

LEISHMANIOSE



Porque estudar leishmaniose?

Grande endemia: 98 países

~12 milhões pessoas infectadas (2mi/ano)

350 milhões de pessoas ameaçadas de infecção

Alta incidência no Brasil

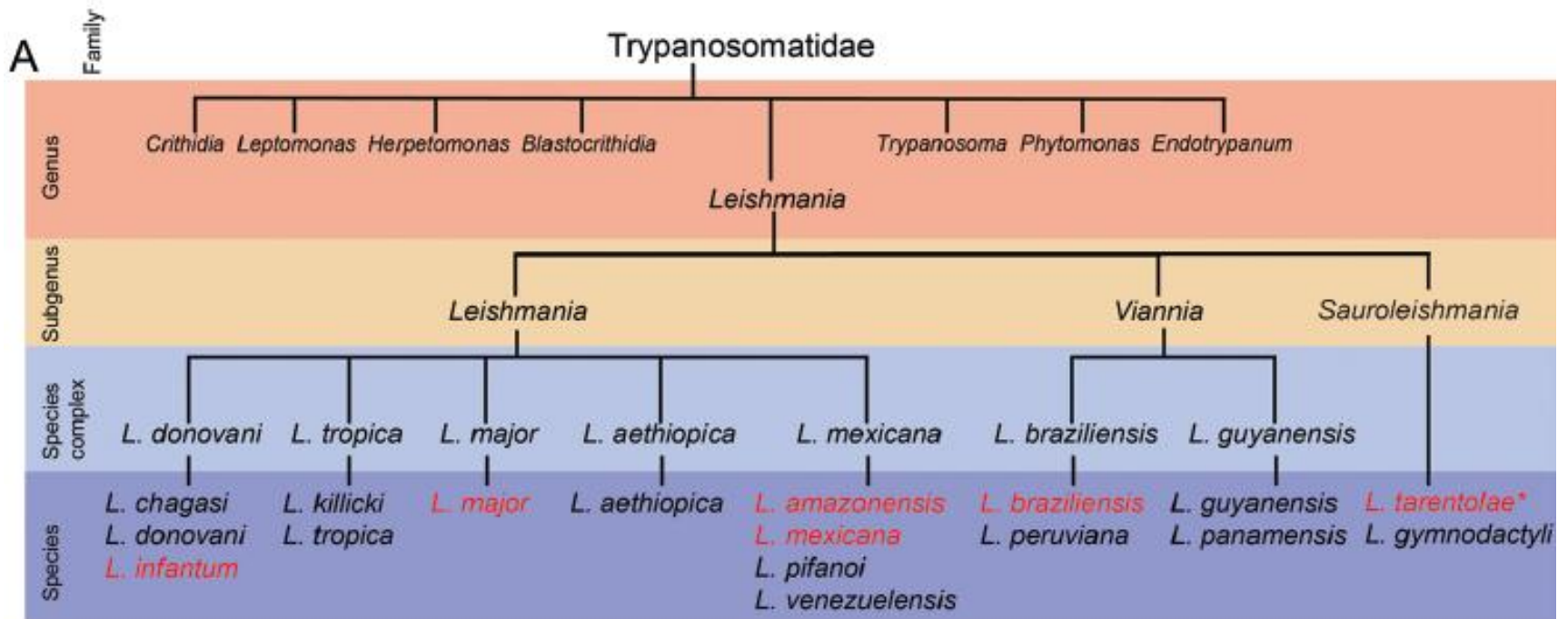
Deprime sistema imunológico- associação com HIV

✓ *Enfoque desta aula:*

- *Agente etiológico*
- *Epidemiologia*
- *Ciclo de vida*
- *Transmissão (vetor)*
- *Patogenia*
- *Diagnóstico*
- *Tratamento*
- *Controle*

Tripanossomatídeos

Ordem Kinetoplastida
Família Trypanosomatidae



Real et al., 2013

Ancestral de tripanosomatídeos: parasita de insetos

Gênero *Leishmania*

Sub-gêneros *Leishmania*
Viannia

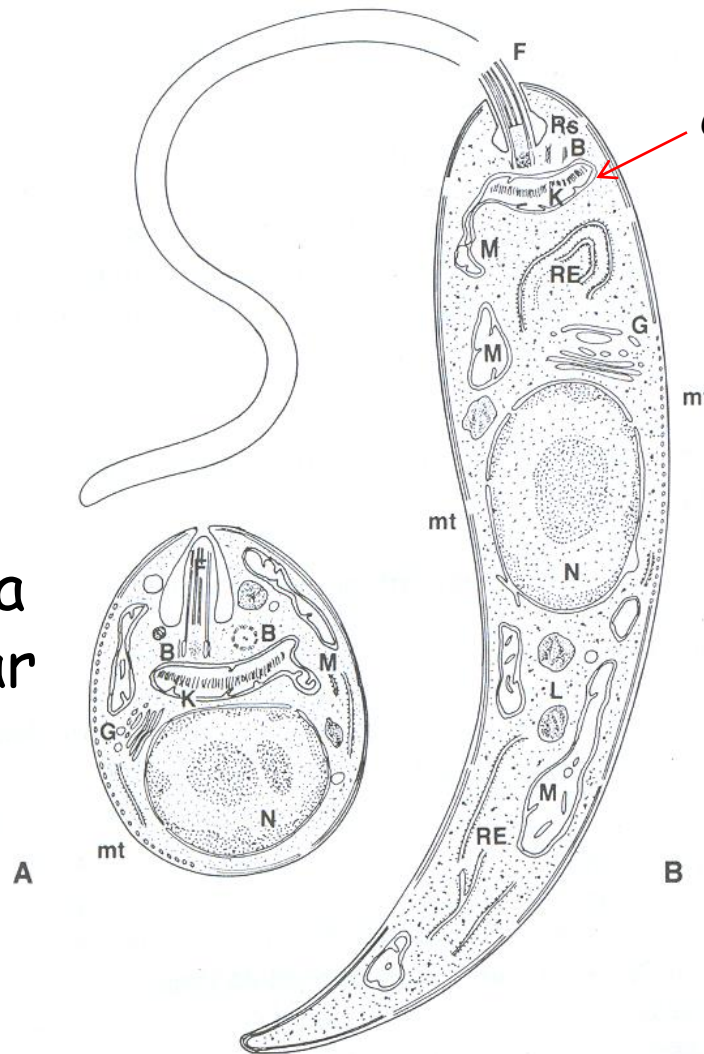


Diferenciação no tubo digestivo do inseto:
Leishmania no intestino anterior e médio,
Viannia no anterior, médio e posterior

Diferenças no genoma, RNAi, vírus de RNA (?)...

FORMAS DO PARASITA

Amastigota
Intracelular
(2-6µm)



CINETOPLASTO

Promastigota
Vetor, cultura
(14-20µm)

Bactéria~0,5µm, linfócito ~ 12µm

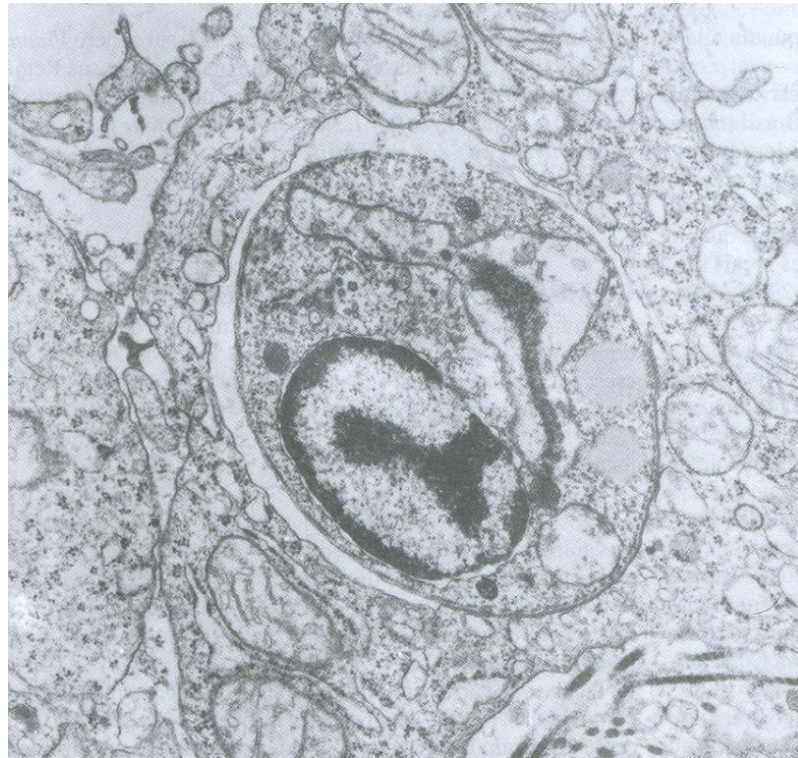
Promastigota



Reprodução por fissão binária no inseto vetor
Forma invasiva: promastigota metacíclico

Amastigota

Infecta células do sistema mononuclear fagocítico:
macrófagos, neutrófilos, células dendríticas
Reprodução por fissão binária



ESPÉCIES DO GÊNERO LEISHMANIA

Mais de 20 espécies patogênicas ao homem

Evolução clonal- spp separadas há 15-50 milhões de anos,
2,5% genes espécie-específicos

Espécies morfológicamente semelhantes (exceções)

Transmitidos por diferentes espécies de flebotomíneos-
compatibilidade vetorial

Infectam diferentes hospedeiros vertebrados

Diferem quanto as moléculas de adesão, fatores de
virulência e formas clínicas

Identificadas por métodos moleculares

Espécies x Formas clínicas

TEGUMENTAR

Cutânea localizada *L. V. braziliensis,*
L. L. amazonensis,
L. V. guyanensis
L. L. major

