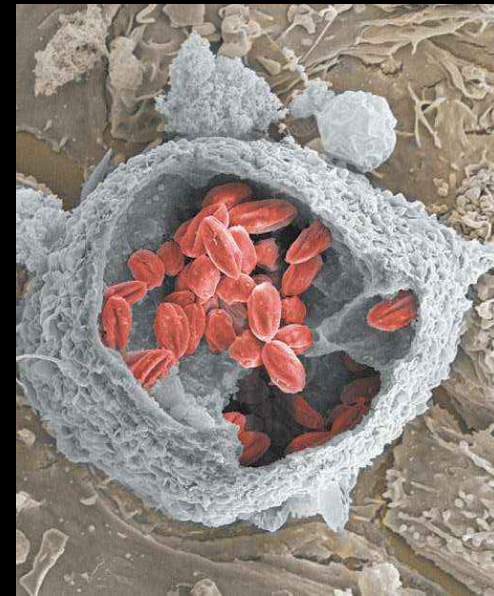


Formas amastigotas

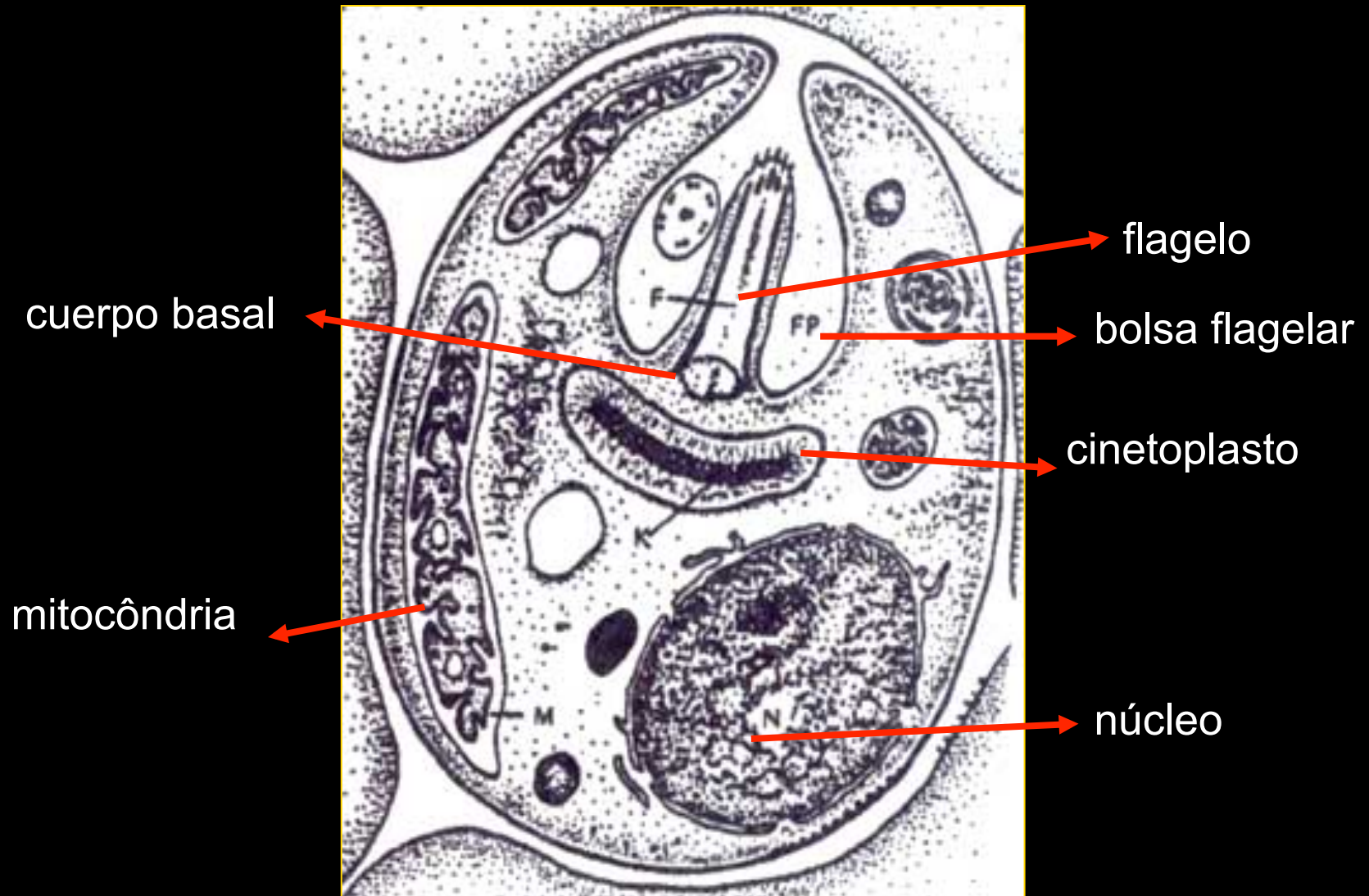


Leishmania — Formas amastigotas

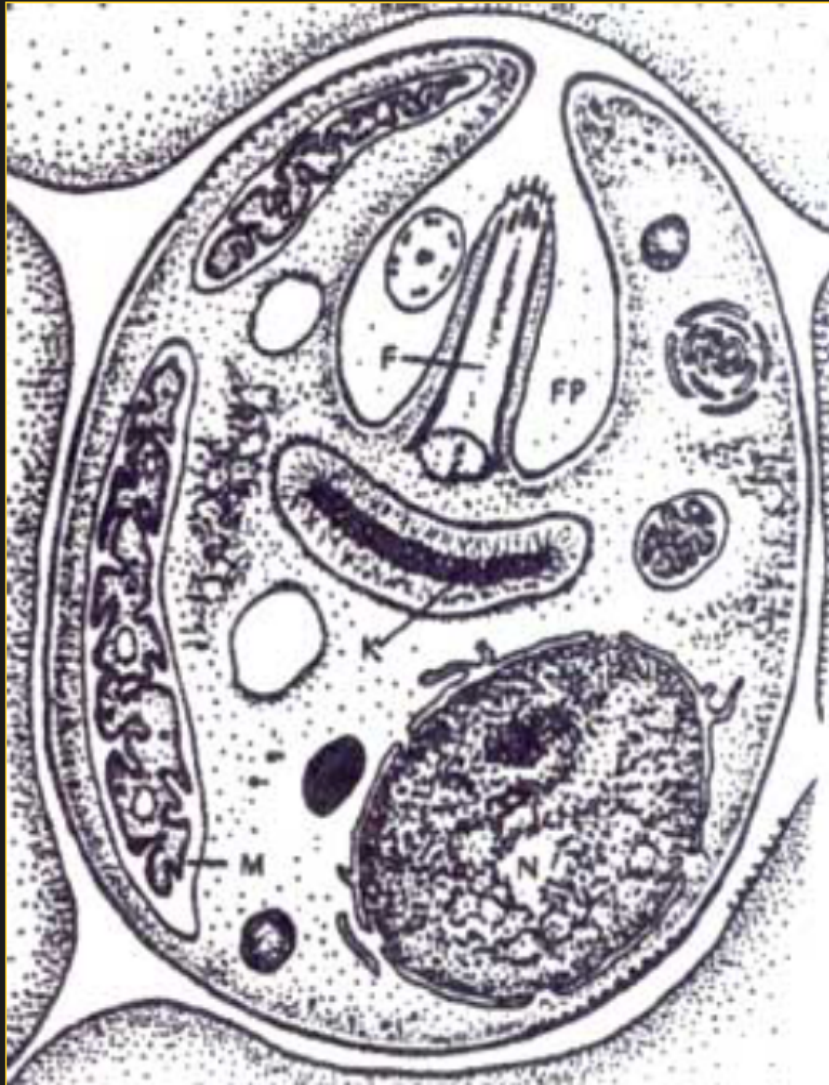
- Forma **esférica ou oval** contendo um flagelo rudimentar. Somente o núcleo e o cinetoplasto são visíveis à microscopia óptica.
- Dimensões: 2,5 – 5,0 x 1,5-2,0 μm .
- Multiplica-se por fissão binária.
- Geralmente encontrados em **grupos** no interior de macrófagos ou **livres** após rompimento de células infectadas. Também observados em células do sistema fagocítico mononuclear, presentes em pele, baço, fígado, medula óssea, linfonodos.



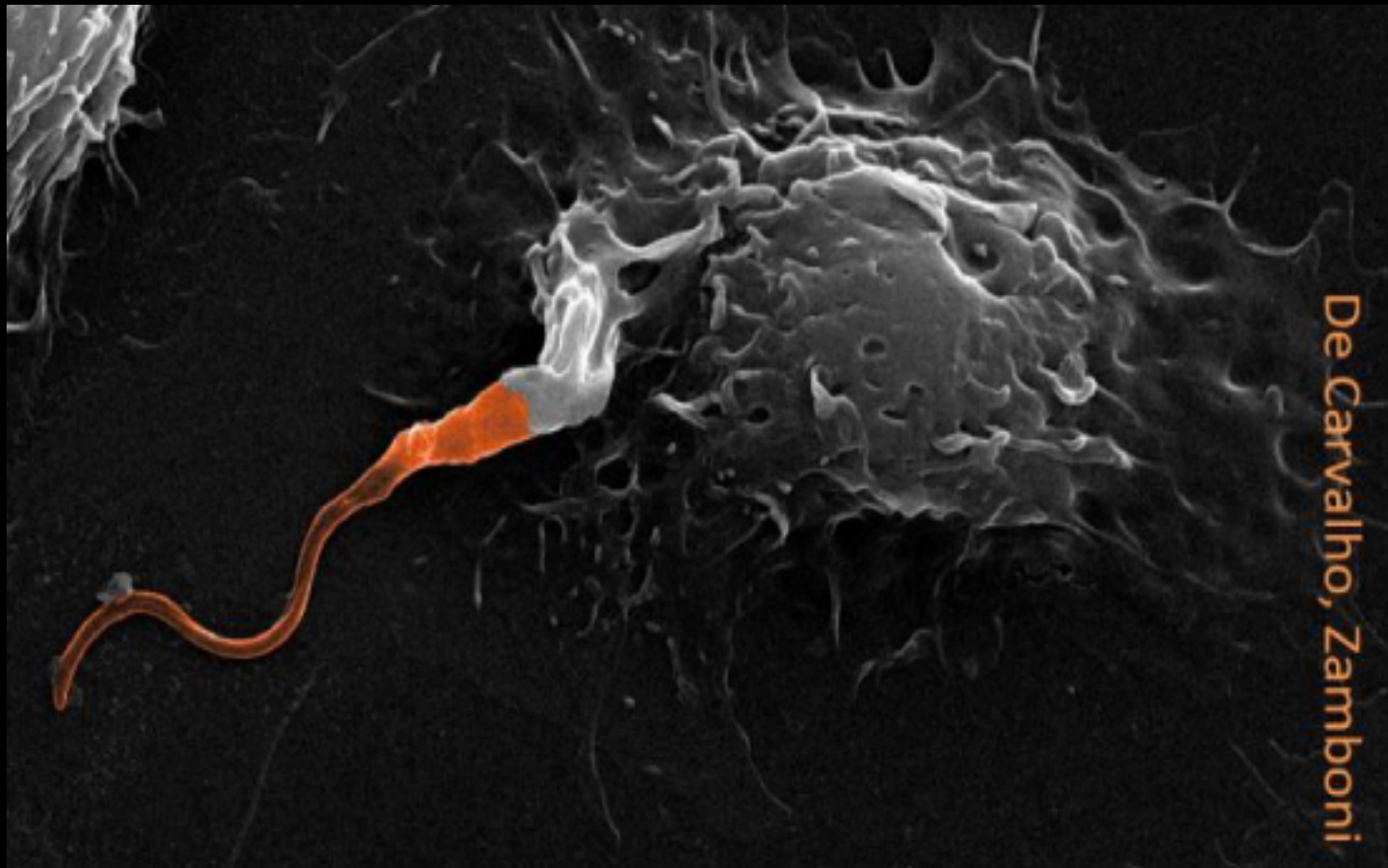
Leishmania — Formas amastigotas



Leishmania — Formas amastigotas

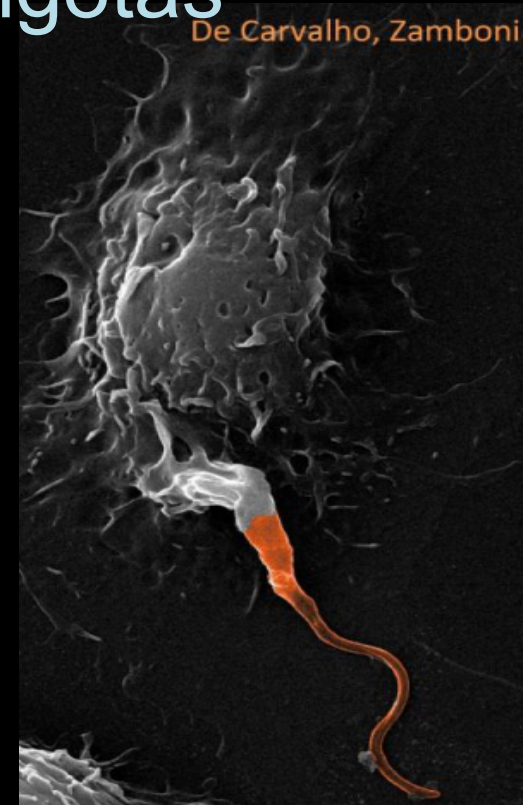
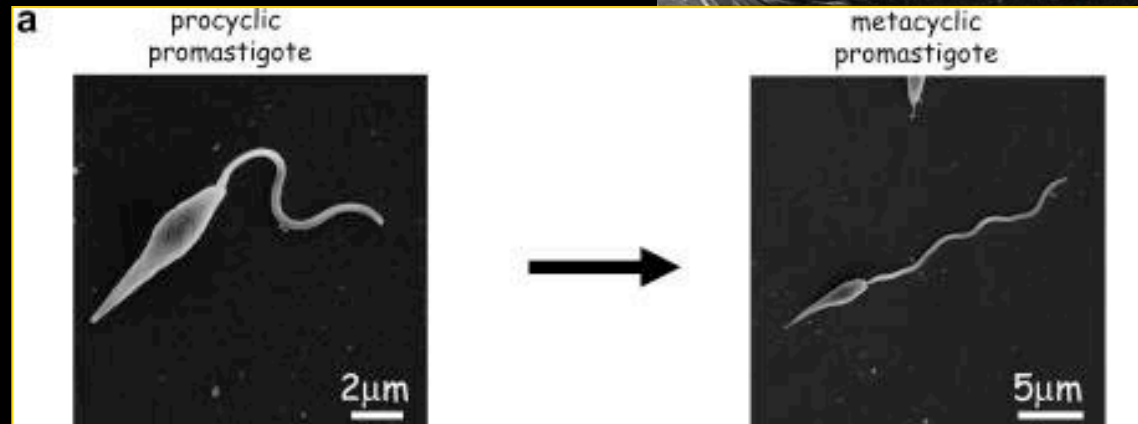
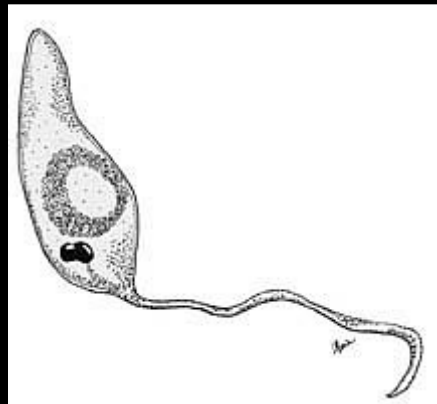