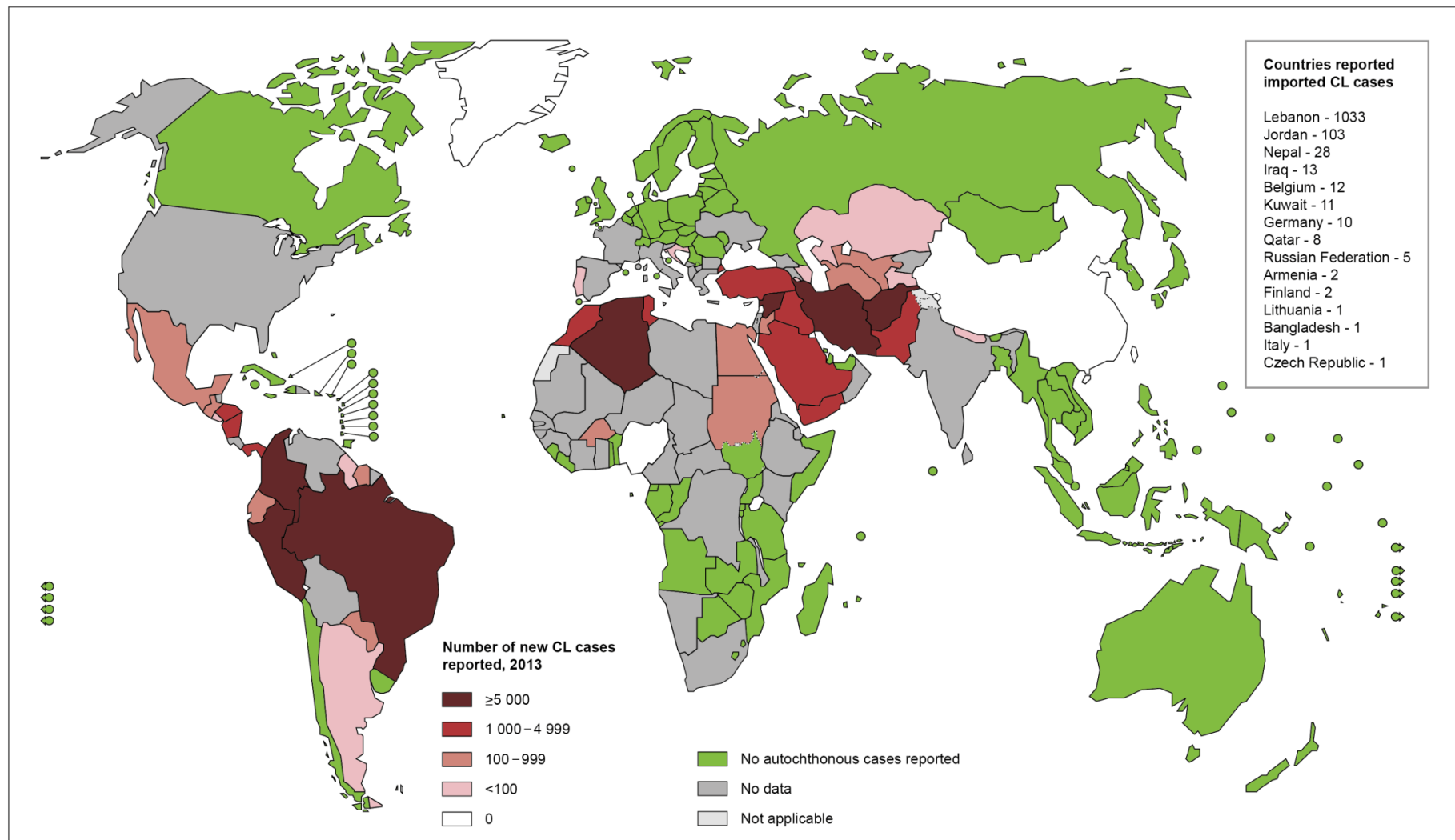
Cutânea difusa *L. L. amazonensis*

Mucosa/mucocutânea *L. V. braziliensis*

VISCERAL

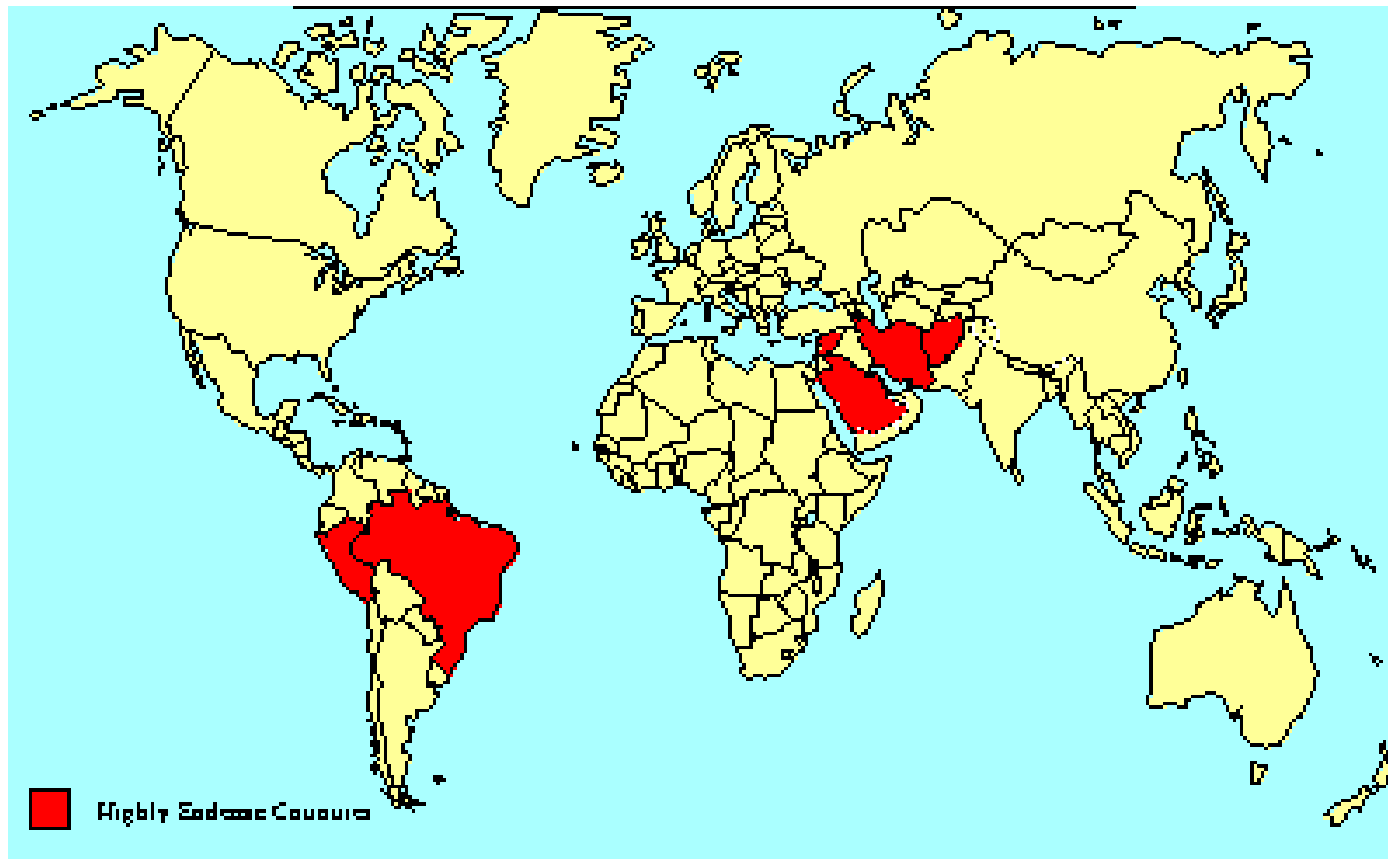
L. L. chagasi, L. L. donovani

Distribuição Geográfica da Leishmaniose Cutânea (Tegumentar)



1,5 milhão de casos novos por ano

(2013)



90% cutâneas: Afeganistão, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita, Síria

90% mucosas: Bolívia, Brasil, Peru

1300-2500 soldados americanos com LC após Afeganistão e Iraque

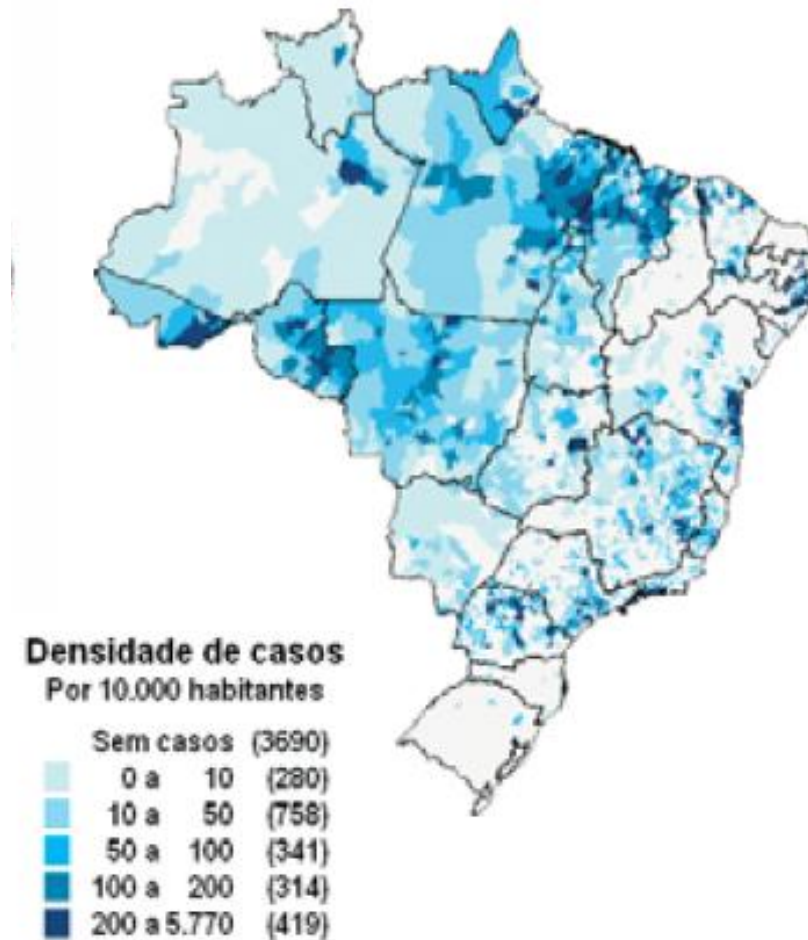
Leishmaniose Tegumentar no Brasil: 72.800-119.600 casos/ano

Table 7. Reported and estimated incidence of cutaneous leishmaniasis in the American region.

	Reported CL cases/year	Years of report	Estimated annual CL incidence
Argentina	261	2004–2008	730 to 1200 ¹
Belize		no data	
Bolivia	2647	2004–2008	7400 to 12,200 ¹
Brazil	<u>26,008</u>	2003–2007	to <u>119,600</u> ¹
Colombia	17,420	2005–2009	48,800 to 80,100 ¹
Costa Rica	1249	2002–2006	3500 to 5700 ¹
Dominican Republic		no data	0 to 0
Ecuador	1724	2004–2008	4800 to 7900 ¹
El Salvador		no data	0 to 0
French Guyana	233	2004–2008	650 to 1100 ¹
Guatemala	684	2004–2008	1900 to 3100 ¹
Guyana	16	2006–2008	50 to 70 ¹
Honduras	1159	2006–2008	3200 to 5300 ¹
Mexico	811	2004–2008	2300 to 3700 ¹
Nicaragua	3222	2003–2007	9000 to 14,800 ¹
Panama	2188	2005–2009	6100 to 10,100 ¹
Paraguay	431	2004–2008	1200 to 2000 ¹
Peru	6405	2004–2008	17,900 to 29,500 ¹
Suriname	3	2005–2007	8 to 14 ¹
Venezuela	2480	2004–2008	6900 to 11,400 ¹
REGION	66,941		187,200 to 307,800

¹Underreporting considered mild (2.8–4.6-fold) based on data from Argentina [29].

Leishmaniose Tegumentar no Brasil



Sinan/ SVS-MS
2004

Doença de ampla distribuição no território nacional (N, NE, CO, SE)

Tegumentar= cutânea, cutânea difusa e mucosa

Principais agentes da LTA no Brasil:

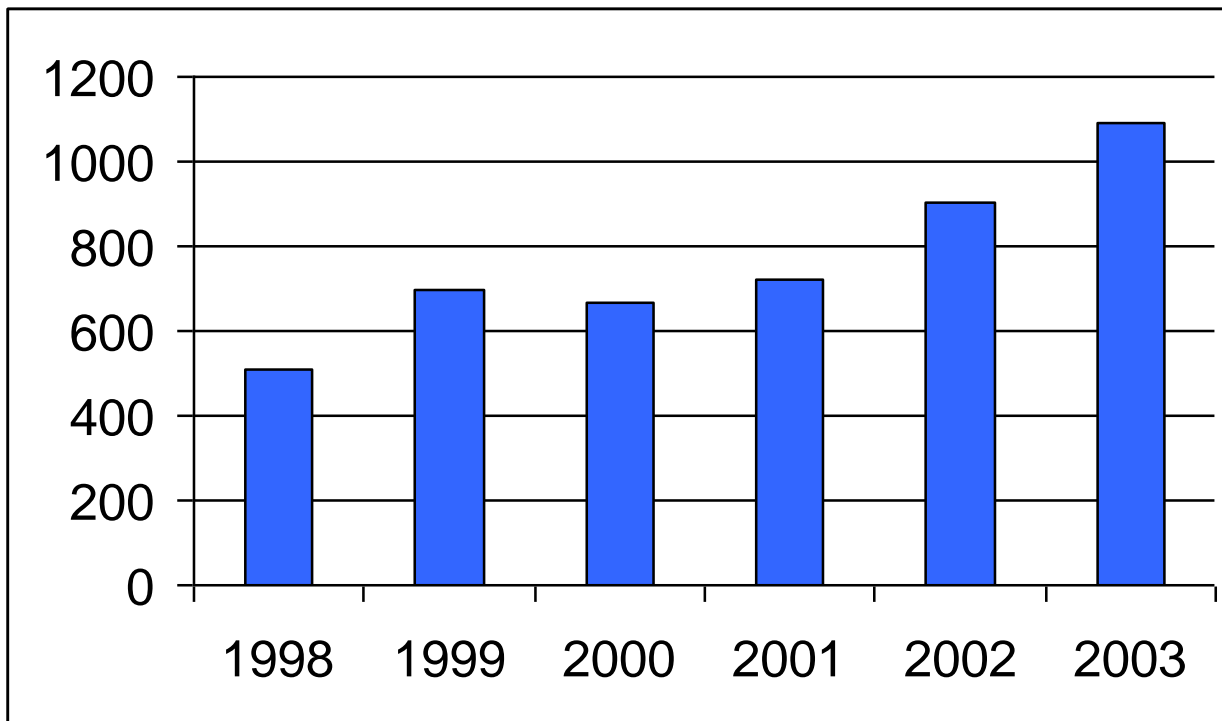
Leishmania (V.) braziliensis, *L.(L.) amazonensis*



Fonte: SVS/MS

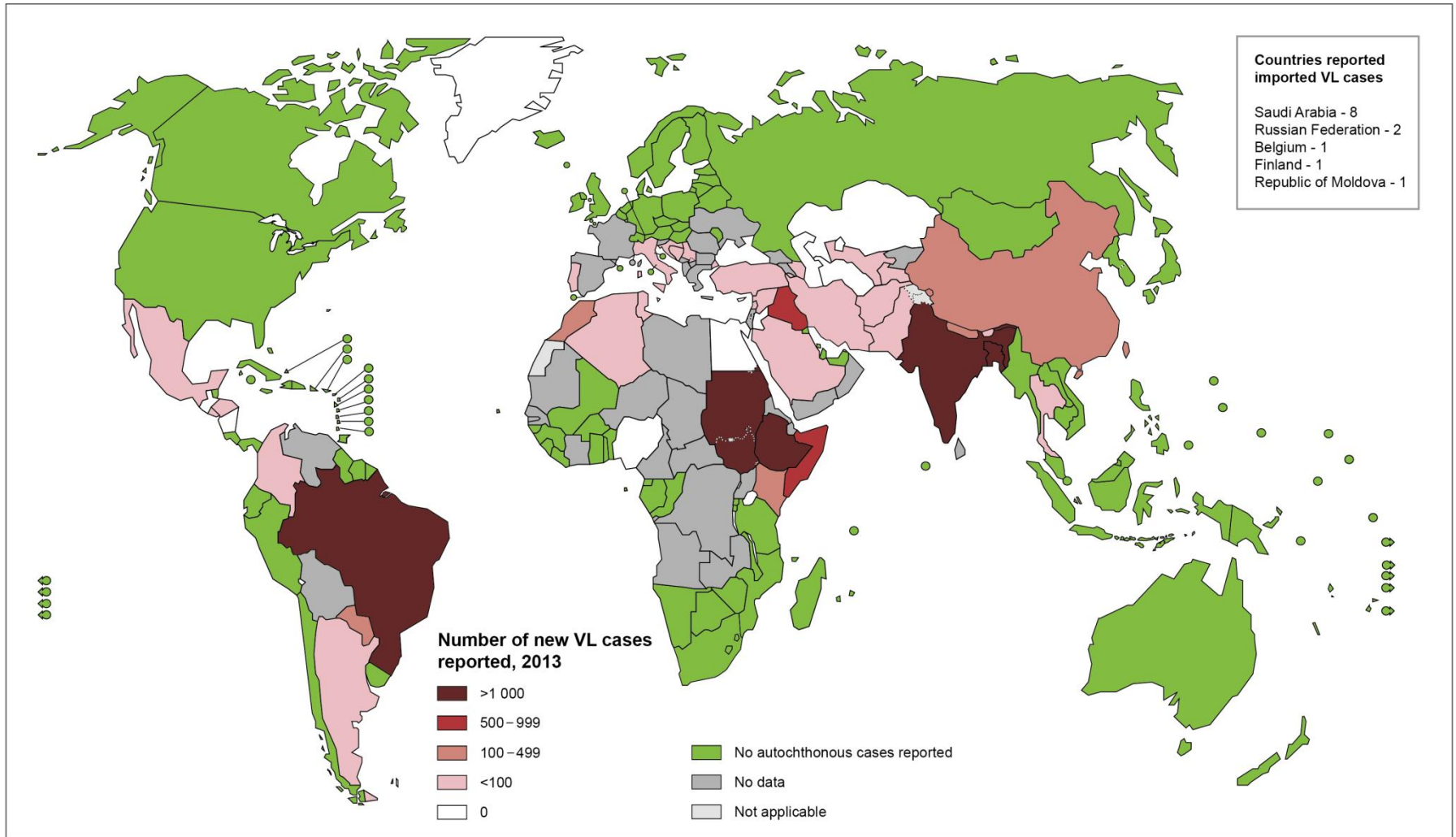
2005

Leishmaniose cutânea - Estado de SP



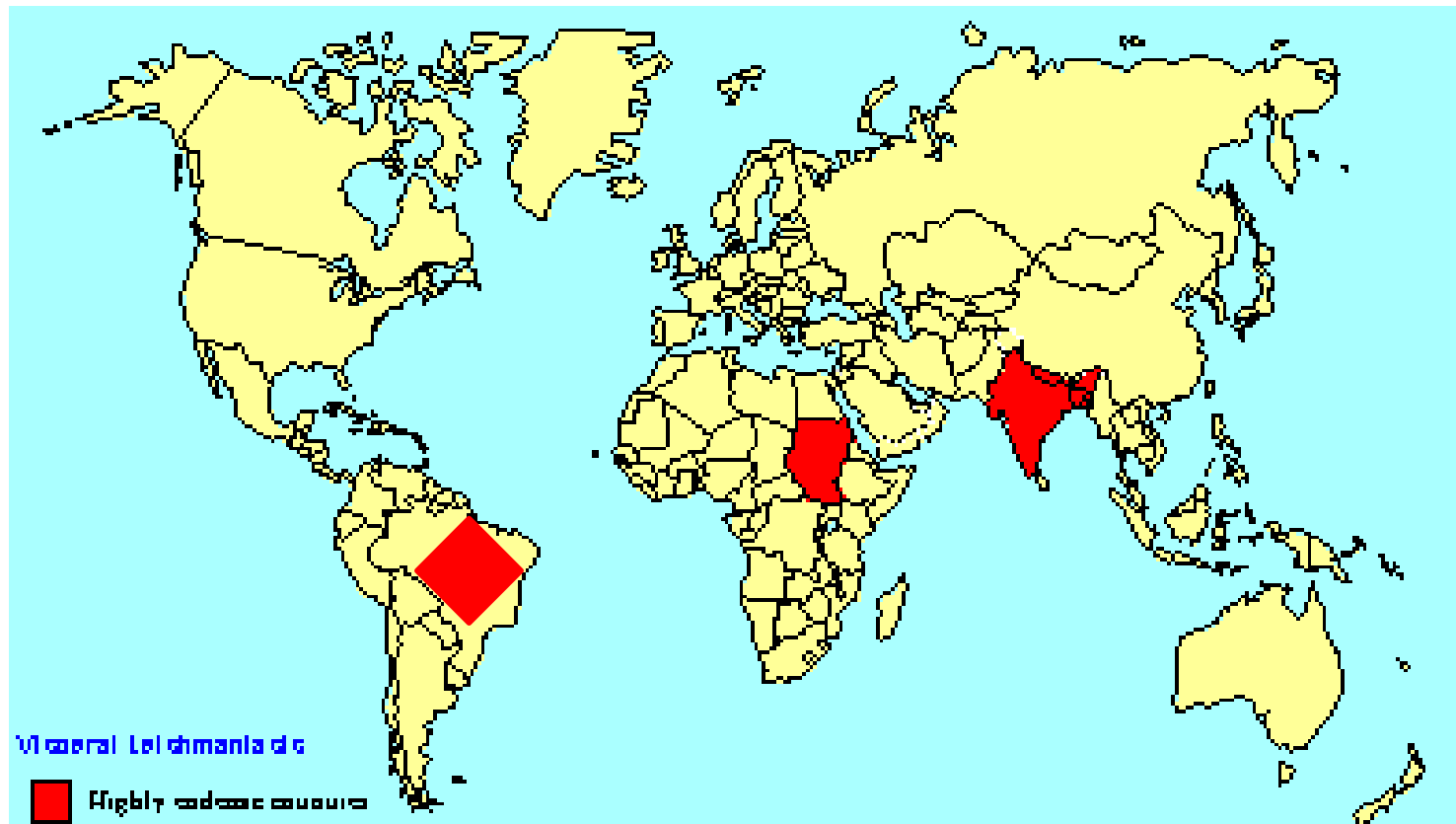
SUCEM

Distribuição Geográfica da Leishmaniose Visceral



500.000 casos novos por ano

2013



90% viscerais: Bangladesh, Brasil, Índia, Nepal, Sudão

Índia: 50% dos casos do mundo; Bihar (rural): 90% dos casos indianos

Leishmaniose Visceral no Brasil: 4200 e 6300 casos/ano

Table 1. Reported and estimated incidence of visceral leishmaniasis in the American region.

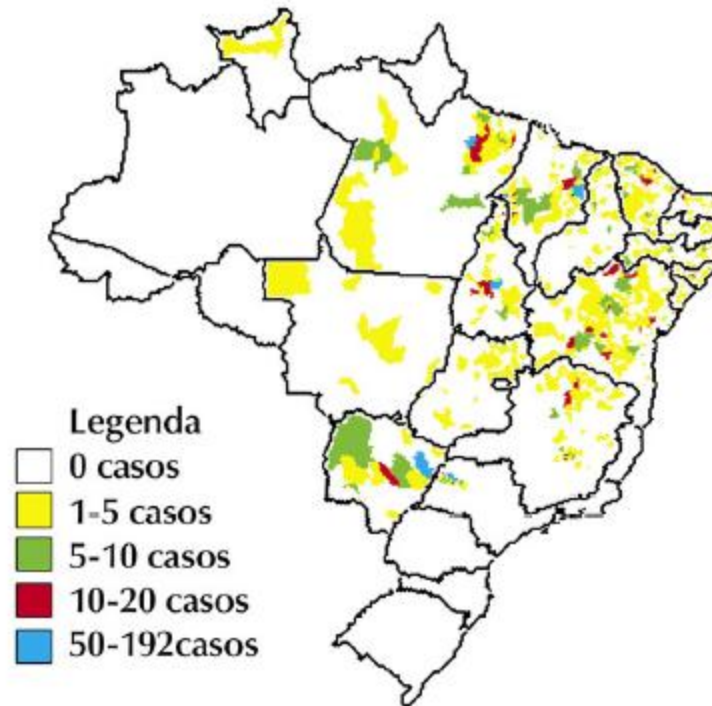
	Reported VL cases/year	Years of report	Estimated annual VL incidence
Argentina	8	2004–2008	20 to 30 ¹
Bolivia	0	2008	
Brazil	<u>3481</u>	2003–2007	<u>4200</u> to <u>6300</u> ²
Colombia	60	2004–2008	70 to 110 ²
El Salvador		no data	
Guatemala	15	2004–2008	20 to 30 ²
Honduras	6	2004–2008	7 to 10 ²
Mexico	7	2004–2008	8 to 12 ²
Nicaragua	3	2003–2007	3 to 5 ²
Paraguay	48	2004–2008	100 to 200 ¹
Venezuela	40	2004–2008	50 to 70 ²
Region	3668		4500 to 6800

¹Underreporting considered moderate (2–4-fold) based on recent introduction of VL into the country.

²Underreporting considered mild (1.2–1.8-fold) based on data from Brazil [25].

Leishmaniose Visceral no Brasil

Figura 2 - Distribuição de casos autóctones de Leishmaniose Visceral segundo município, Brasil 2002



Fonte: SINAN- COVEV/ CGDT/DEVEP/SVS/MS

Distribuição ampla: N, NE, SE, CO

Região NE: 90% dos casos na década 90 para 77% em 2000

Urbanização da LV (surtos RJ, BH, Araçatuba, Natal, São Luís, Santarém, etc..)

Fonte: Manual de Vigilância e Controle da LV, Min Saúde

Uma doença anunciada

Infecção letal causada por parasita de uma só célula, a leishmaniose visceral avança sobre as cidades brasileiras

Revista FAPESP, set 2008

Mais agressiva: matava 3/100, agora 7/100

Atingiu cidades- 8/10 brasileiros em cidades; 30% matas consumidas

Avanço em direção a SP: Gasoduto Brasil-Bolivia, migrações
30km/ano

1º caso em 1999 em Araçatuba
Em 9 anos 1258 casos (112 mortes)

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS HUMANOS DE LV POR MUNICÍPIO DO ESTADO DE SÃO PAULO – 1999 A 2006

1999

Municípios da DIR VI



Fonte: Div. de Zoonoses

2000

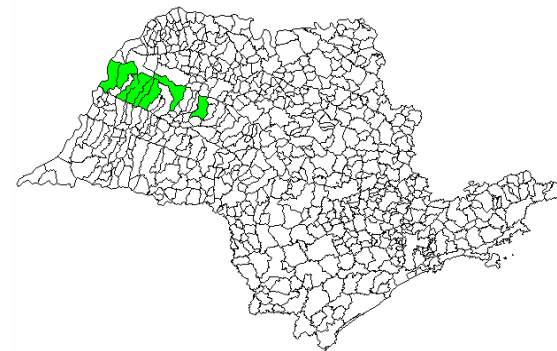
Municípios da DIR VI



Fonte: Div. de Zoonoses

2001

Municípios da DIR VI



Fonte: Div. de Zoonoses

2002

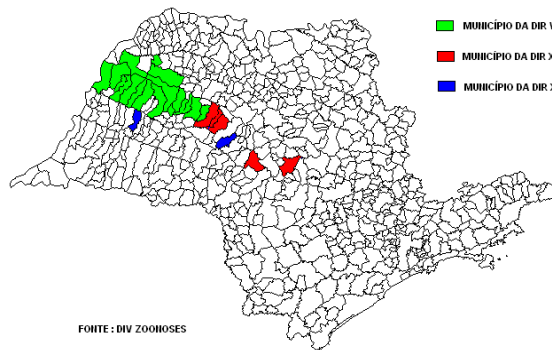
Municípios da DIR VI
Municípios da DIR X