Formas promastigotas

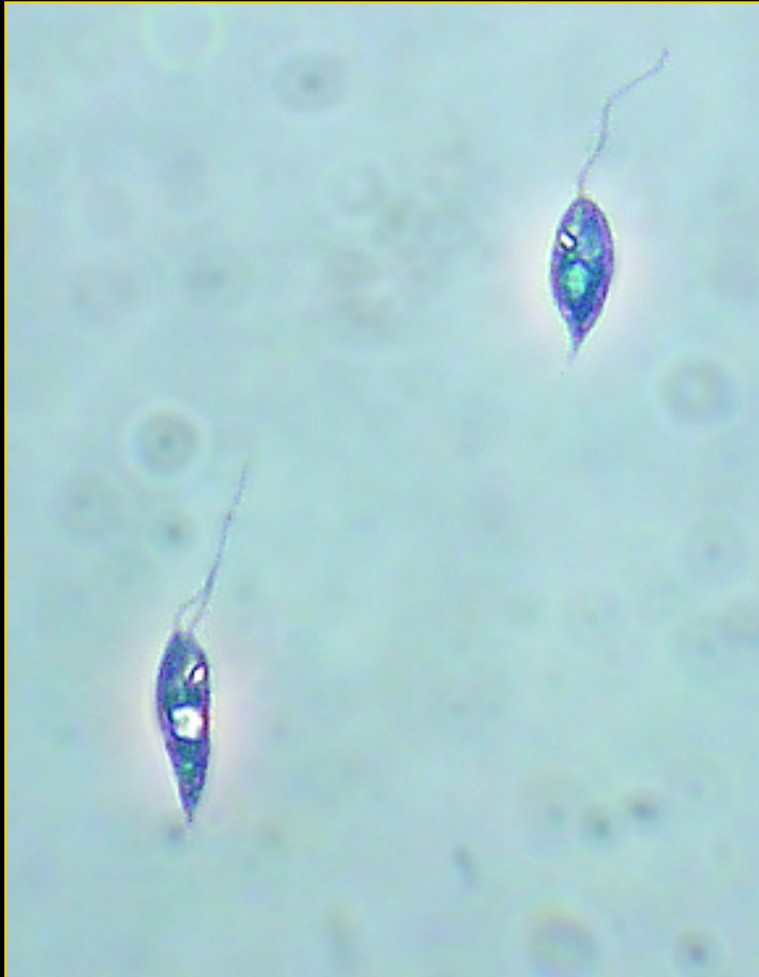


Leishmania — Formas promastigotas

- Formas extracelulares encontradas no **intestino do inseto vetor**.
- Dimensões: 14,0 – 20,0 x 1,5-3,5 μm .
- Multiplica-se por fissão binária e apresenta flagelo longo, sem membrana ondulante (porção anterior).
- Núcleo arredondado/oval, situando-se na região mediana ou anterior do parasita.
- Durante a passagem pelo inseto sofrem um processo de diferenciação, denominado **metaciclogênese**.



Leishmania — Formas promastigotas



Promastigotas



Promastigotas em intestino de flebótomo

Leishmania — Formas promastigotas



flagelo

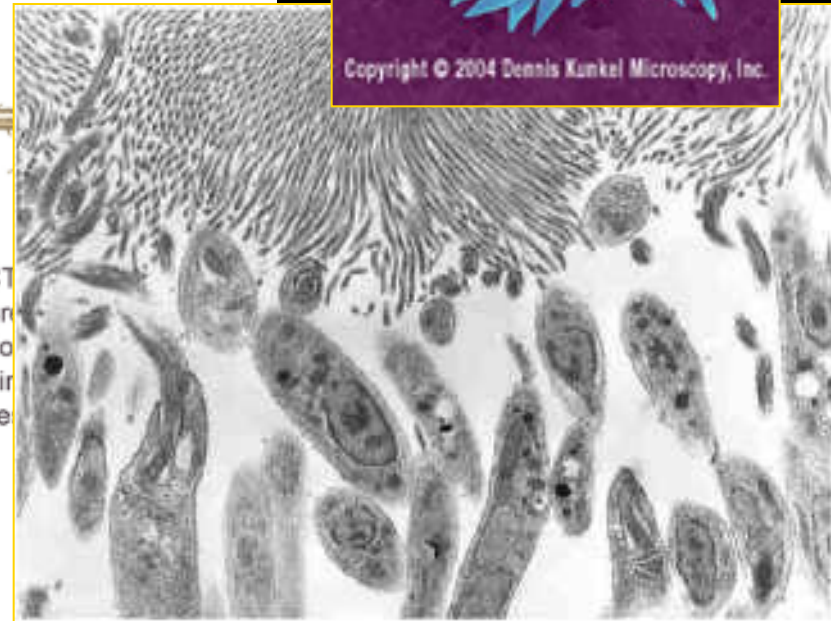
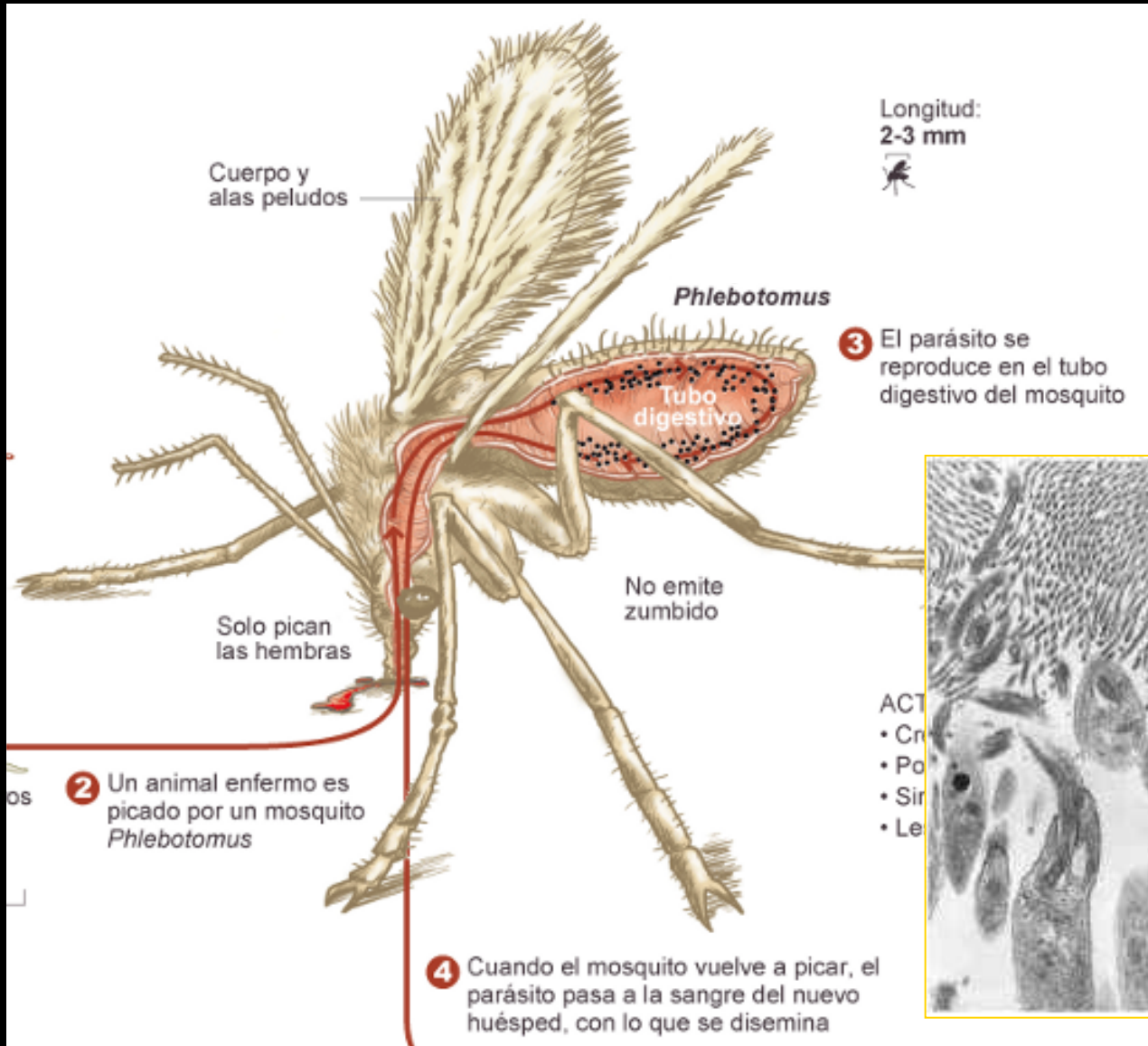
bolsa flagelar

cinetoplasto

mitocôndria

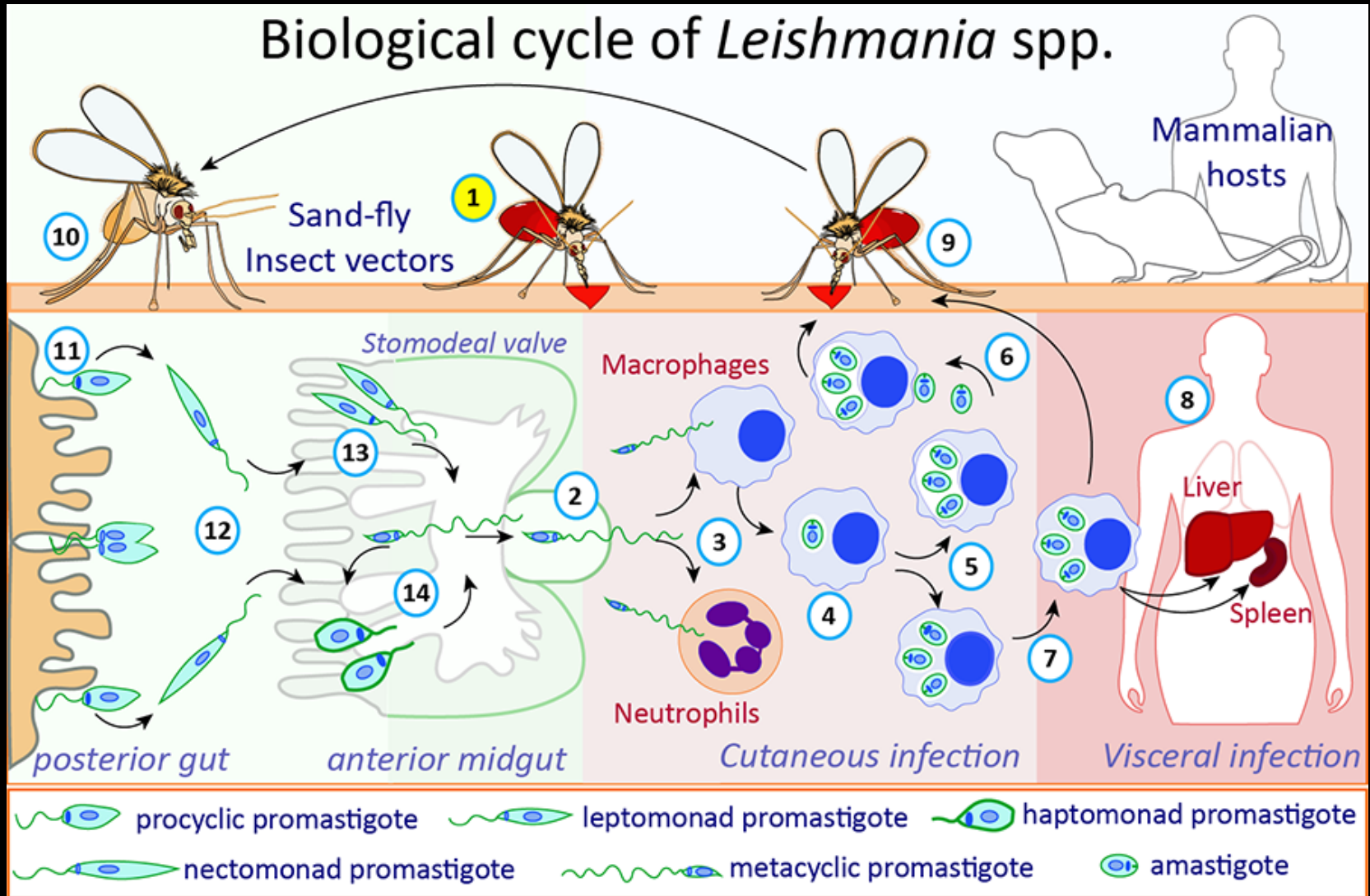
núcleo

Leishmania – Formas promastigotas



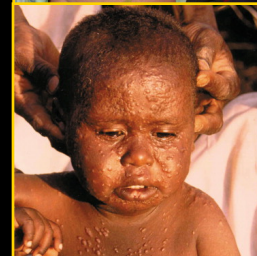
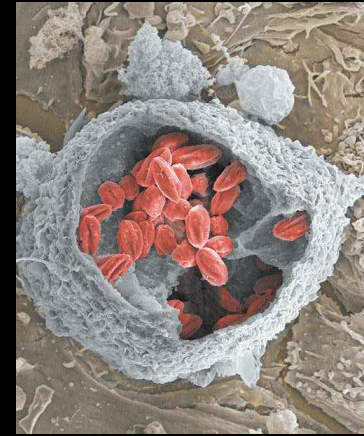
intestino de flebótomo

Patogenia— Fatores envolvidos



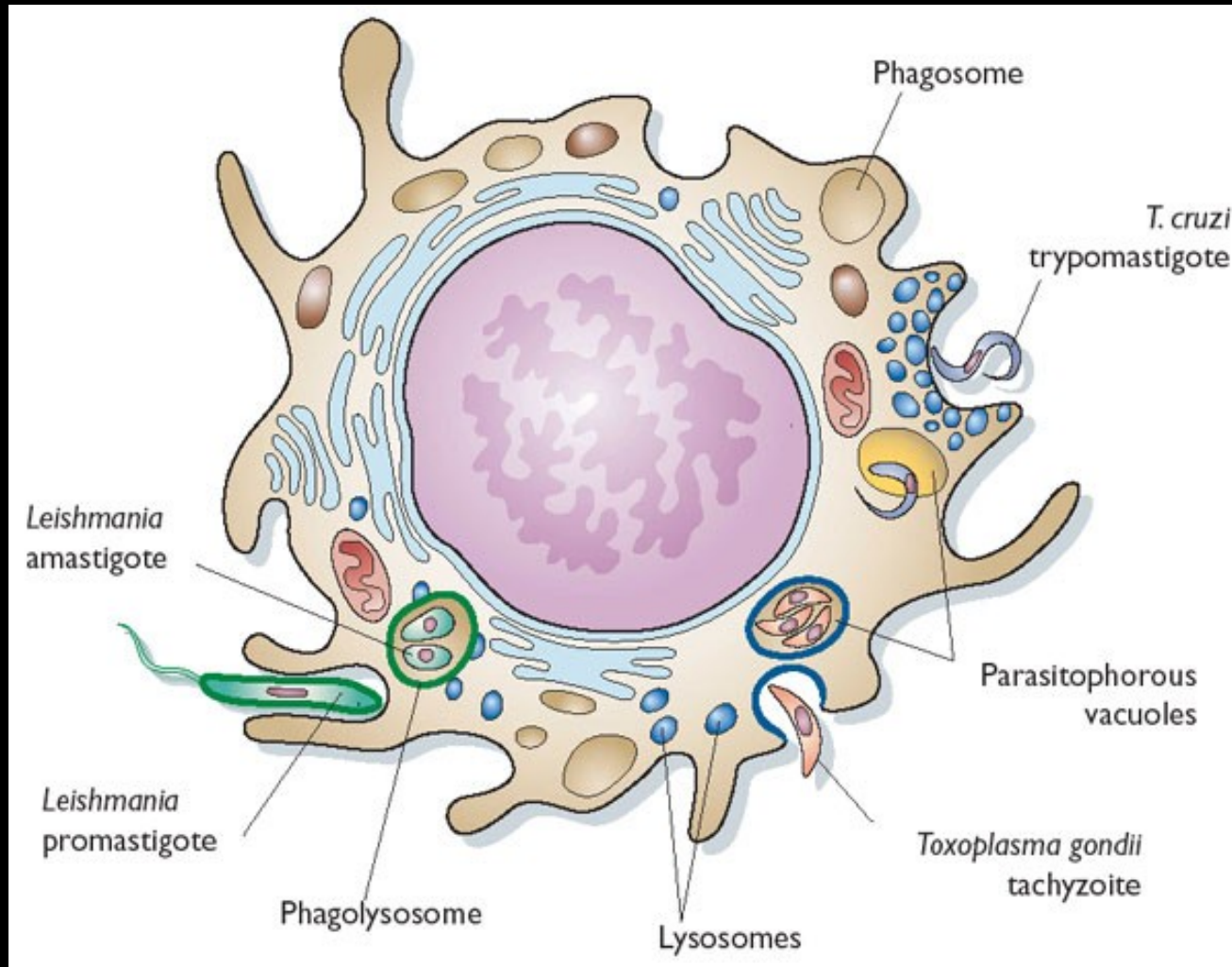
Patogenia— Fatores envolvidos

- **Evasão do parasita** – Amastigotas sobrevivem e se multiplicam dentro dos macrófagos, células que deveriam eliminar agentes invasores.
- **Resistência à digestão** – Os parasitas se albergam nos fagolisossomos, compartimentos para a digestão de partículas estranhas.
- Diferentes manifestações clínicas da doença: **Estado imune, genético e nutricional do hospedeiro pode alterar o curso da infecção.**
- Tratamento pode desencadear uma manifestação clínica muito diferente da original.



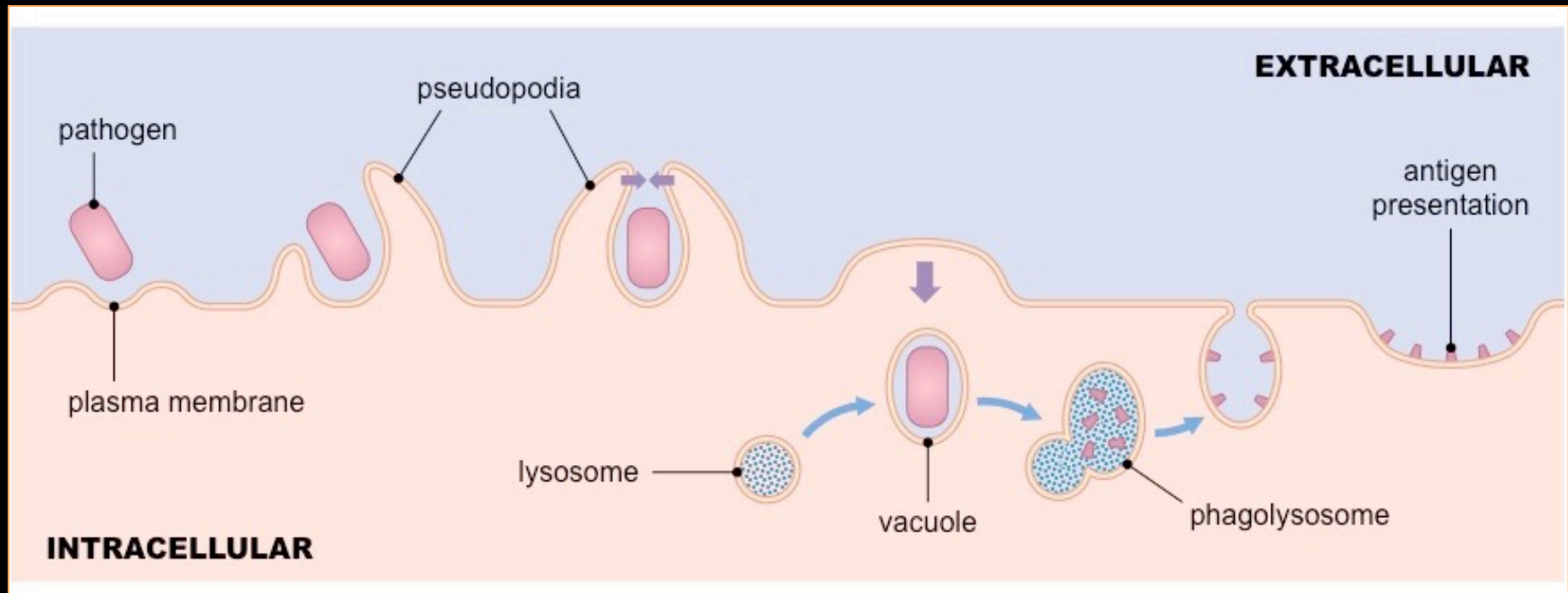
Patogenia— Fatores envolvidos

- Evasão do parasita



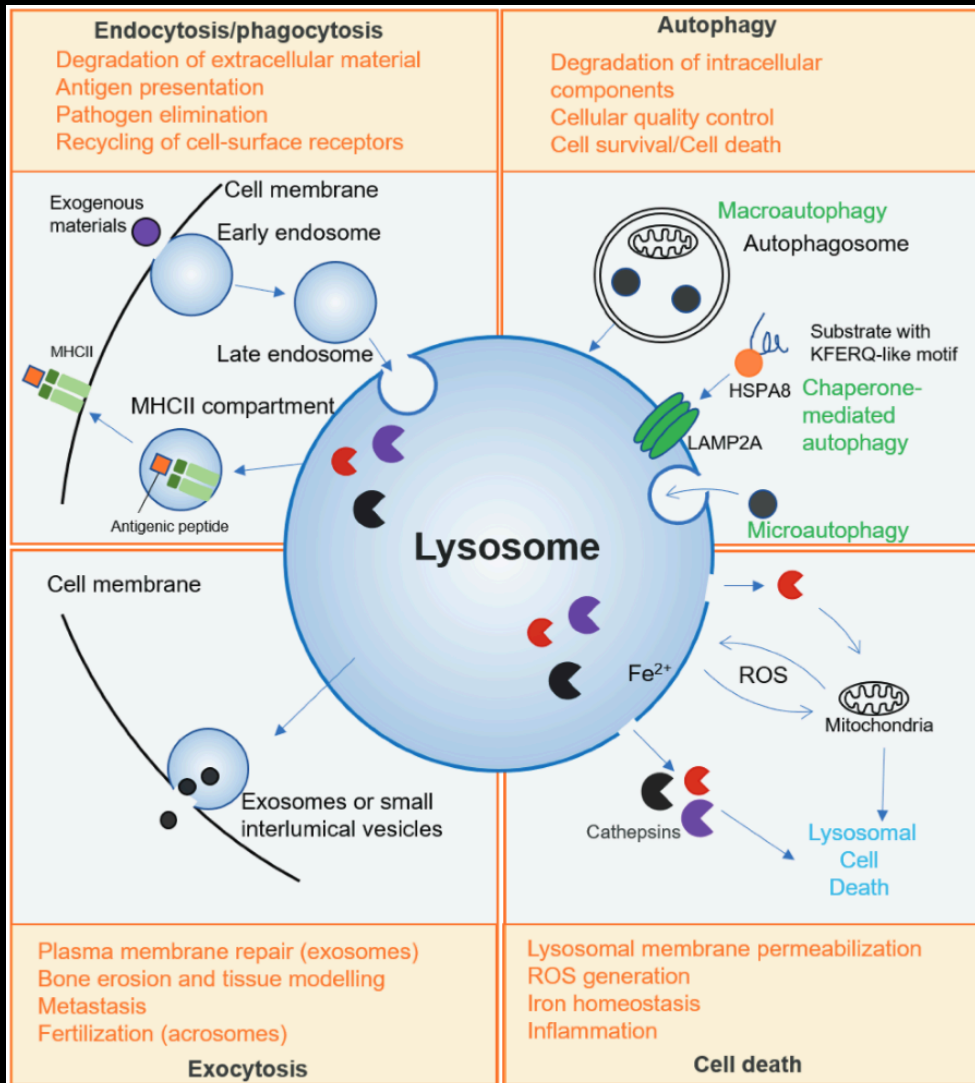
Patogenia— Fatores envolvidos

- Fagocitose → fagolisossomo → baixo pH e atividade microbicida.