Fonte: Div. de Zoonoses

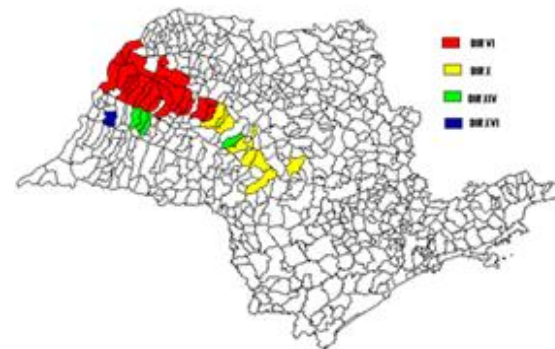
2004

MUNICÍPIO DA DIR VI - ARAÇA
MUNICÍPIO DA DIR X - BAURÚ
MUNICÍPIO DA DIR XIV - MARI



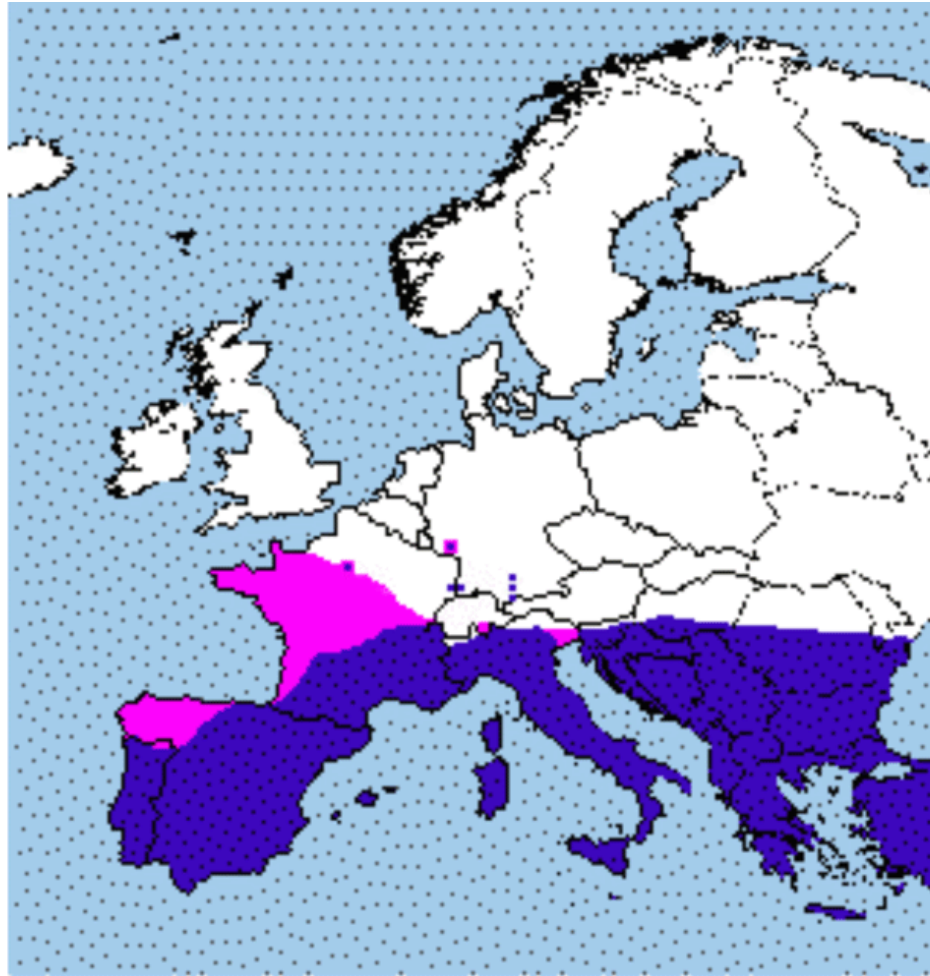
FORTE: DIV ZOONOSES

2006

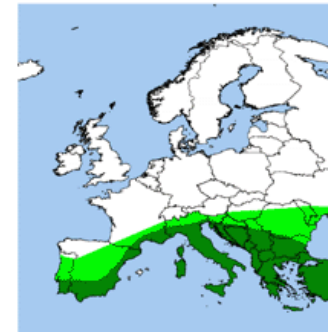


FORTE: DIV ZOONOSES JUNG

Leishmaniose Visceral na Europa



Cutânea



Blue = distribution of visceral leishmaniasis

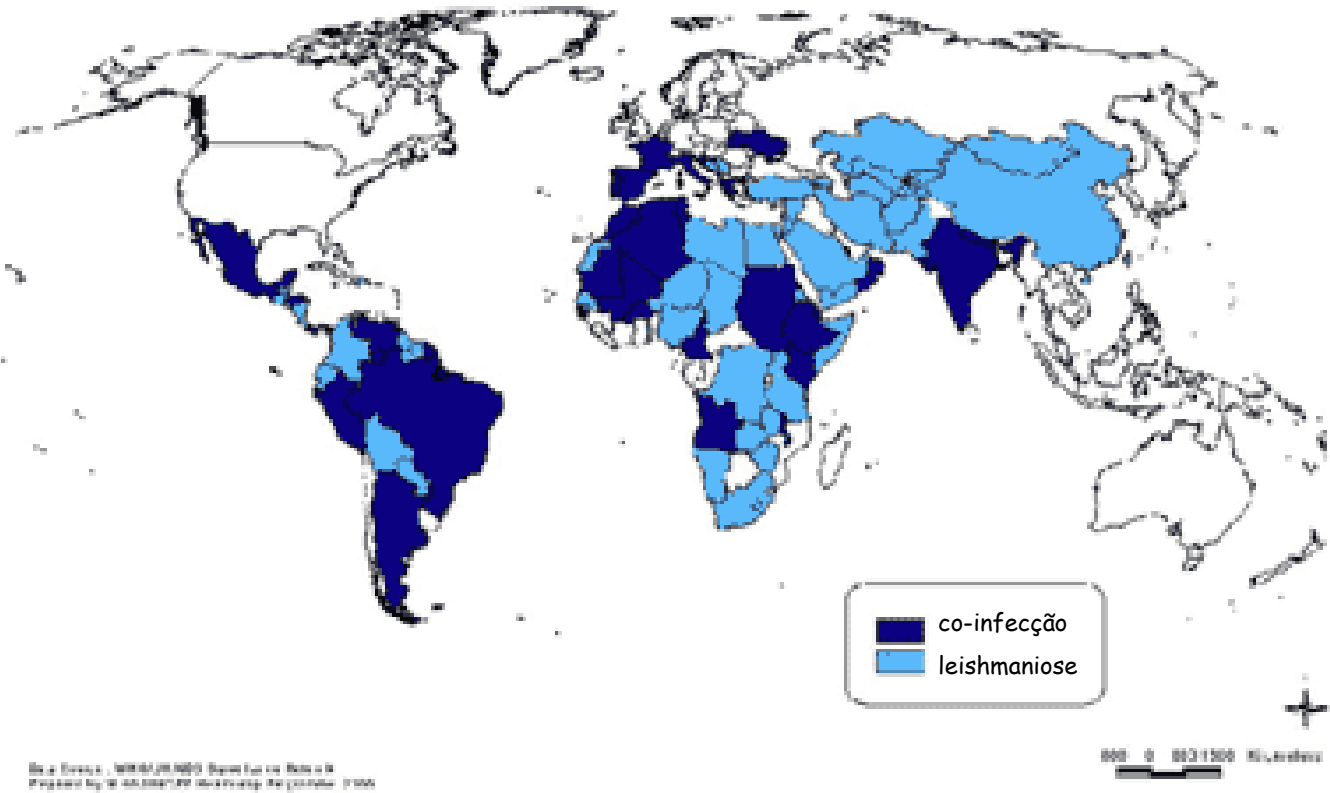
Red = distribution of the visceral leishmaniasis vector sandflies

Dark green = distribution of cutaneous leishmaniasis

Light green = distribution of cutaneous leishmaniasis vector sandflies

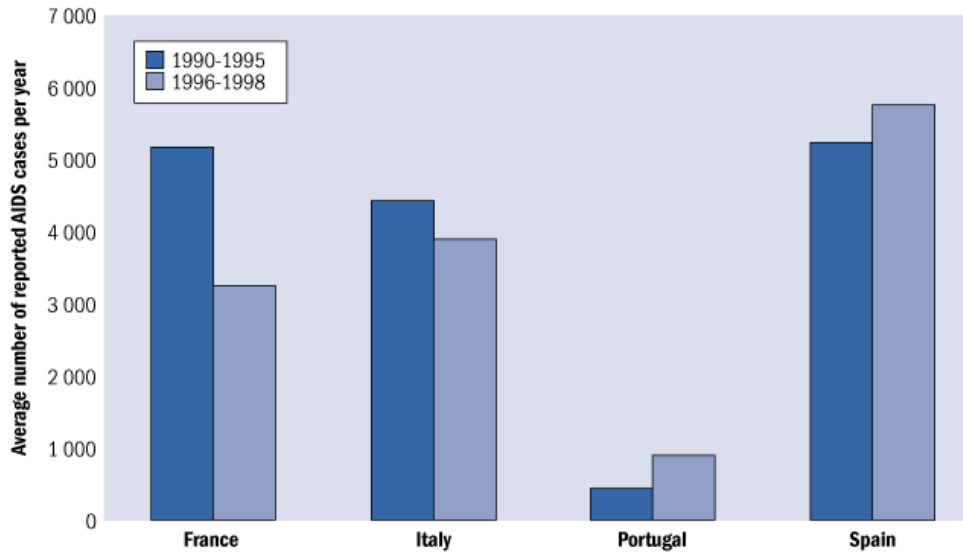
Distribuição geográfica leishmaniose visceral/AIDS

34 Countries Reporting Leishmania / HIV Co-Infection Worldwide

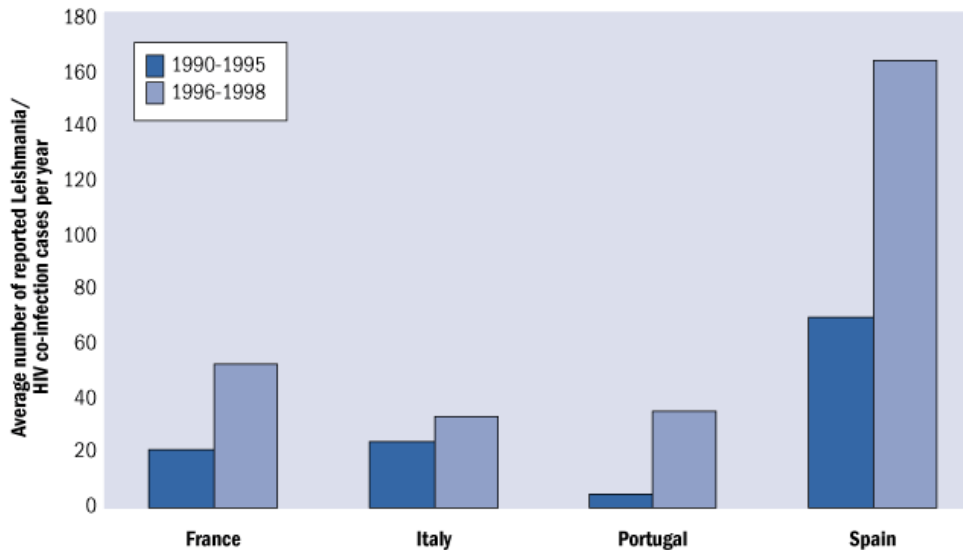


Europa: 1990 - 1995
1996 - 1998

Casos de AIDS



Casos de co-infecção AIDS/leishmaniose



Associação entre leishmaniose visceral e AIDS

Leishmaniose visceral acelera AIDS

HIV ativa leishmaniose em portadores antes assintomáticos

Normalmente 1,5-9 % indivíduos com AIDS tem leishmaniose visceral

Sul da Europa: até 70% indivíduos com leishmaniose visceral tem HIV (drogas) (WHO, 2009)

Tratamento HIV reduz *Leishmania*

Intracellular Survival of *Leishmania* Species That Cause Visceral Leishmaniasis Is Significantly Reduced by HIV-1 Protease Inhibitors

Nathalie Trudel,¹ Ravendra Garg,¹ Nadine Messier,¹ Shyam Sundar,² Marc Ouellette,¹ and Michel J. Tremblay¹

¹Centre de Recherche en Infectiologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval, and Département de Biologie Médicale, Université Laval, Québec, Canada; ²Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India