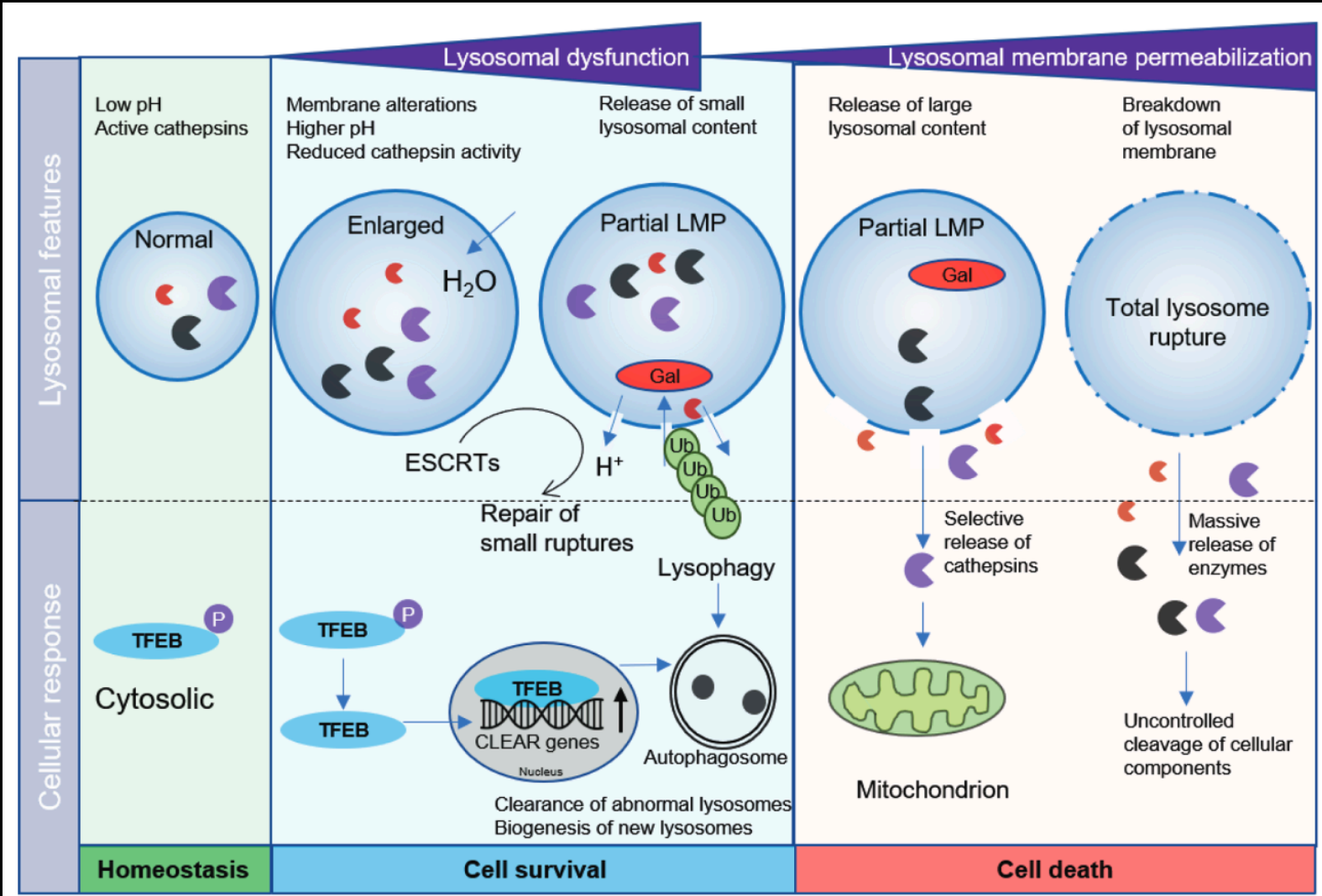
Patogenia— Fatores envolvidos

- Resposta celular: Mecanismos biológicos da célula



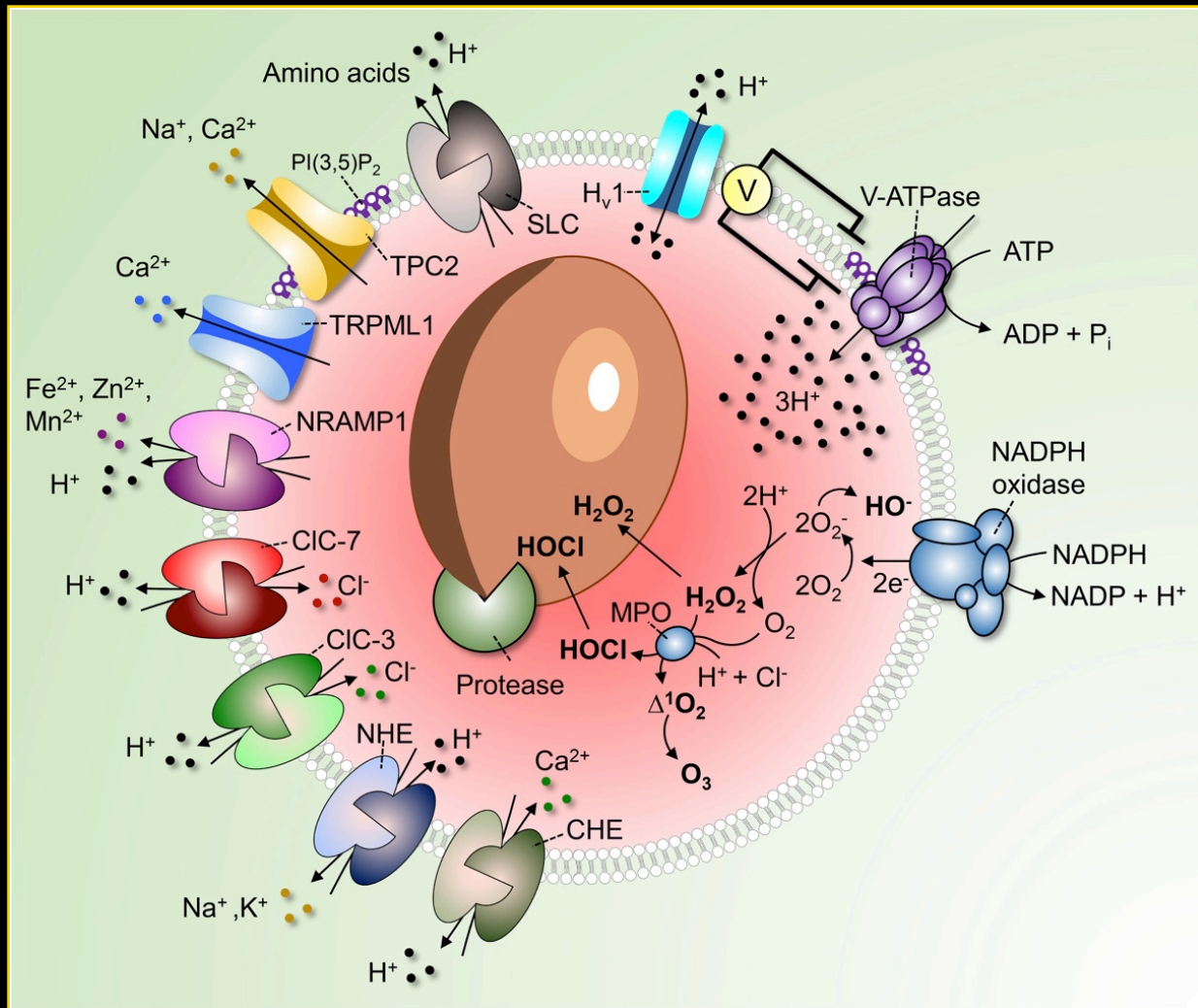
Patogenia – Fatores envolvidos

- Resposta celular: Mecanismos biológicos da célula

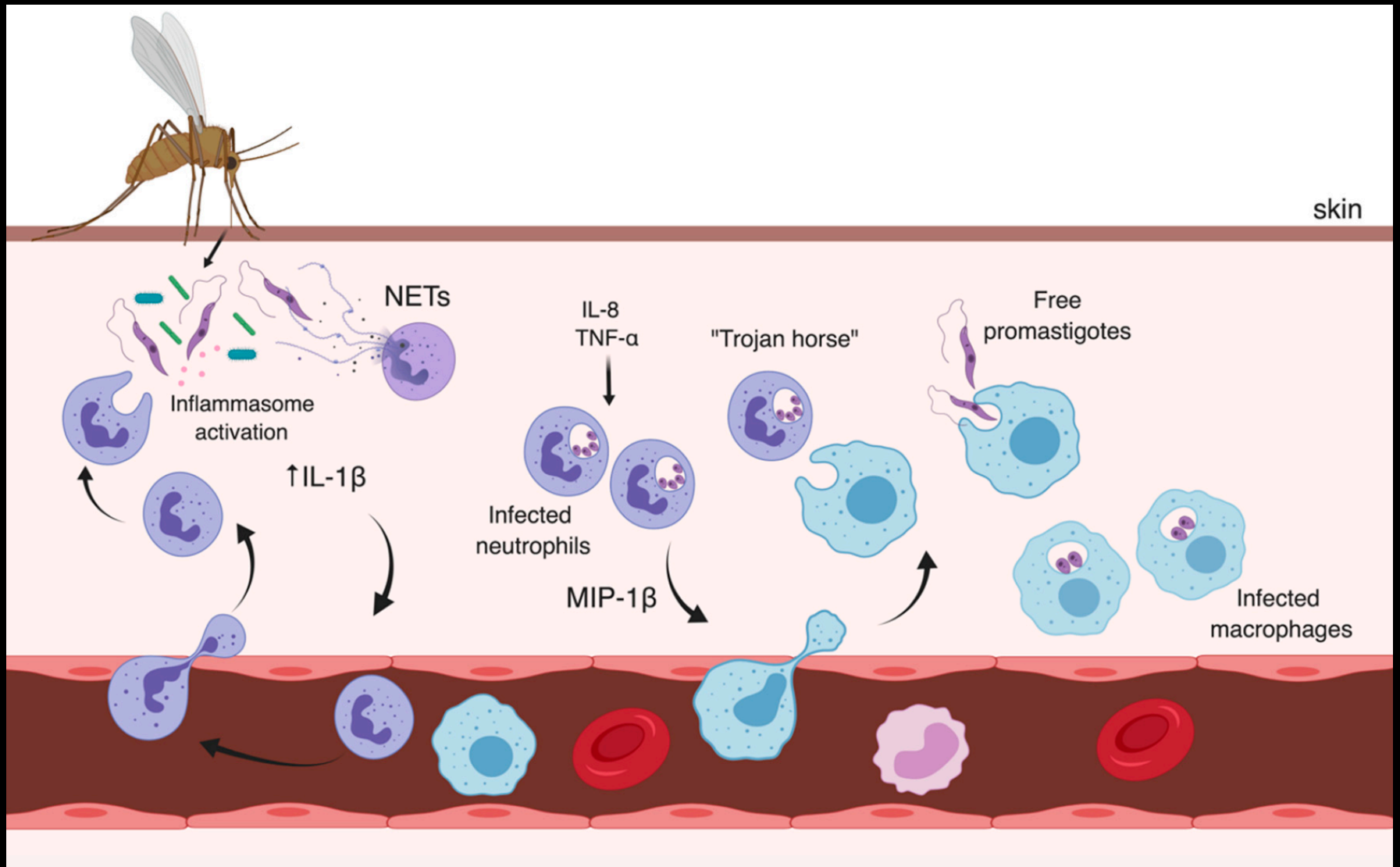


Patogenia— Fatores envolvidos

- Resposta celular: Mecanismos biológicos da célula

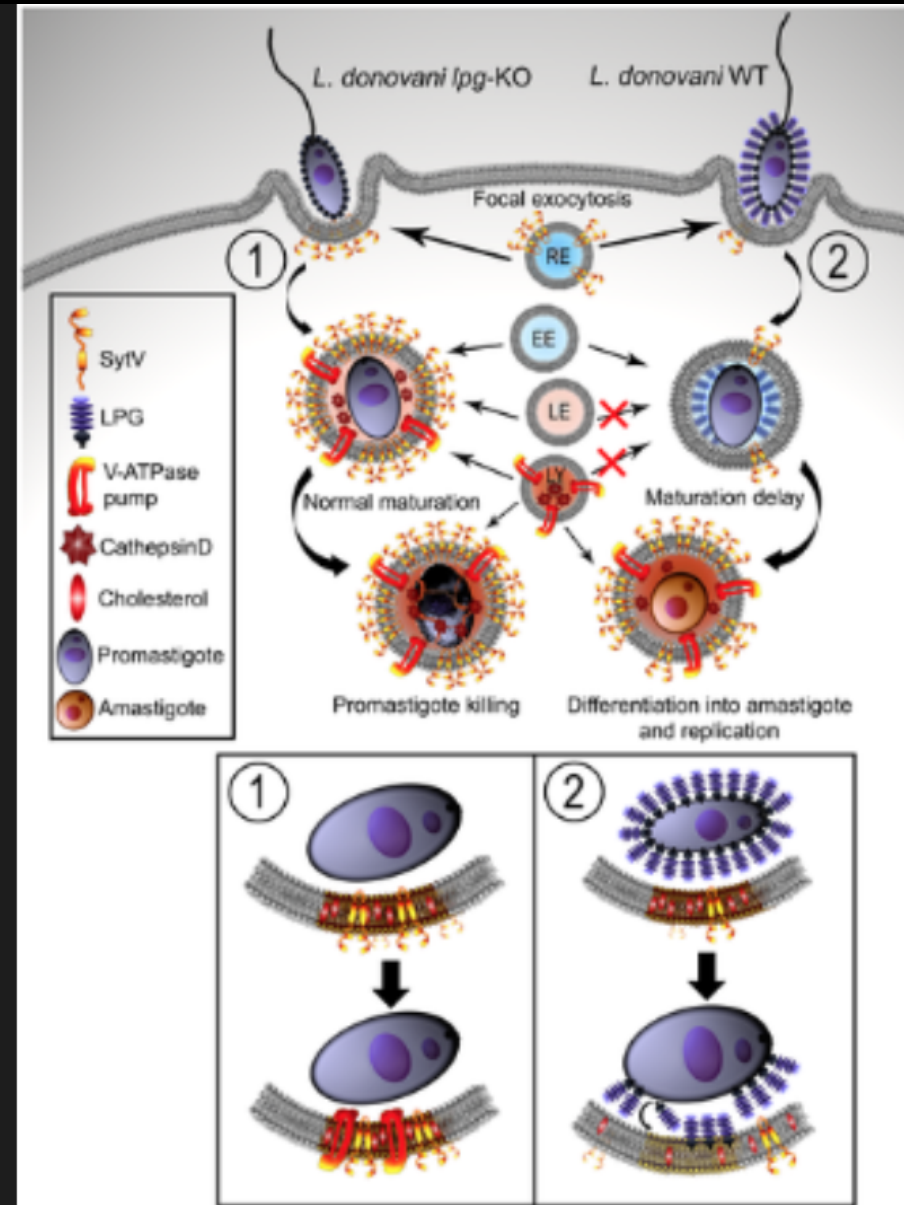


Patogenia— Fatores envolvidos



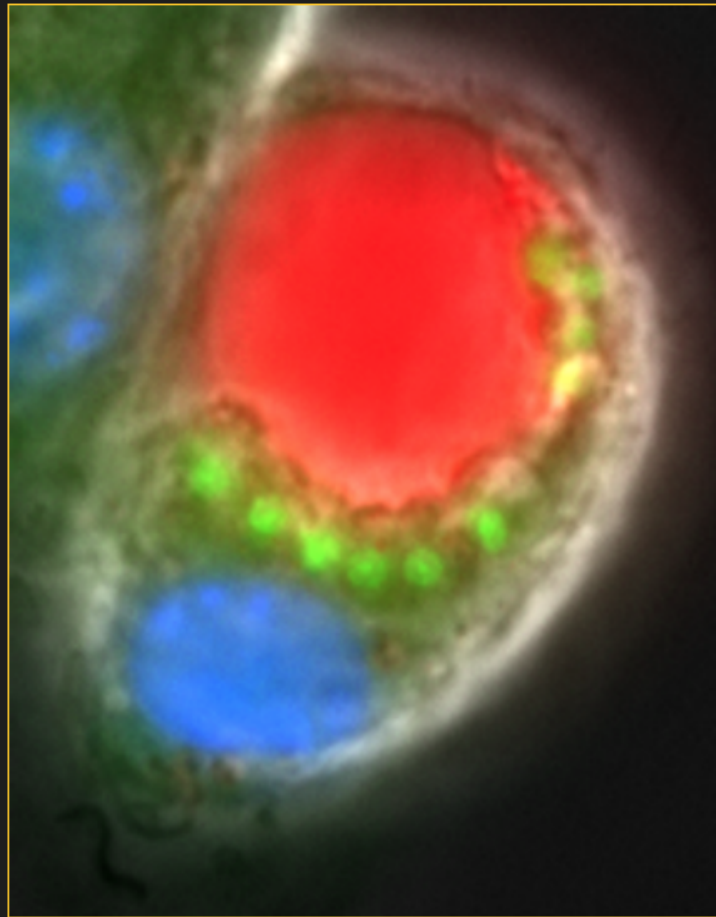
Patogenia – Fatores envolvidos

- Fagocitose → fagolisossomo → baixo pH e atividade microbicida.
- Dentro do fagolisossomo o promastigota rapidamente se transforma em amastigota.
- Amastigota é mais resistente à proteólise, adaptado ao pH ácido, capaz de interferir na atividade microbicida dos macrófagos.



Patogenia— Fatores envolvidos

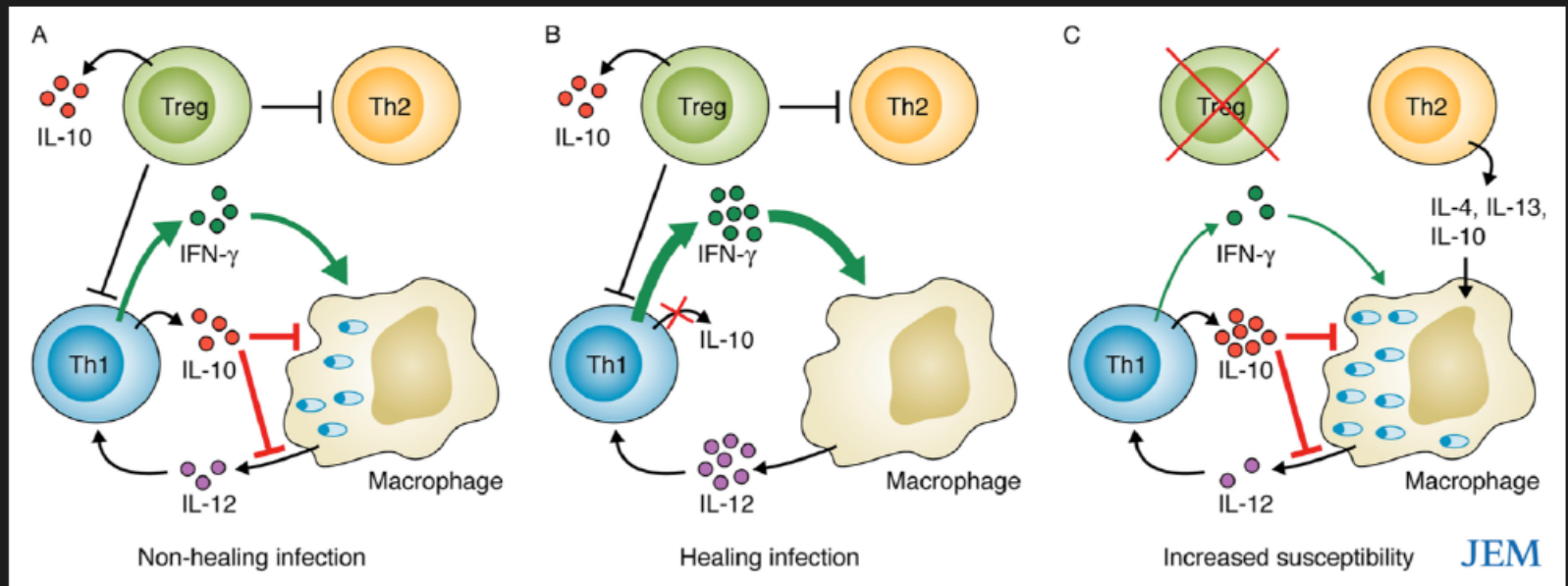
- Amastigota é mais resistente à proteólise, adaptado ao pH ácido, capaz de interferir na atividade microbicida dos macrófagos.



Patogenia– Sistema imune na infecção

• Outros fatores de resistência, sobrevivência da *Leishmania*:

- Interfere com a produção de citocinas pelas células do sistema imune (a resposta celular é a mais importante).
- Inibe a apresentação de antígenos.
- Modula negativamente a ativação e o reconhecimento do parasita por linfócitos T



Patogenia— Fatores envolvidos

- Diferentes manifestações clínicas da doença
- Estado imune, genético e nutricional do hospedeiro pode alterar o curso d infecção
- Tratamento pode desencadear uma manifestação clínica muito diferente da original.



antes



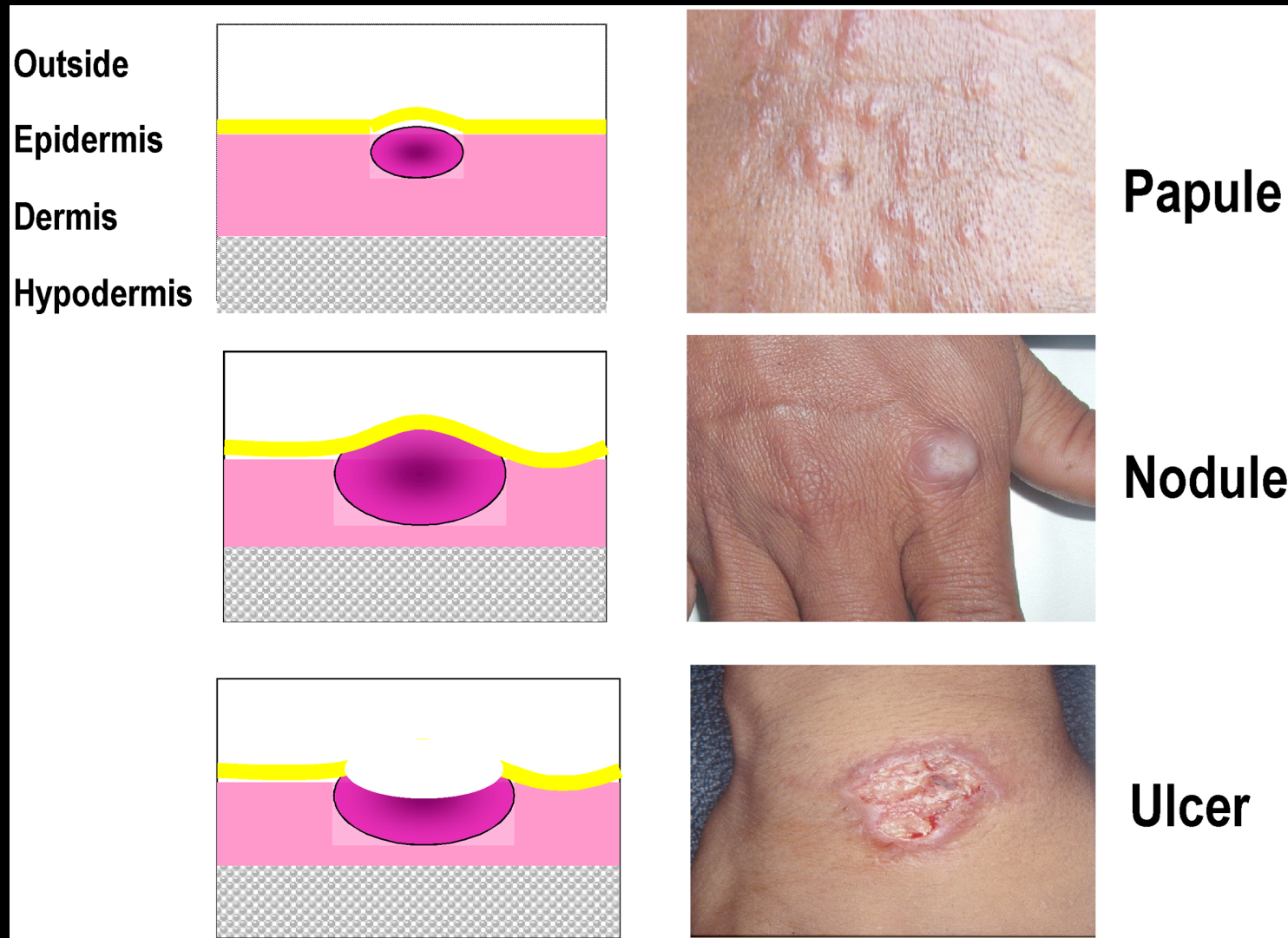
após 2 meses

Formas da doença em humanos

- **Forma tegumentária:**
 - Forma cutânea localizada
 - Forma cutânea difusa
 - Forma muco-cutânea
 - Forma disseminada
- **Forma visceral** o kalazar



Formas da doença- Úlcera e nódulo



Formas da doença

- Forma cutânea localizada ou difusa

- Lesões: ulcerativas ou nodulares com tendência à cura espontânea ou que podem se disseminar por todo o tegumento subcutâneo.
- Parasitas reproduzem-se rapidamente na lesão.
- Parasitas: metade anterior do intestino do flebotomíneo.
- Espécies: *Leishmania mexicana*, *L. amazonensis*



Leishmaniose cutânea



Leishmaniose cutânea difusa

Formas da doença

- Forma muco-cutânea

- Lesões: ulcerativas tegumentares com tendência à invasão naso-buco-faríngea, causando mutilações.
- Parasitas reproduzem-se lentamente na lesão.
- Parasitas: metade posterior do intestino do flebotomíneo.
- Espécies: *Leishmania braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. tropica*