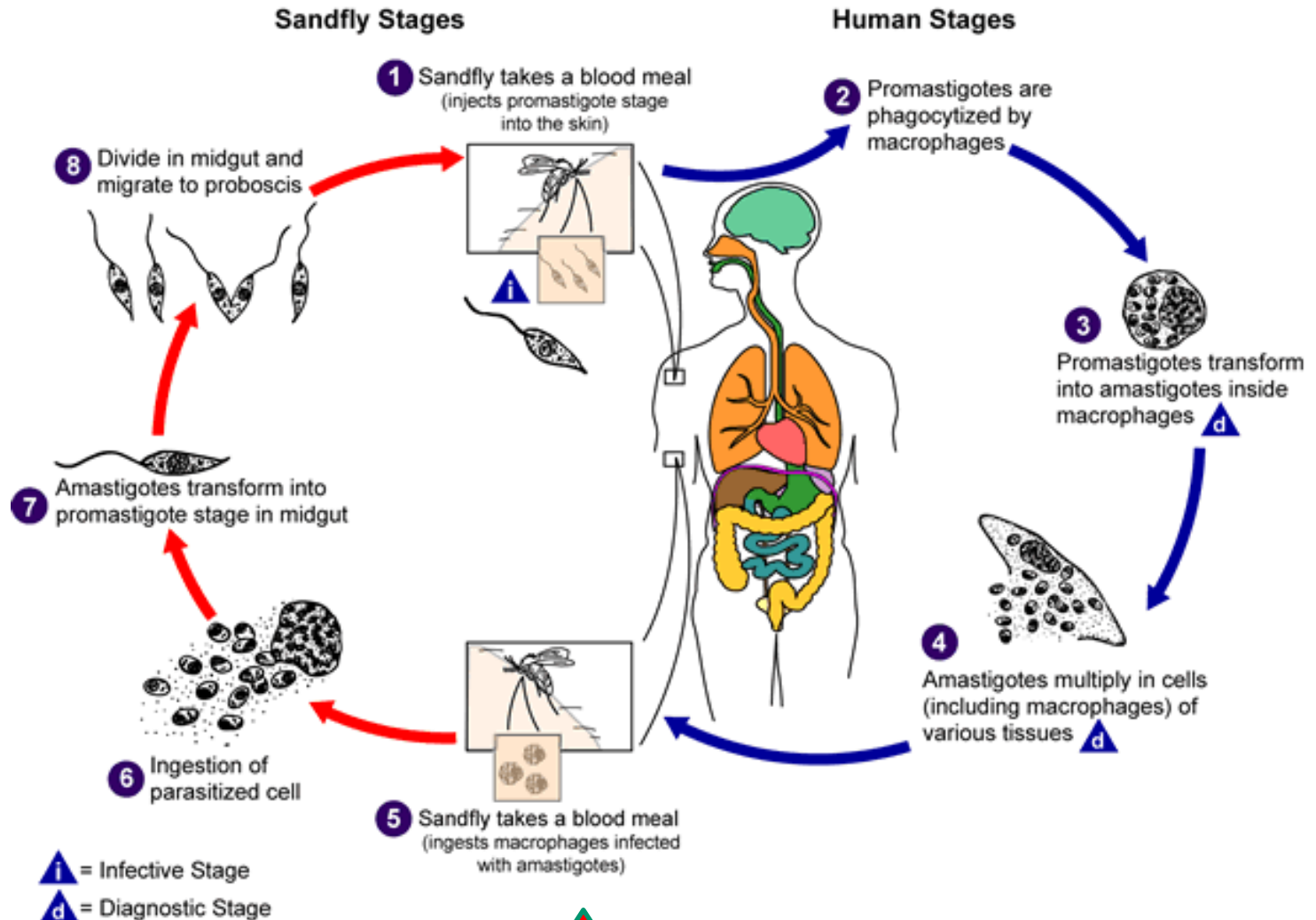
The Journal of Infectious Diseases 2008; 198:1292–9

© 2008 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved

Nelfinavir, an HIV-1 Protease Inhibitor, Induces Oxidative Stress–Mediated, Caspase-Independent Apoptosis in *Leishmania* Amastigotes

Pranav Kumar, Robert Lodge, Nathalie Trudel, Michel Ouellet, Marc Ouellette, Michel J. Tremblay*

CICLO



VETORES

Insetos flebotomíneos- Ordem Phlebotominae

5 gêneros e 700spp

30spp vetoras



Lutzomyia e Psychodopigus
nas Américas

Phlebotomus na África,
Europa e Ásia

“**Mosquito (!)** palha”, birigui

VETORES



2-3mm, corpo e asas peludas

Marrons "luminosos" (oleosidade)

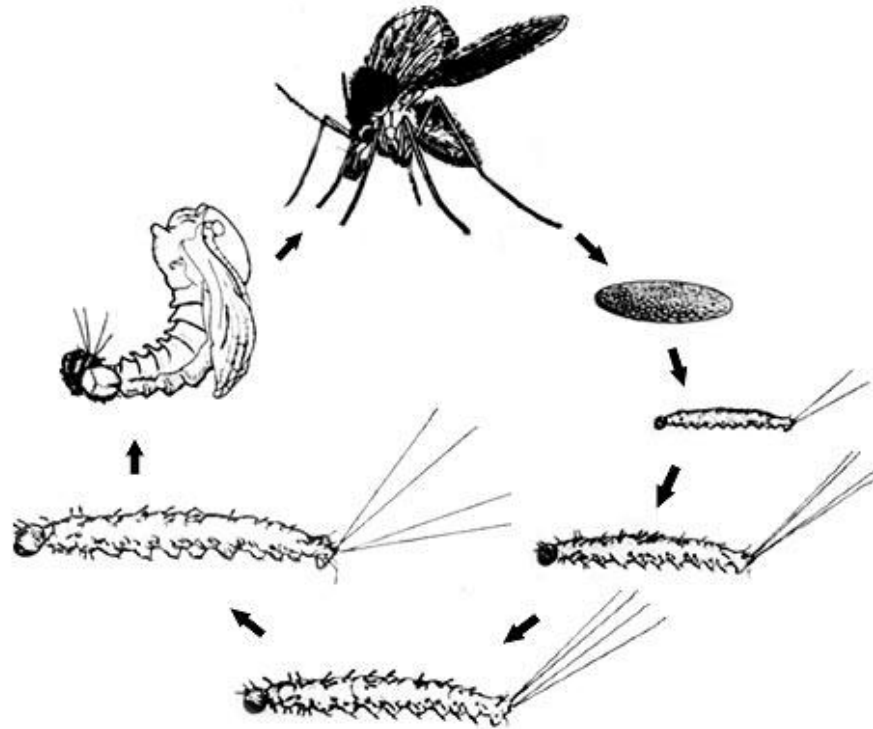
Asas em V

Regiões tropicais e temperadas (20 a 30°C)

A fêmea se alimenta de sangue ao entardecer/noite, vôo curto (até 100m), baixo e direto

Picada dolorida- "bebem" sangue da ferida

VETORES



Ovo- adulto: 4 a 7 semanas, Adulto vive 15 a 30 dias

Larvas e pupas: habitat úmido, quente e com nutrientes

Difícil encontrar locais de desova, larvas e pupas: difícil controle!

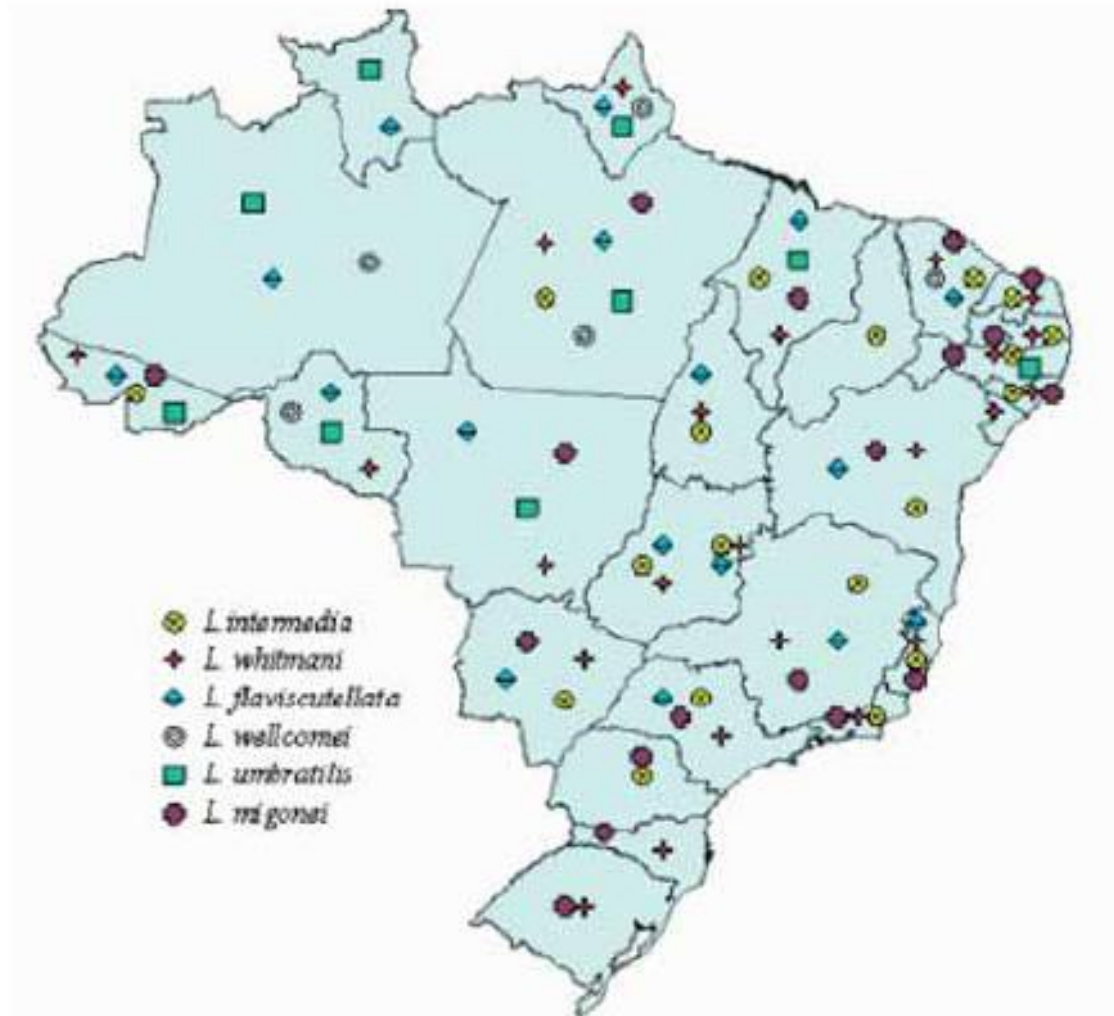
VETORES



Habitat silvestre/peri-domiciliar: lixos e escombros, rachaduras externas de habitações, solo úmido em matas ou florestas, cascas de árvores, tocas de roedores silvestres