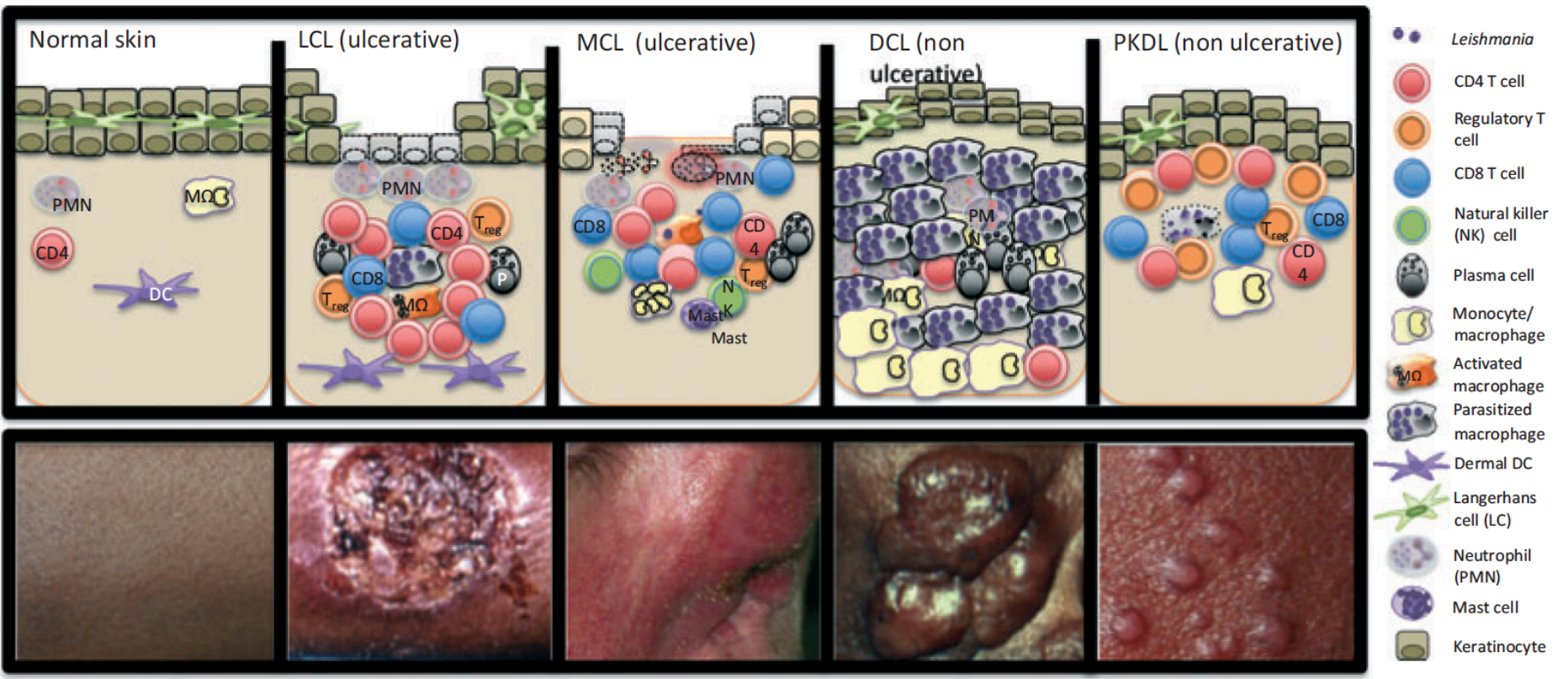
Formas da doença

- Forma visceral ou calazar

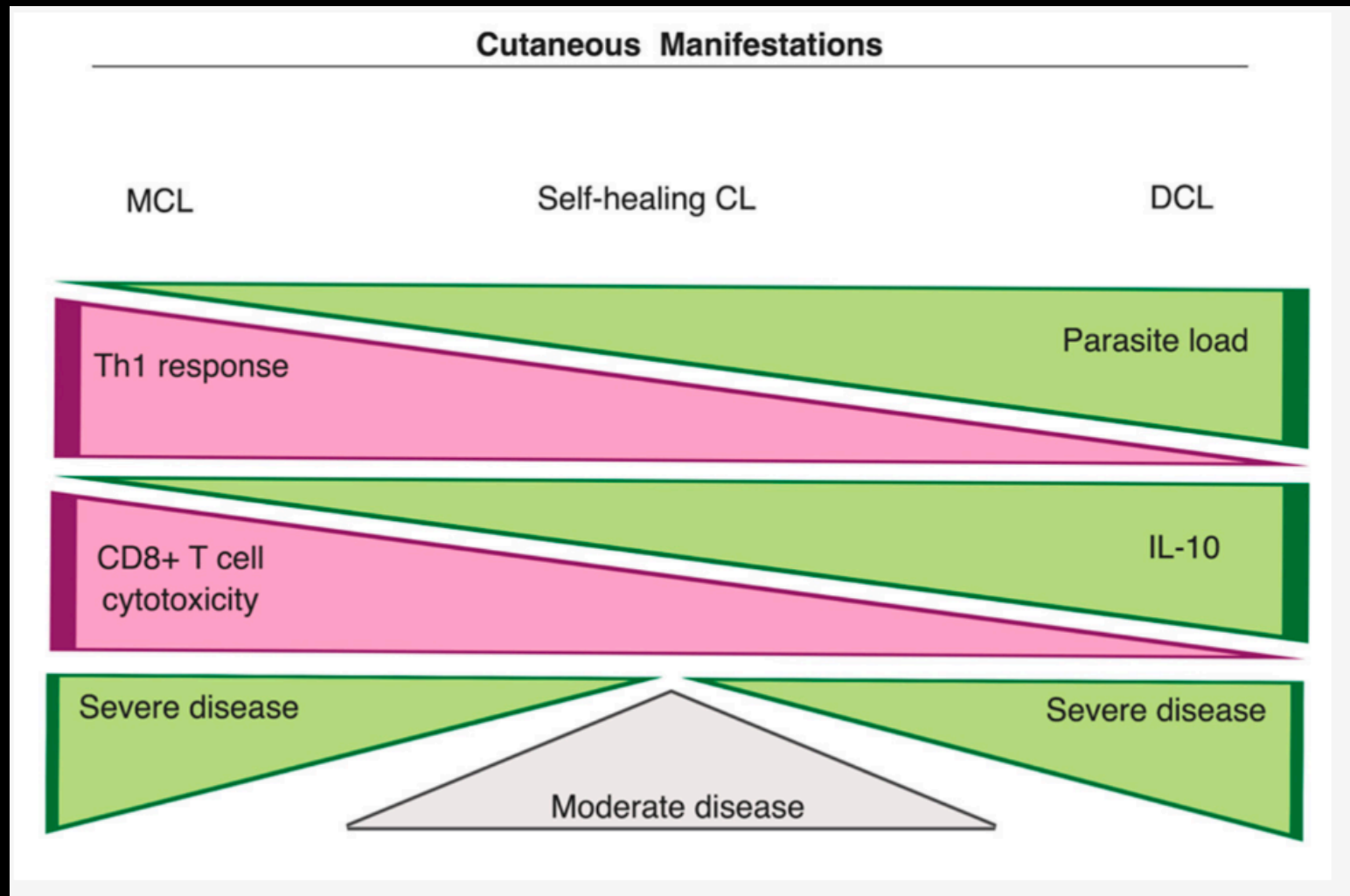
- Lesões: ulcerações superficiais tendem a desaparecer; acomete o fígado, baço e medula óssea pode evoluir para o óbito.
- Espécies: *Leishmania donovani*, *L. infantum* (*L. chagasi*)



Perfil imunológico— Fatores envolvidos



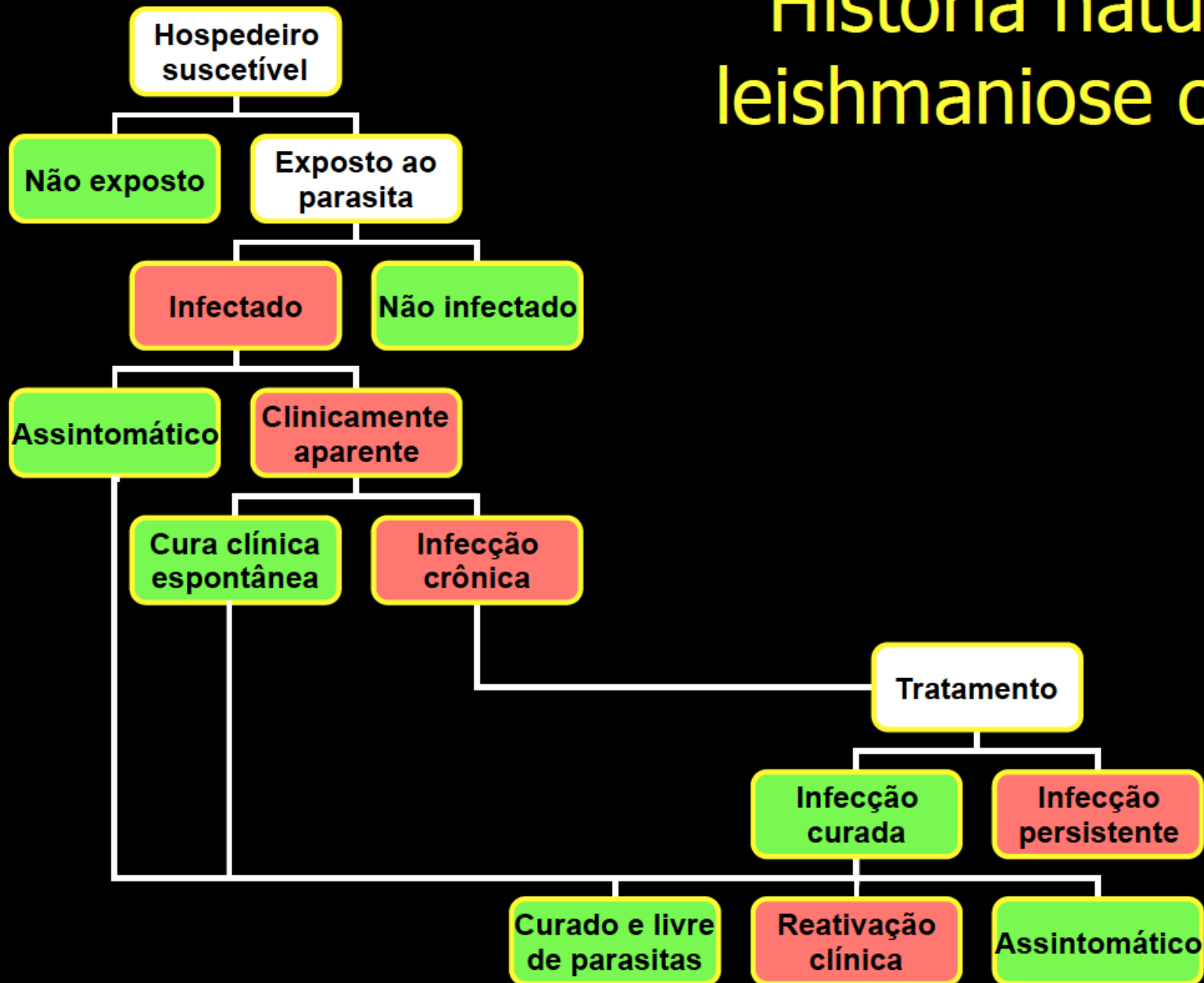
Perfil imunológico – Severidade da doença



Leishmaniose— Formas da doença em cães



História natural da leishmaniose canina

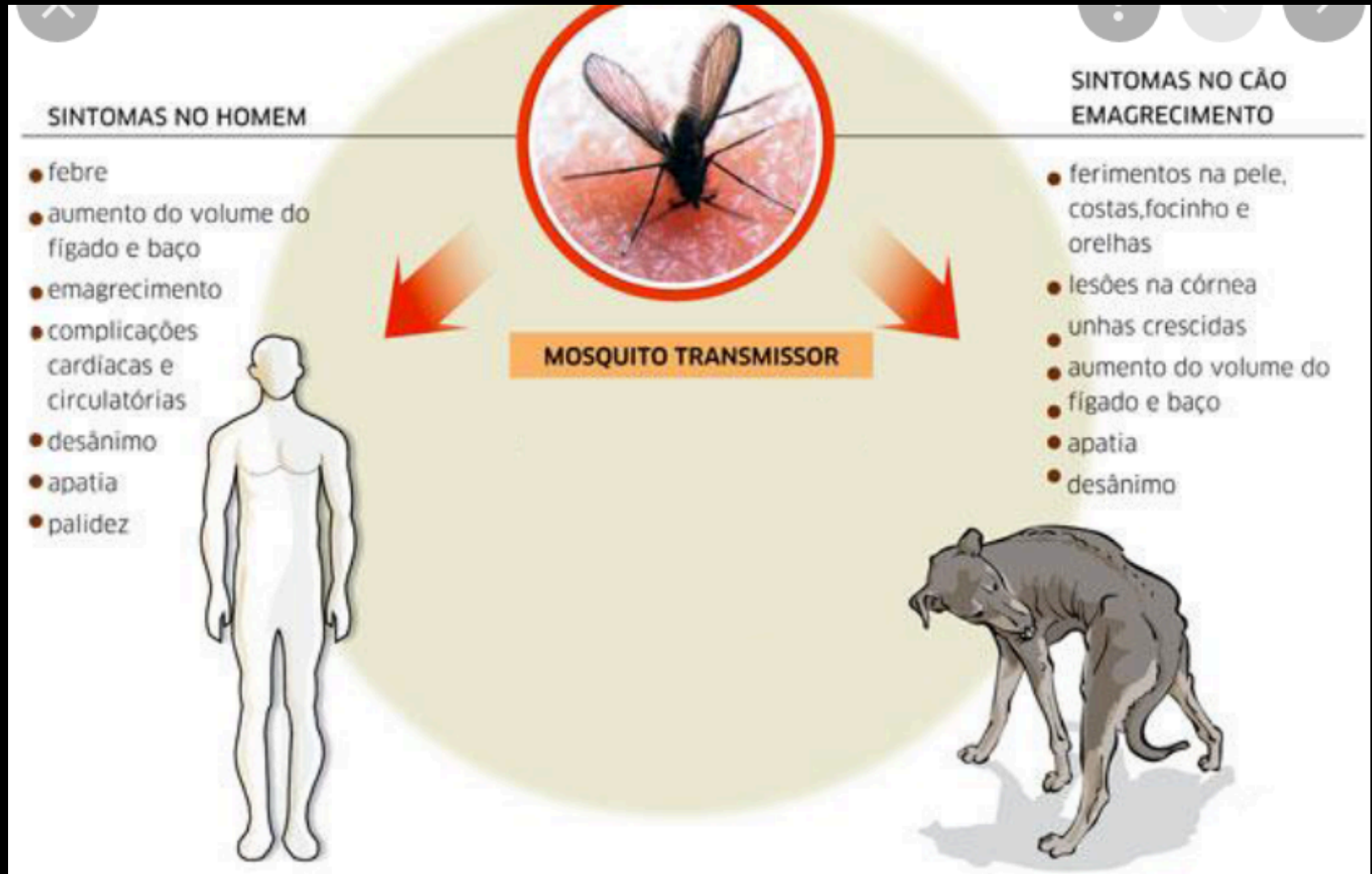


Leishmaniose— Formas da doença em cães

- Forma cutânea e Forma visceral:



Leishmaniose— sintomas

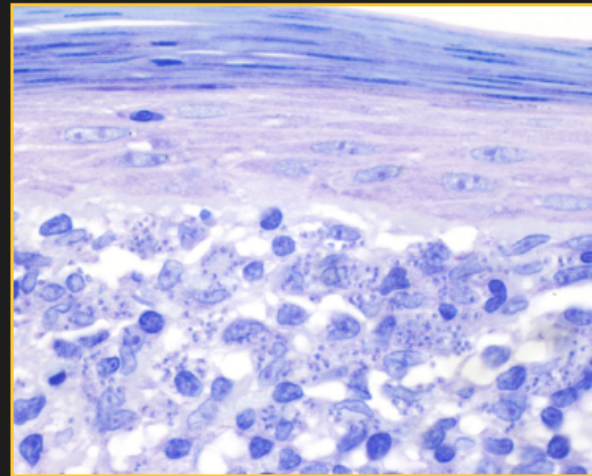


Diagnóstico

- Pesquisa do agente
- Esfregaços (“imprints”) ou raspados de pele corados por Leishman, Wright ou Giemsa
- Parasitas intracelulares obrigatórios de macrófagos.



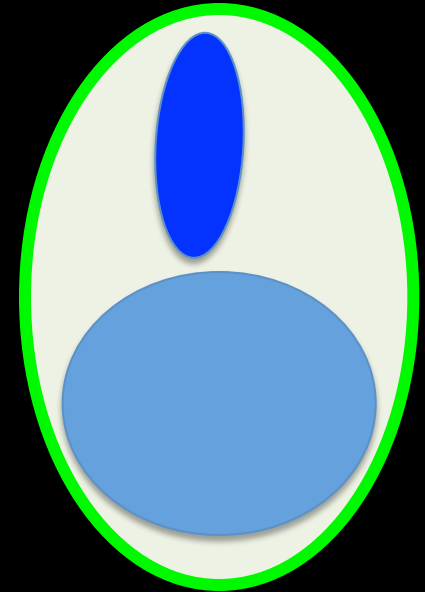
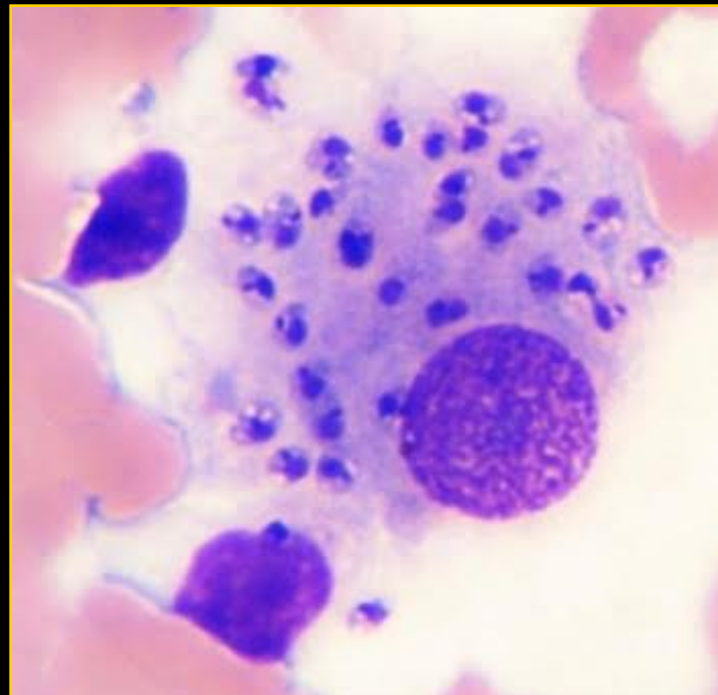
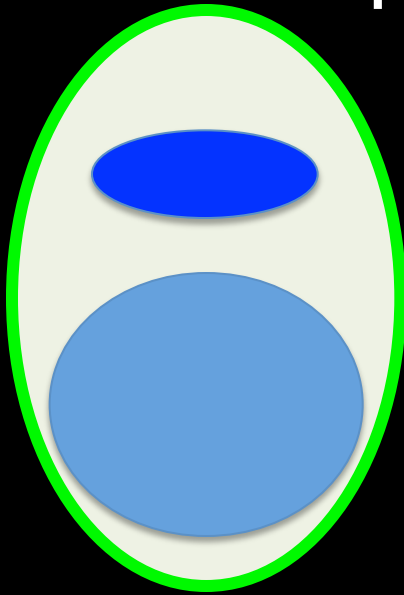
Úlcera típica da forma cutânea de leishmaniose