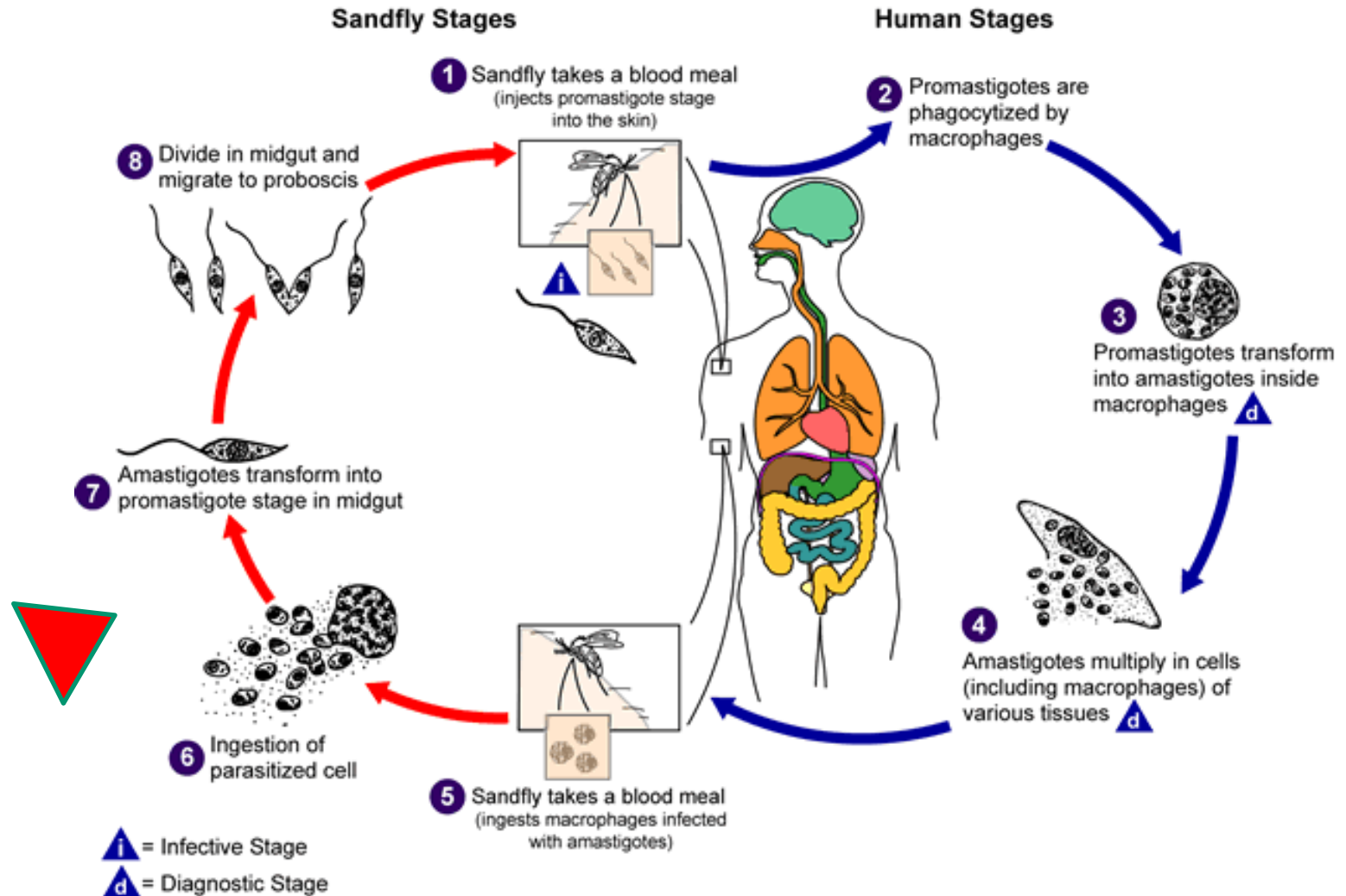
VETORES DE LTA NO BRASIL

Figura 10 – Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetoras da leishmaniose tegumentar americana no Brasil, 2005.



Leishmaniose visceral: *Lutzomyia longipalpis*

CICLO



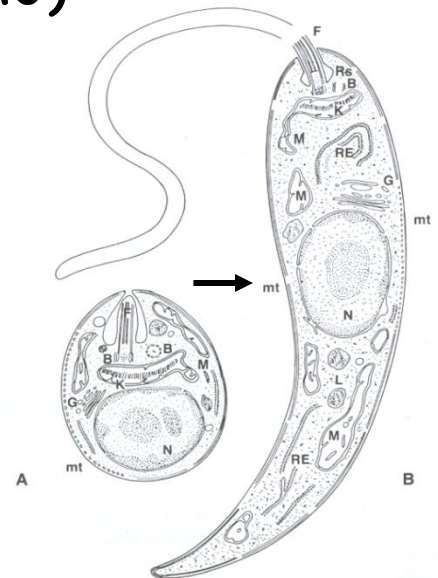
TRANSFORMAÇÃO AMASTIGOTA-PROMASTIGOTA

Alterações do microambiente: do fagolisossomo (ácido e rico em nutrientes) ao intestino do inseto

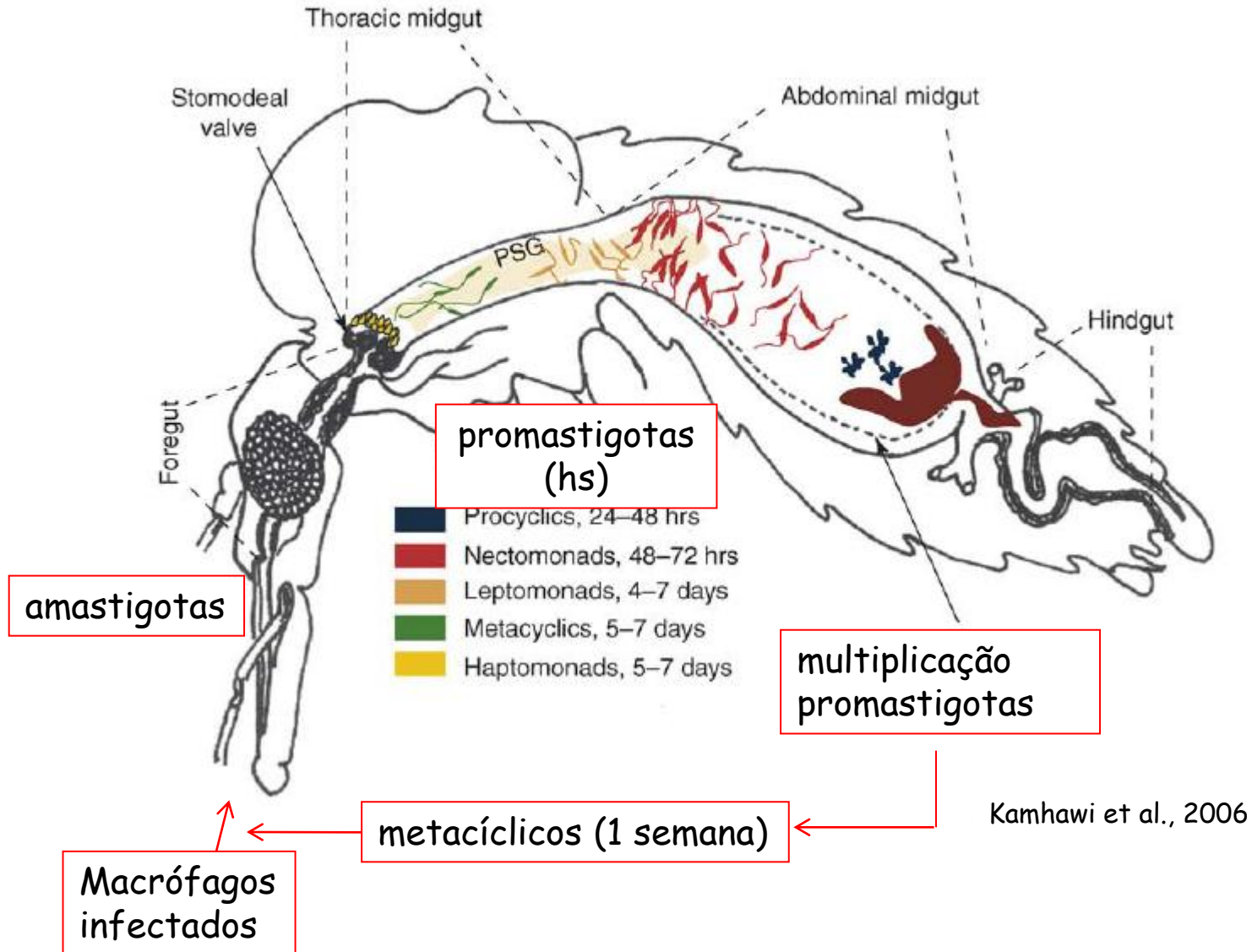
Cresce 5 vezes

Desenvolve um flagelo (1 a 2 vezes seu tamanho)

Passa a expressar gp63 e LPG
(lipofosfoglicano majoritária)



DESENVOLVIMENTO NO VETOR



Desenvolvimento no vetor: 10 dias (4 a 25)

<http://www.youtube.com/watch?v=kRRlapcxDFs>

SOBREVIVÊNCIA NO VETOR

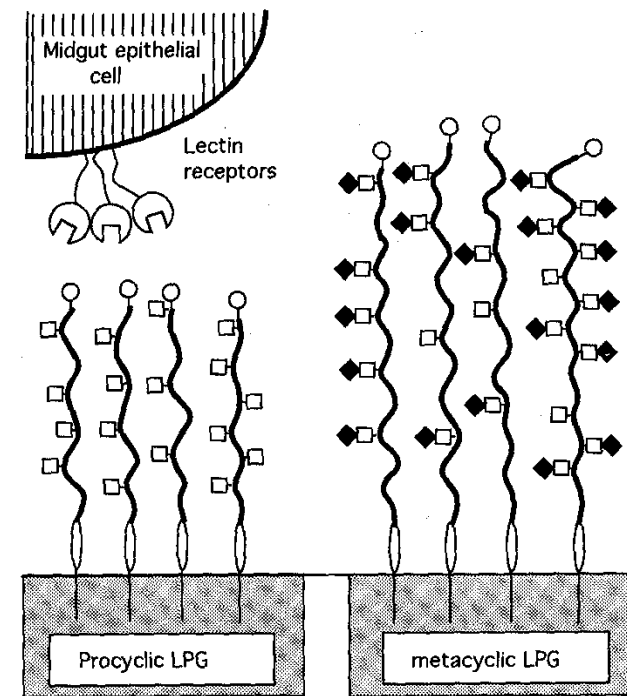
Metaciclologênese: vários estágios

Parasita tem quitinase que rompe membrana peritrófica do intestino médio e permite chegada na glândula salivar

LPG de promastigotas:

- Adesão do parasita ao intestino
- Muda na metaciclologênese- perda adesão

- Diferenças entre espécies-
competência vetorial
(compatibilidade)



SOBREVIVÊNCIA NO VETOR

Conclusão da metaciclogênese: saliva e sangue

Migração para região anterior: açúcar e outros

Inóculo: **regurgitação** do aglomerado de metacíclicos devido ao "promastigote secretory gel (PSG) plug"

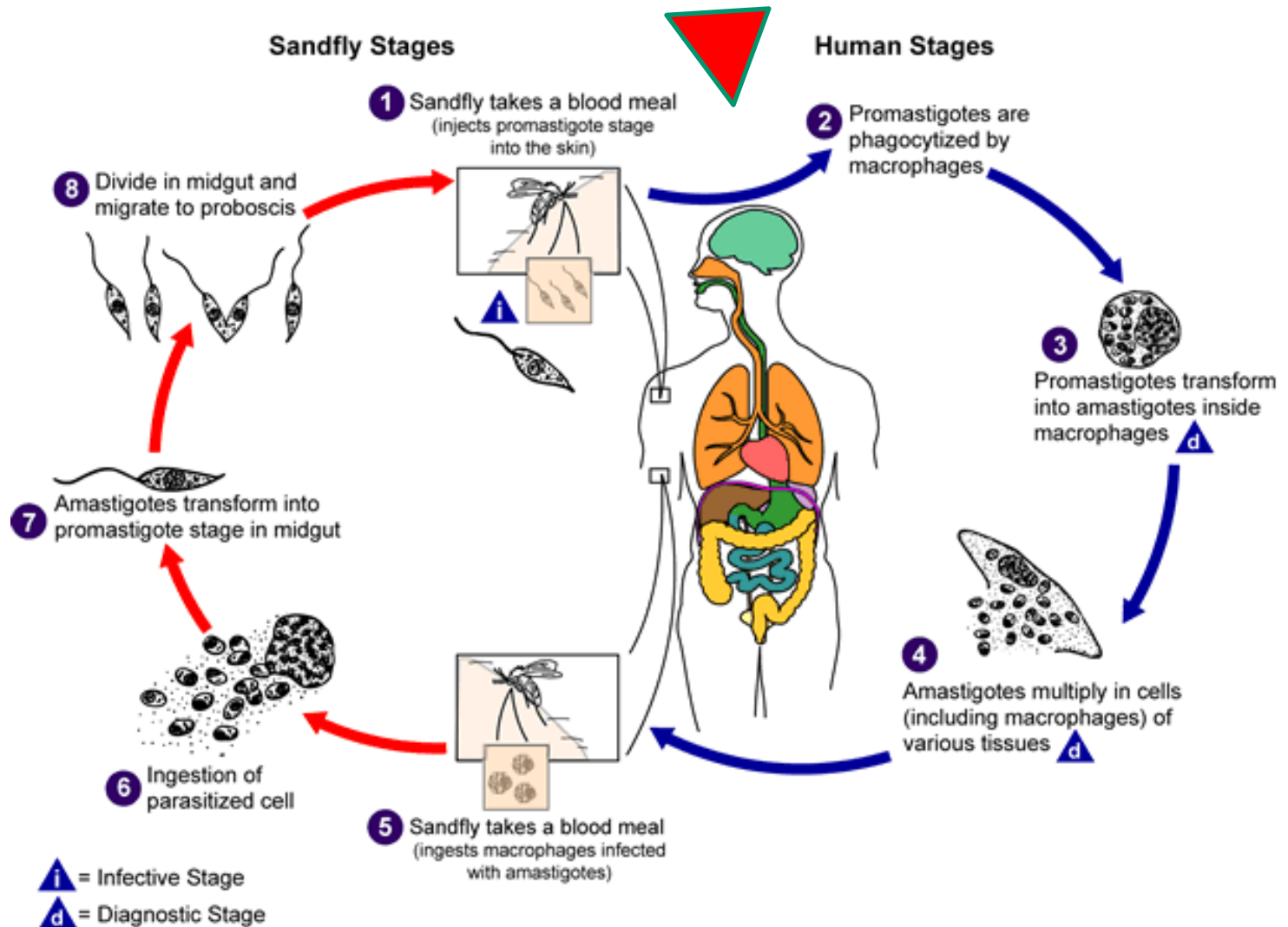
Saliva do vetor:

a. induz vasodilatação,

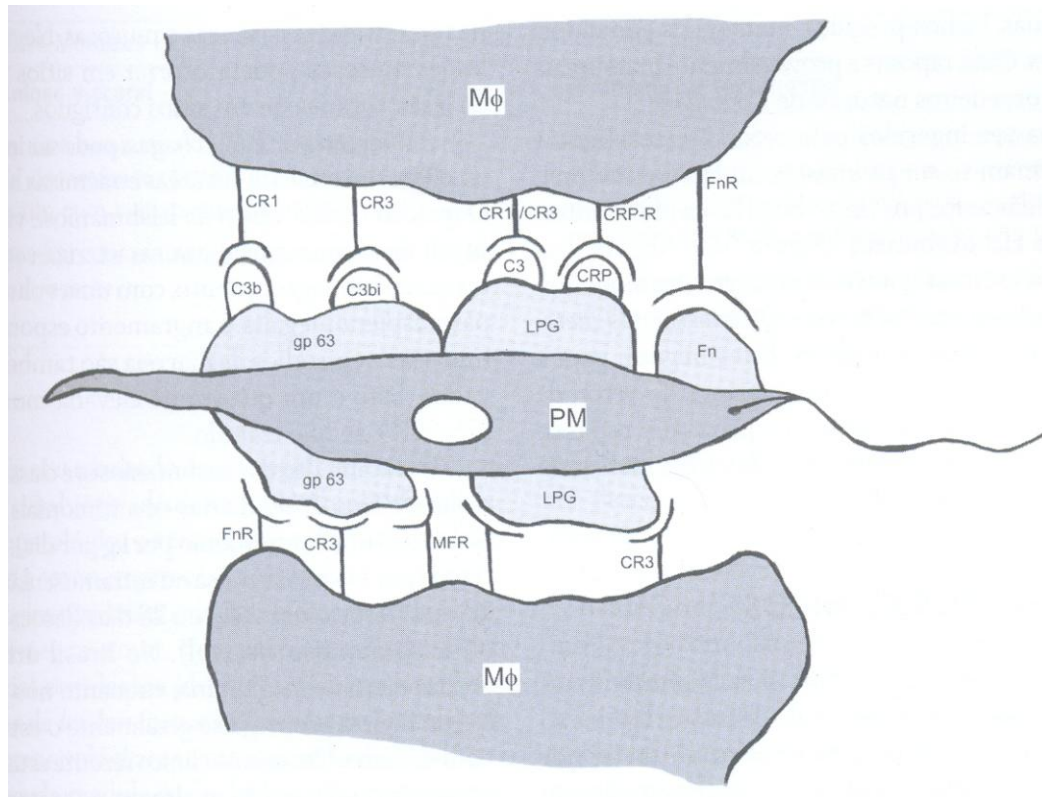
b. previne a coagulação,

c. tem propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias (inibe ativação de macrófagos)

CICLO



ADESÃO DE PROMASTIGOTA AO MACROFÁGO

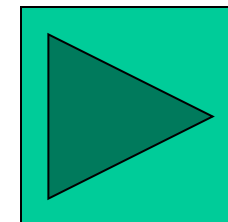


Fagocitose "facilitada"

gp63, LPG, PPG, "PS-like"

CR, FnR, MR, CRP, PS-R

Ferreira *et al*, 2003

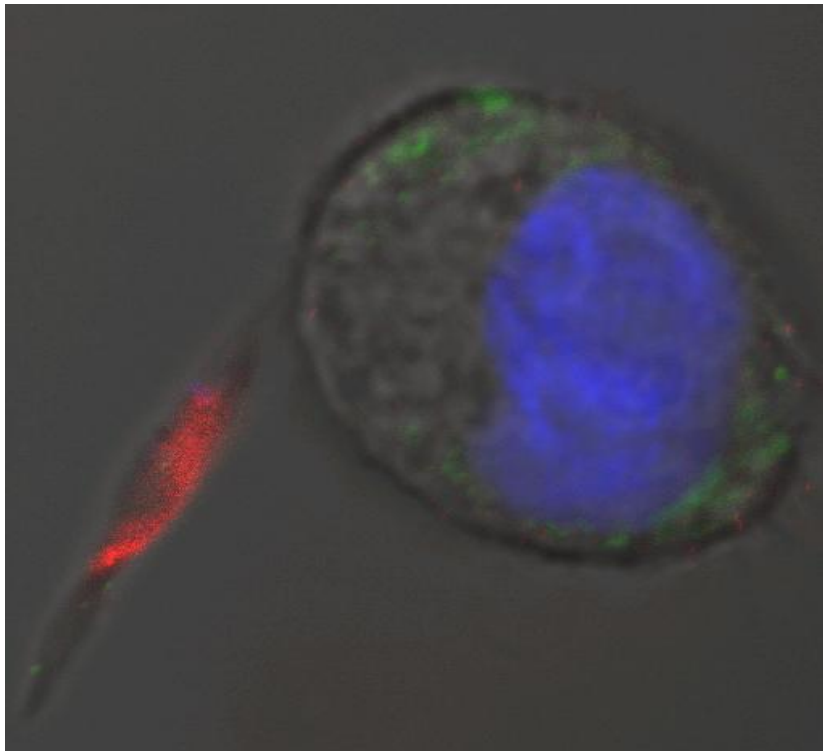


SOBREVIVÊNCIA NO MACRÓFAGO

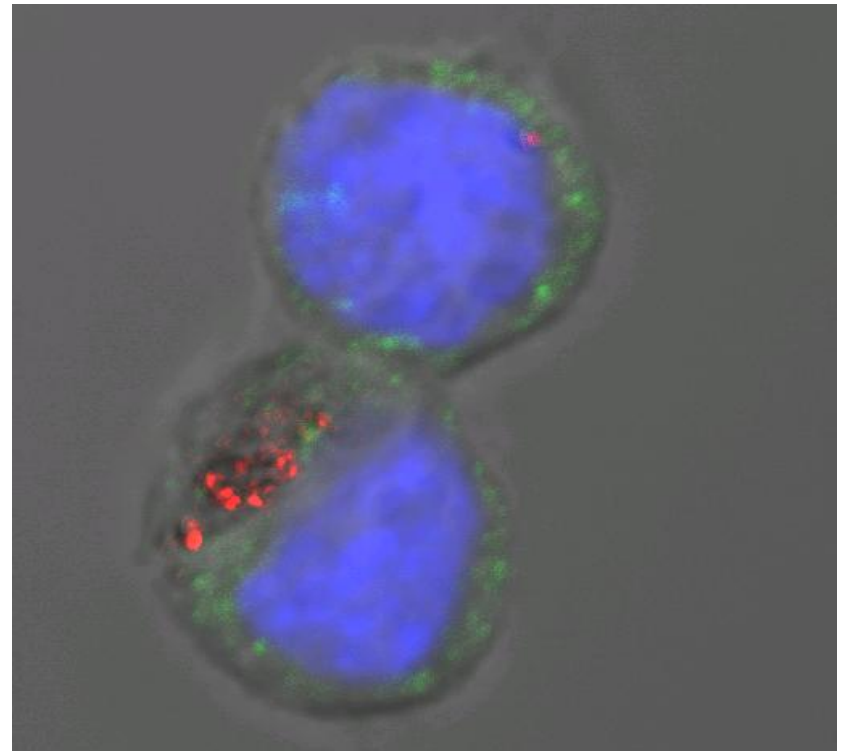
Após fagocitose (5 a 60min), promastigotas no vacúolo parasitóforo
Retardo da fusão de lisossomos → fagolisossoma (acidificação)

Promastigotas → amastigotas

30min



4h



SOBREVIVÊNCIA NO MACRÓFAGO

- gp63 (protease) inativa complemento: C3b-C3bi (liga CR3)
- Entrada via CR3 inibe "burst" oxidativo
- gp63 (protease) e LPG protegem o parasita de enzimas lisossomais
- Diminuição de MHC II na superfície do macrófago
- Usa IL-2 como fator de crescimento, reduz inflamação (IFN γ , IL1)
- LPG induz TGF β e IL10 e inibe produção NO
- Tem SOD: protege contra radicais superóxido

Mecanismos de evasão:

LPG inibe o burst oxidativo

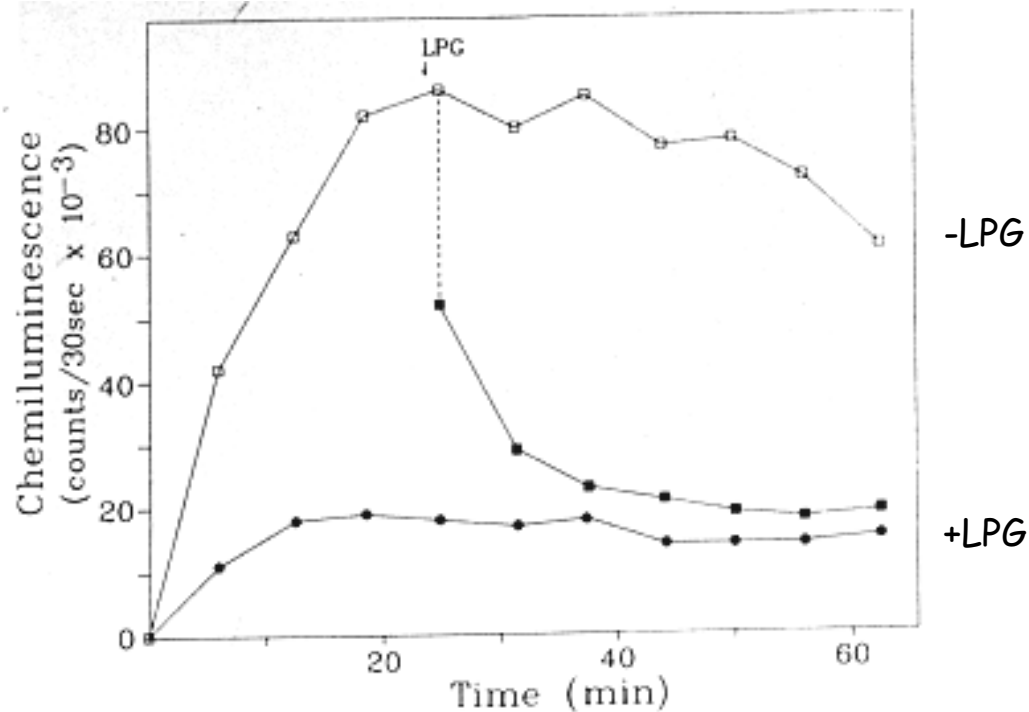
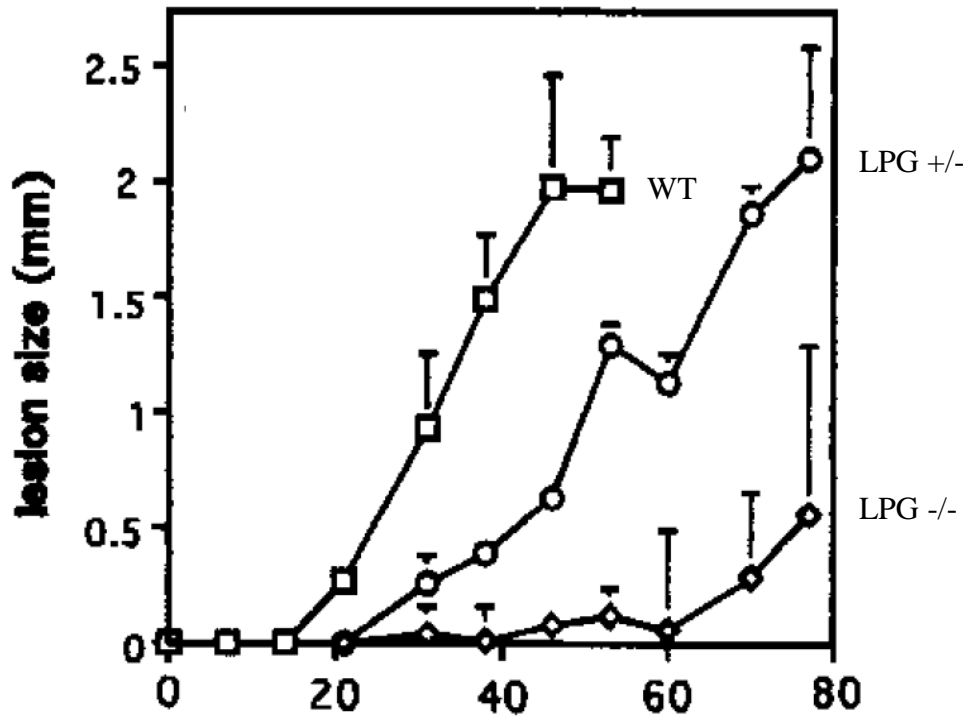


Figure 5. Attenuation of the oxidative burst in stimulated monocytes. Monocytes either in the presence (●—●) or absence (□—□) of LPG (100 μ M) were incubated for 10 min at 22°C and then stimulated by PMA (10 μ g/ml) and the oxidative burst measured. At the 20 min time point, LPG (100 μ M) was added to one set of monocytes (■—■) and an immediate drop in chemiluminescence was observed. Values plotted are the mean of duplicate values for a typical data set.