Corte histológico de uma lesão

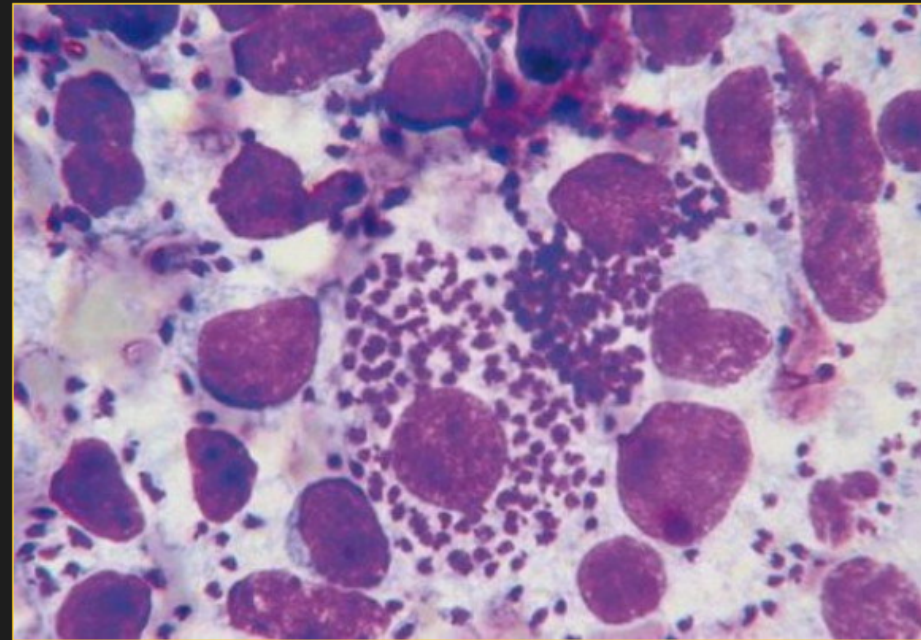
Diagnóstico

Pesquisa do AGENTE



Diagnóstico

- Pesquisa do **agente**: Exames histológicos: biópsia de lesões, linfonodos ou de medula - amastigotas



Aspiração Medula Óssea esterno cão

Diagnóstico

- Pesquisa do “material” do agente: Exames histológicos: biópsia de lesões, linfonodos ou de medula - amastigotas
- PCR

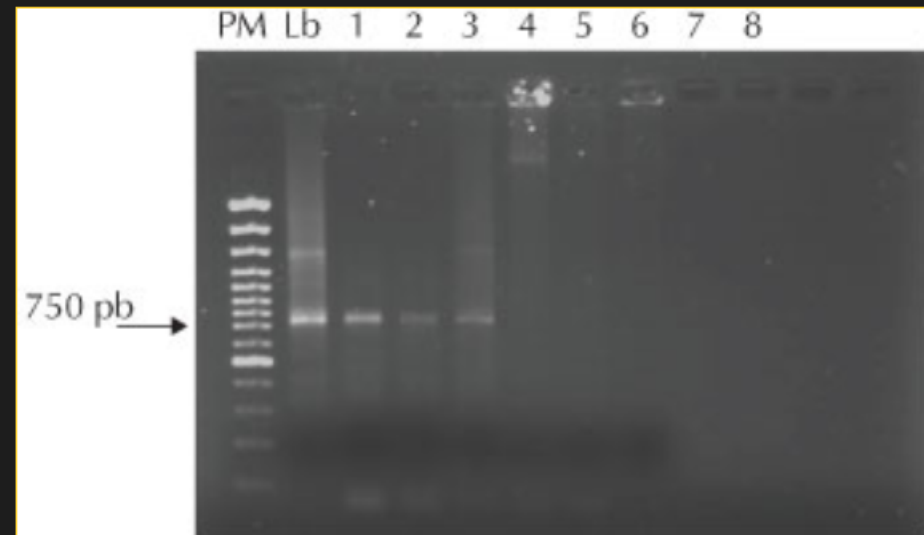
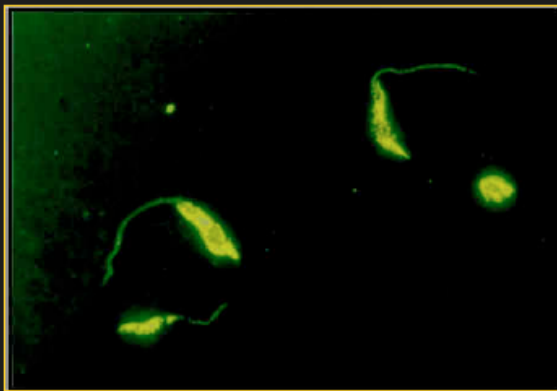


Figura. Pacientes PCR-positivo e PCR-negativo. PM= peso molecular 100 pb; Lb= *L. braziliensis* (controle+); poços 1-3=pacientes PCR-positivo; poços 4-6= pacientes PCR-negativo; poço 7=controle- (indivíduo não-infectado); poço 8=controle- (sem DNA).

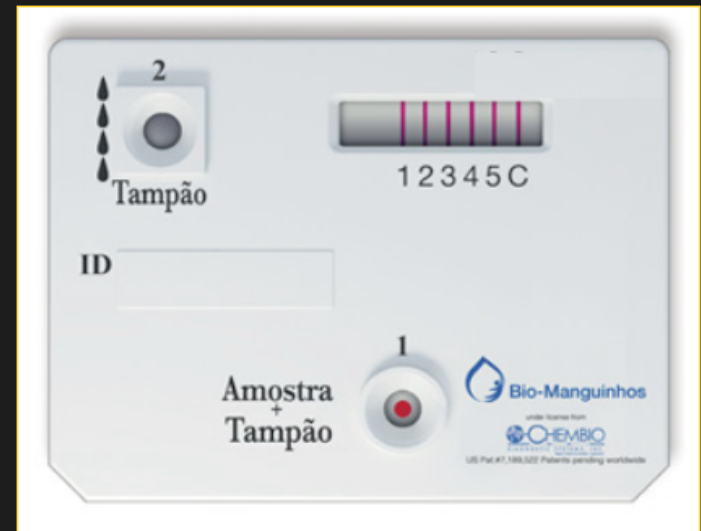
Diagnóstico

- Exames sorológicos para pesquisa de anticorpos
 - Imunofluorescência indireta (teste padrão) – conhecido como RIFI



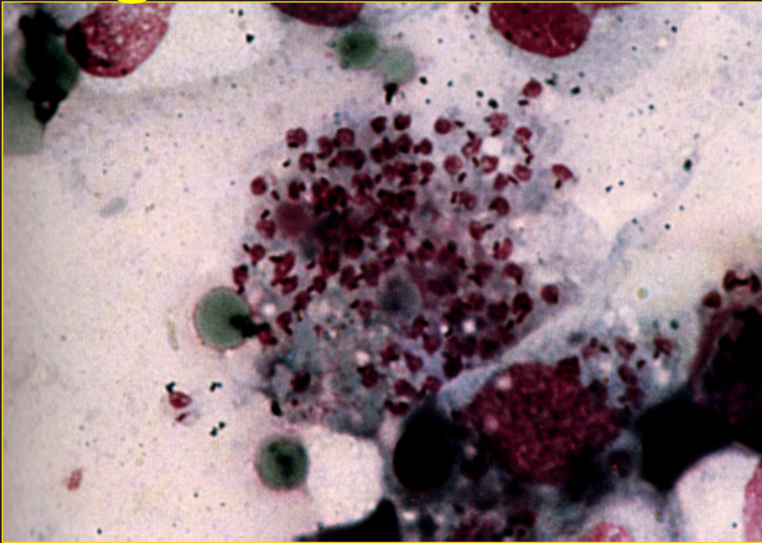
RIFI

- ELISA
- hemaglutinação
- Teste rápido DPP (Dual Path Platform) - desenvolvido por Bio-Manguinhos
 - Leitura em 15 minutos
 - Inclui controle



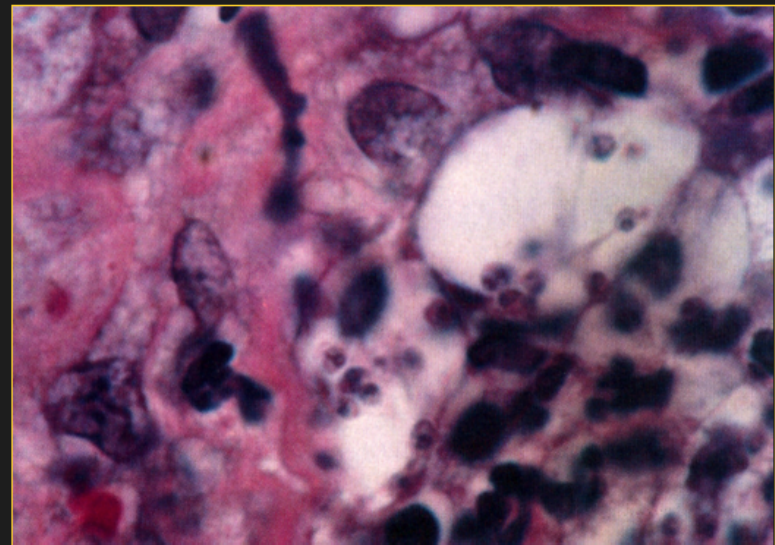
DPP

Diagnóstico



Leishmania de cão
Decalque de baço – amastigotas liberados a partir de macrófago rompido

Histopatologia



L. brasiliensis – infecção experimental em hamster
Derme contendo amastigotas dentro de vacúolos em macrófagos

Controle – tratamento (humanos)

- Antimoniais pentavalentes (inibem as enzimas necessárias para a glicólise e oxidação de ácidos graxos)
- Anti-fúngicos (interferem com a síntese de ergosterol, constituinte básico da membrana celular): cetoconazol e Anfotericina B
- O tratamento de cães é menos efetivo do que de humanos
- Mesmo com o tratamento, a infecção pode eventualmente persistir no animal, pode ocorrer transmissão do parasita para o flebotomíneo
- Após um ano → cães tratados podem apresentar **recidiva** do quadro

Controle – tratamento (cães)

- O tratamento **não cura o cão**, mas aumenta o tempo de vida do animal assim como ameniza os sinais da doença fazendo com que ele tenha uma qualidade de vida melhor.
- O tratamento elimina os sintomas, mas o animal continua portador.
- Embora reduza bastante as chances, há a possibilidade de transmissão.
- O tratamento é caro, prolongado e exige do responsável pelo animal um compromisso muito grande.
- O **cão** precisa ser **monitorado clinicamente** e com exames laboratoriais **várias vezes ao ano**
- As drogas utilizadas são **caras** e bastante **tóxicas** e só podem ser usadas em animais em bom estado clínico e jovens

Controle – vacinação

- Vacinação dos cães:
 - Anticorpos de infecção natural x sorologia positiva por imunidade induzida por vacina (potencial interferência com o programa de controle) → cães poderiam ser erroneamente eliminados.
 - Atualmente estão em desenvolvimento testes que permitirão distinguir as respostas

Controle – vacinação

- Leishmune (Fort Dodge)
 - Complexo enriquecido de glicoproteínas de promastigotas de *L. donovani*
 - FML (fucose-manose ligand)
 - Adicionado de saponina
 - Criada no Brasil na UFRJ



- Leish-Tec (Hertape Calier/UFMG)
 - Vacina de antígeno recombinante
 - Proteína A2 – antígeno específico da fase amastigota
 - Segundo o fabricante, mantém o animal soronegativo
 - Criada no Brasil pela UFMG



Controle – vacinação de cães

- Vai **proteger** adequadamente o cão contra infecções naturais?
- Vai **impedir** que o cão continue atuando como portador assintomático e fonte de infecção?
- **Duração** da proteção?
- Como distinguir cães **vacinados** dos **naturalmente infectados**?

Controle – vacinação: algumas premissas

- Vacina não tem efeito terapêutico comprovado, portanto...
- Não se indica vacinação para animais soropositivos. O animal deverá ser testado antes de ser vacinado.
- O Ministério da Saúde ainda não indica oficialmente as vacinas para o controle da leishmaniose
 - Alega-se que ainda não existe comprovação científica de que a vacinação de cães levaria a uma queda da incidência da doença em humanos.

Formas de leishmaniose e espécies de *Leishmania*

Table 1. *Leishmania* species and associated human diseases

Disease form	New World species		Old World species	
Cutaneous	<i>L. (L.) mexicana</i> complex	{	<i>L. (L.) major</i> complex	{
		<i>L. (L.) mexicana</i> <i>L. (L.) amazonensis</i> <i>L. (L.) pifanoi</i> <i>L. (L.) venezuelensis</i>		
	<i>L. (Viannia)</i> subgenus	{		
		<i>L. (V.) braziliensis</i> <i>L. (V.) peruviana</i> <i>L. (V.) lansoni</i> <i>L. (V.) naiff</i> <i>L. (V.) lansoni</i> <i>L. (V.) panamensis</i> <i>L. (V.) guyanensis</i>		
Diffuse cutaneous	<i>L. (L.) amazonensis</i> <i>L. (L.) pifanoi</i>			<i>L. (L.) aethiopica</i>
Mucocutaneous	<i>L. (V.) braziliensis</i>			
Visceral	<i>L. (L.) donovani</i> complex	{		<i>L. (L.) infantum</i> * <i>L. (L.) donovani</i>
		<i>L. (L.) chagasi</i> *		

*Generally, *L. infantum* and *L. chagasi* are the causative agents of visceral leishmaniasis; however, cases of cutaneous leishmaniasis have been reported (214, 215).

Dados complementares

Controle

Programa brasileiro de controle de leishmaniose

- **Bases:** diagnóstico e tratamento (humanos), mapeamento e sacrifício de cães sorologicamente positivos, controle do vetor (spray inseticida e uso de colar em cães).
- De 1980 a 1991: mais de 137.000 cães foram sacrificados.
- Apesar da instalação do programa, a leishmaniose ainda continua sendo um **sério problema de saúde pública**

Controle

Notificação compulsória

- Por ser questão de saúde pública o **veterinário** que confirma o diagnóstico é **obrigado a notificar** a Secretaria da saúde de seu município.

Controle - premissas

- Diagnóstico e tratamento de humanos
- Eliminação de cães soltos
- Identificação e sacrifício de cães sorologicamente positivos
- Controle do vetor (spray inseticida e uso de colar em cães com deltametrina 4%)
- Manejo ambiental – difícil, pois o inseto não requer água para a reprodução, mas **matéria orgânica em decomposição**

Controle - limitações

- Sacrifício de cães soropositivos
 - Limitações dos testes de imunofluorescência e ELISA (reações cruzadas)
 - Resistência dos proprietários em sacrificar o cão (muitas vezes em plena saúde e assintomático)
 - Falta de evidência suficiente que esta medida leva à solução do problema – regiões que sacrificaram cães mantiveram altos níveis de leishmaniose
 - Possível existência de outros reservatórios

Controle – limitações

Controle do vetor

- Colar impregnado com inseticida (deltametrina) tem boa atuação em cães em regiões endêmicas
- Controle do vetor é limitado e difícil – localização dos criatórios de flebótomos difícil

Portaria Interministerial

nº 1426 de 11/07/2008

- Proíbe o tratamento de leishmaniose visceral canina com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

Portaria nº 1.426

Definições dos termos

- II - **caso canino confirmado de leishmaniose visceral por critério laboratorial**: cão com manifestações clínicas compatíveis com leishmaniose visceral e que apresente teste sorológico reagente ou exame parasitológico positivo;
- III - **caso canino confirmado de leishmaniose visceral por critério clínico-epidemiológico**: todo cão proveniente de áreas endêmicas ou onde esteja ocorrendo surto e que apresente quadro clínico compatível de leishmaniose visceral, sem a confirmação do diagnóstico laboratorial;
- IV - **cão infectado**: todo cão assintomático com sorologia reagente ou parasitológico positivo em município com transmissão confirmada, ou procedente de área endêmica. Em áreas sem transmissão de leishmaniose visceral é necessária a confirmação parasitológica; e
- V - **reservatório canino**: animal com exame laboratorial parasitológico positivo ou sorologia reagente, independentemente de apresentar ou não quadro clínico aparente.

Projeto de Lei 510/10

PROJETO DE LEI Nº 510, DE 2010

Dep. Estadual Feliciano Filho

Normatiza o controle da eutanásia de cães portadores de Leishmaniose Visceral Canina

A ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO ESTADO DE SÃO PAULO DECRETA:

Artigo 1º - Para efeito de realização de eutanásia em cães para o controle da Leishmaniose Visceral Canina no Estado de São Paulo, é obrigatória a realização de, pelo menos, 01 (hum) exame parasitológico com resultado positivo ou 01(hum) teste sorológico com proteína recombinante, considerados exames confirmatórios.

Artigo 2º - Os exames sorológicos de antígenos totais para investigação ou inquérito epidemiológico realizados pelos órgãos de controle de zoonoses, canis públicos, unidades de saúde e estabelecimentos oficiais congêneres do Estado de São Paulo terão valor somente para efeito de levantamento epidemiológico, sendo vedada a sua utilização para fins de diagnóstico ou como critério para a realização de eutanásia dos cães positivos.

Parágrafo único - Os animais com resultado positivo nos exames sorológicos de antígenos totais deverão ser considerados suspeitos, e poderão, a critério do Poder Público interessado, realizar qualquer um dos exames parasitológicos ou exame sorológico com antígeno recombinante para a confirmação do estado de portador.

Artigo 3º - Para efeito desta lei, consideram-se:

I- Exames Parasitológicos: Aqueles exames cujos métodos de pesquisa identificam a presença direta do parasita ou de algum de seus componentes, tais como as Reações de Imuno-histoquímica ou Imunocitoquímica, PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina), etc.

II- Exames sorológicos de antígenos totais: Aqueles exames cujos métodos identificam a presença de anticorpos contra o parasito, tais como RIFI (Reação de Imunofluorescência Indireta, ELISA (Ensaio Imunoenzimático), etc.

Projeto de Lei 510/10

III- Exames sorológicos de antígenos recombinantes: Aqueles exames cujos métodos detectam anticorpos contra proteínas específicas do parasito e utilizam como antígeno proteínas recombinantes. Esses testes minimizam a ocorrência de reações cruzadas com outras enfermidades e com a forma cutânea da leishmaniose, quando comparado com a sorologia de antígenos totais.

Artigo 4º - Os exames confirmatórios deverão ser realizados de forma gratuita pelos órgãos que controlam zoonoses, ou por clínicas e laboratórios conveniados pelas prefeituras.

Artigo 5º - Somente serão considerados portadores da leishmaniose visceral canina os cães que apresentarem resultado positivo para qualquer um dos exames confirmatórios, a critério do Poder Público interessado.

Artigo 6º - Nos termos do artigo 5º, inciso LV, da Constituição Federal do Brasil, fica garantido o direito ao contraditório sob a forma de realização de contraprova dos exames parasitológicos realizados na rede pública autorizada, os quais deverão ser arcados pelo Poder Público interessado e mediante requerimento por escrito do proprietário do animal.

Parágrafo único - Fica a critério do proprietário do animal a realização da contraprova dos exames com resultados positivos em clínicas ou laboratórios particulares, devidamente credenciados e na Rede Oficial do Ministério da Saúde para o Diagnóstico da Leishmaniose Canina, desde que este atenda ao caput deste artigo, cabendo a ele o pagamento dos custos.

Artigo 7º - Os animais somente poderão ser submetidos à eutanásia se, cumulativamente:

I- o exame parasitológico escolhido apresentar resultado positivo;

II- o exame de confirmatório, se realizado, apresentar resultado positivo;

III- não existir possibilidade de tratamento da doença.

IV- o proprietário assinar um termo de consentimento livre e esclarecido, formulado pelo Centro de Controle de Zoonoses, o qual deve conter todas as informações prestadas ao proprietário, inclusive da possibilidade de requerer a contraprova dos exames positivos do Poder Público ou realizá-la a seu custo, e de optar pelo tratamento sob acompanhamento de médico veterinário.

Posição do CRMV-SP

CRMV-SP Pedido de VETO ao PL 510/10
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA VETERINÁRIA
ESTADO DE SÃO PAULO

GAB/OF. Nº. 1305/2010

São Paulo, 30 de junho de 2010.

À Sua Excelência o Senhor
Dr. Alberto Goldman
Governador do Estado de São Paulo
Av. Morumbi, 4.500
05650-000 – São Paulo/SP

Excelentíssimo Senhor Governador,

No último dia 23 foi aprovado pela 20ª Sessão Extraordinária da Assembléia Legislativa do Estado de São Paulo, Projeto de Lei nº 510/2010 que normatiza o controle da eutanásia de cães portadores de Leishmaniose Visceral Canina.

Considerando que a Leishmaniose Visceral é doença de notificação compulsória em todo território nacional e apresenta alta letalidade e, ainda, o Projeto de Lei apresenta pontos conflitantes em relação ao controle desta enfermidade, podendo colocar em risco a saúde humana e animal, vimos a presença de Vossa Excelência sugerir o veto ao referido PL.

Esclarecemos ainda, que não foram consultados os órgãos profissionais envolvidos no controle desta doença, inclusive este Conselho Regional de Medicina Veterinária, conforme previsto no artigo 9º da Lei Federal nº 5517, de 23 de outubro de 1968.

Na expectativa de merecer de Vossa Excelência a atenção especial que o assunto requer, apresentamos os nossos protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

FRANCISCO CAVALCANTI DE ALMEIDA - CRMV-SP 1012 - Presidente

Posição do CRMV-SP

CRMV-SP Pedido de VETO ao PL 510/10
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA VETERINÁRIA
ESTADO DE SÃO PAULO

GAB/OF. Nº. 1305/2010

São Paulo, 30 de junho de 2010.

À Sua Excelência o Senhor
Dr. Alberto Goldman
Governador do Estado de São Paulo
Av. Morumbi, 4.500
05650-000 – São Paulo/SP

Excelentíssimo Senhor Governador,

No último dia 23 foi aprovado pela 2ª Sessão Extraordinária da Assembléia Legislativa do Estado de São Paulo, Projeto de Lei nº 510/2010 que normatiza o controle da eutanásia de cães portadores de Leishmaniose Visceral Canina.

Considerando que a Leishmaniose Visceral é doença de notificação compulsória em todo território nacional e apresenta alta letalidade e, ainda, o Projeto de Lei apresenta pontos conflitantes em relação ao controle desta enfermidade, podendo colocar em risco a saúde humana e animal, vimos a presença de Vossa Excelência sugerir o veto ao referido PL.

Esclarecemos ainda, que não foram consultados os órgãos profissionais envolvidos no controle desta doença, inclusive este Conselho Regional de Medicina Veterinária, conforme previsto no artigo 9º da Lei Federal nº 5517, de 23 de outubro de 1968.

Na expectativa de merecer de Vossa Excelência a atenção especial que o assunto requer, apresentamos os nossos protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

FRANCISCO CAVALCANTI DE ALMEIDA
CRMV-SP 1012
Presidente

Governador de SP VETA PL 510/10

Projeto de Lei 1738/2011

- Tramita na Câmara Federal o projeto de lei 1738/2011, de autoria do deputado federal **Geraldo Resende** (PMDB/MS) que prevê o fim da obrigatoriedade de sacrifício de animais infectados pela leishmaniose em todo o país. A matéria defende que o sistema de saúde pública deve implantar uma **política nacional de vacinação e tratamento de animais**.
- Após conclusão desta etapa, com o parecer do relator, o projeto poderá seguir para votação

MAPA autoriza o licenciamento do medicamento MILTEFOSAN

Nota técnica No11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA

Ministério da
**Agricultura, Pecuária
e Abastecimento**

G O V E R N O F E D E R A L

BRASIL

PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA



MAPA autoriza o licenciamento do medicamento MILTEFOSAN

Nota técnica No11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA

Por meio da **Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 MAPA/MS**, assinada pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento e pelo Ministério da Saúde foi autorizado o registro do produto **MILTEFORAN**, sob número SP 000175-9.000003, de propriedade da empresa **VIRBAC SAÚDE ANIMAL**, indicado para o tratamento da leishmaniose visceral de cães.

O licenciamento do medicamento foi emitido respeitando-se as determinações da **Portaria Interministerial nº1.426** de 11 de julho de 2008, que regulamenta o tratamento de cães, proibindo tratamento da leishmaniose visceral (LV) com produtos de uso humano ou não registrados no MAPA.

Durante o processo de análise da solicitação de registro, o Ministério da Saúde (MS) foi consultado, emitido Parecer Técnico favorável ao pleito, uma vez que a Miltefosina, princípio ativo do medicamento em questão, não é uma droga utilizada para o tratamento da doença em humanos no Brasil e, de acordo com as evidências científicas geradas até o momento, não apresenta eficácia para ser incorporada no protocolo terapêutico da leishmaniose visceral (LV).

MAPA autoriza o licenciamento do medicamento MILTEFOSAN

Nota técnica No11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA

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.

A emissão da licença do MILTEFORAN pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento não caracteriza provimento imediato do produto ao mercado nacional, visto que a comercialização dependerá de outros fatores que envolvem a importação do medicamento pela empresa representante exclusiva do produto no Brasil.

Ressalta-se a necessidade de cumprimento do protocolo de tratamento descrito na rotulagem do produto respeitando-se a necessidade de reavaliação clínica, laboratorial e parasitológica periódica pelo médico veterinário, a necessidade de realização de novo ciclo de tratamento, quanto indicado e a recomendação de utilização de produtos para repelência do flebotomíneo, inseto transmissor do agente causal da Leishmaniose visceral canina.

MAPA autoriza o licenciamento do medicamento MILTEFOSAN

Nota técnica No11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA

MILTEFORAN / protocolo de tratamento descrito na rotulagem do produto respeitando-se a necessidade de:

- reavaliação clínica, laboratorial e parasitológica periódica pelo médico veterinário,

- a necessidade de realização de novo ciclo de tratamento, quanto indicado e;

- a recomendação de utilização de produtos para repelência do flebotomíneo, inseto transmissor do agente causal da Leishmaniose visceral canina.

Bibliografia

- Amaral, T. (2009). Leishmaniose Visceral Canina. *Cães & Gatos* **123**: 20-24.
- Clínica Veterinária nº 71, Novembro/Dezembro de 2007. Uma edição especial sobre Leishmaniose com vários artigos.
- Leishmune - <http://www.leishmune.com.br/>
- Leish-Tec - <http://www.hertapecalier.com.br/>; <http://www.hertapecalier.com.br/images/arqConteudo/4900aabb8f1dc.pdf>
- Rey, L. (2008). *Parasitologia*. Quarta edição. Editora Guanabara Koogan, Brasil.
- Roberts, L.S.; Janovy Jr, J. & Schmidt, P. (2004). *Foundations of Parasitology*. Seventh Edition. McGraw-Hill Science/Engineering/Math, USA.
- Portaria nº 1426 de 11/07/2008 - http://www.cfmv.org.br/portal/legislacao/outras_normas/porta1426.pdf

- <http://blogs.diariodepernambuco.com.br/esportes/?p=10838>
- <http://matarnaeresolve.blogspot.com.br/>
- <http://leishmanews.blogspot.com.br/2011/04/wspa-contra-leishmaniose-proteja-o-seu.html>
- <http://www.sbmt.org.br/portal/tratamento-de-caes-com-lvc-fica-autorizado-com-o-milteforan/>
- <https://www.virbac.com.br/home/noticias/assessoria-de-imprensa/main/assessoria-de-imprensa/ministerio-da-agricultura-aprova.html>