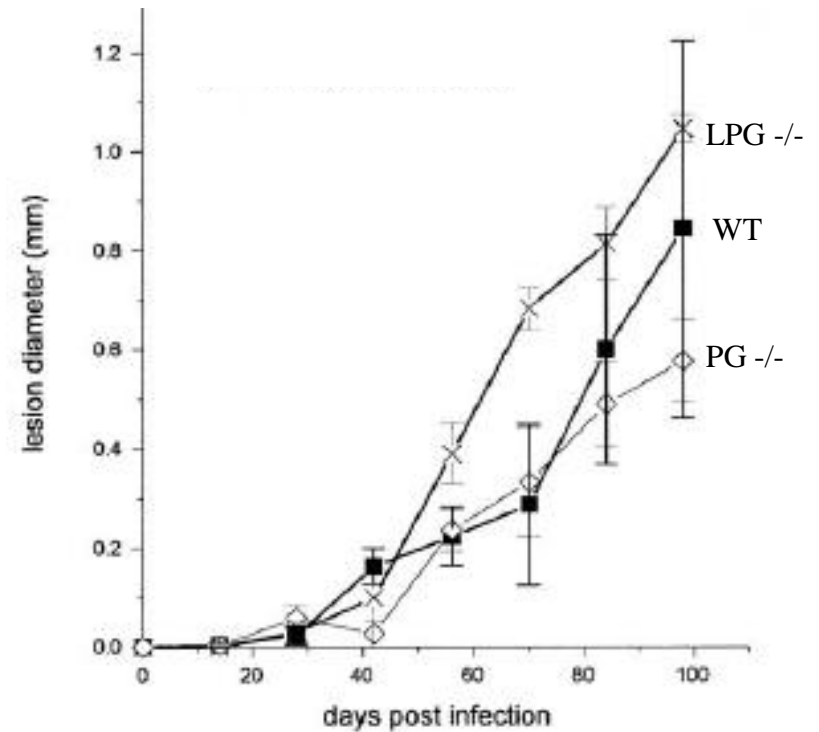
LPG é fator de virulência em algumas mas não todas spp de *Leishmania*

L. major



Spath et al., 2000

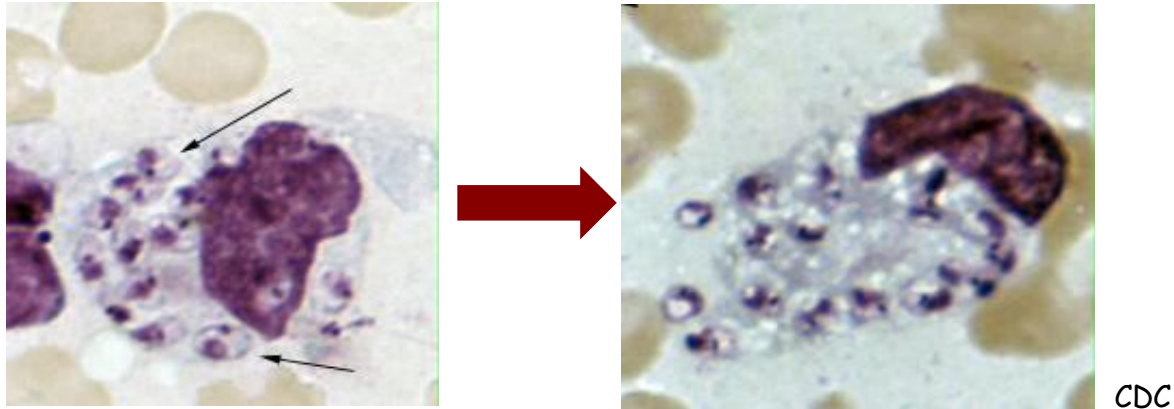
L. mexicana



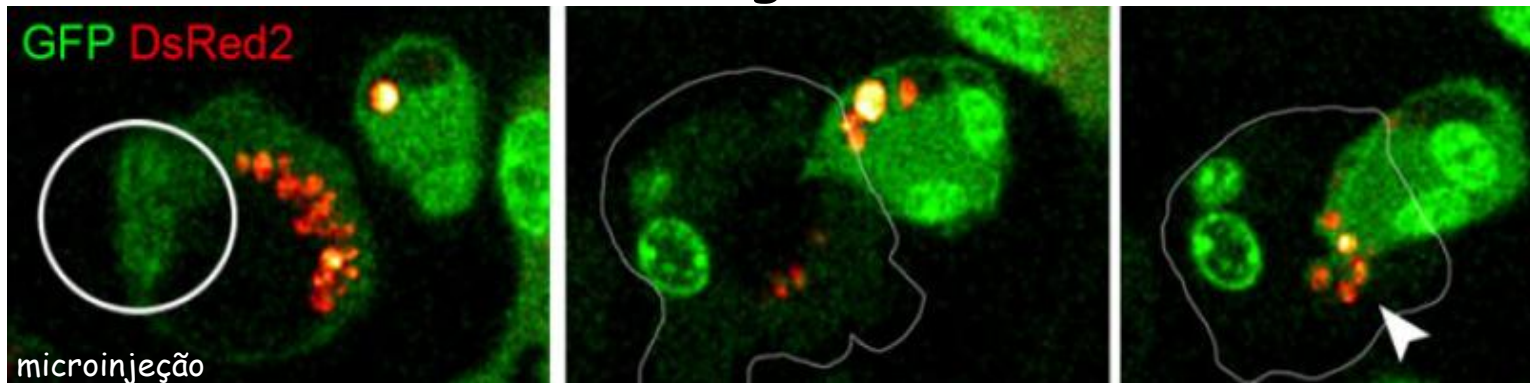
Ilg et al., 2001

SAÍDA DE AMASTIGOTAS DOS MACRÓFAGOS

Rompimento do macrófago



Transferência entre macrófagos



Real et al., 2014

Amastigotas tem pouca gp63, algumas espécies não tem LPG
Mecanismos diferentes de adesão (PPG?)

Mecanismos de escape do Sistema Imune

Fagocitose silenciosa via receptor de complemento
gp63 inativa complemento

Redução MHC II no macrófago

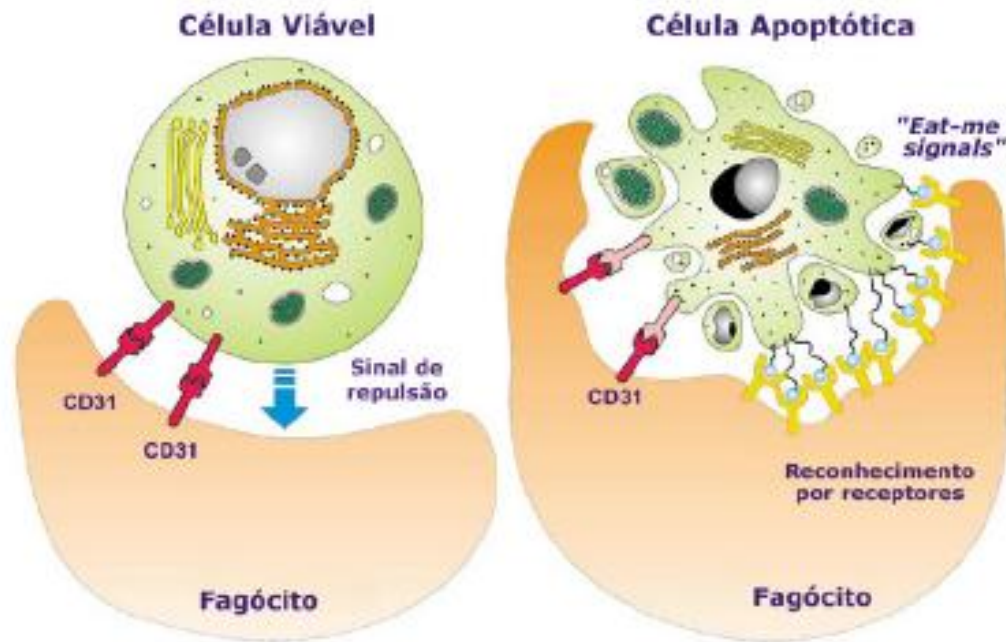
Uso de IL2, redução de IL1 e IFN γ

Leishmaniose visceral: imunossupressão- aumento IL10
e TGF β , redução IL12 e IFN γ

Apoptose e mimetismo apoptótico

Fagocitose por neutrófilos

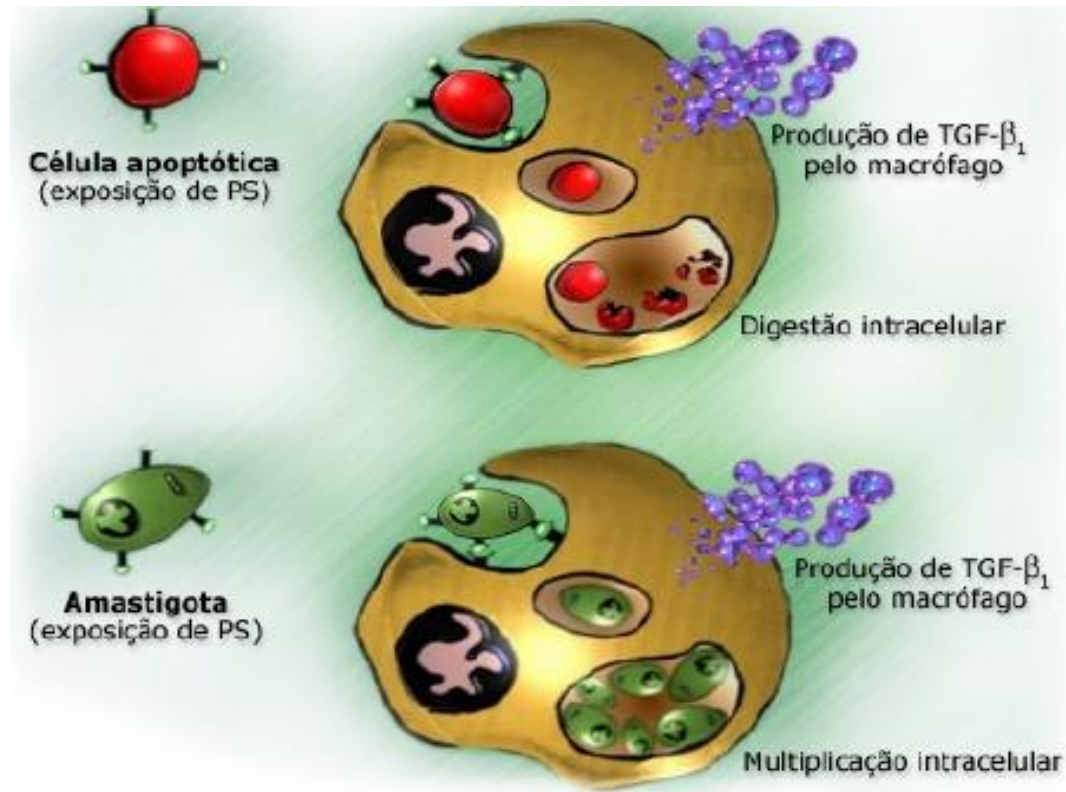
"Apoptose" (promastigotas)



Modificado de Lauber *et al.*, 2004;
Deolindo, 2008

Promastigotas apoptóticas "altruístas" induzem produção de $TGF\beta$ e inativam macrófago

“Mimetismo Apoptótico” (amastigotas)



Deolindo, 2008

Amastigotas expõem “PS” mas não morrem

Neutrófilos e *Leishmania*: Cavalo de Tróia?

Cavalo= presente de Odisseu para selar a paz



→ gregos

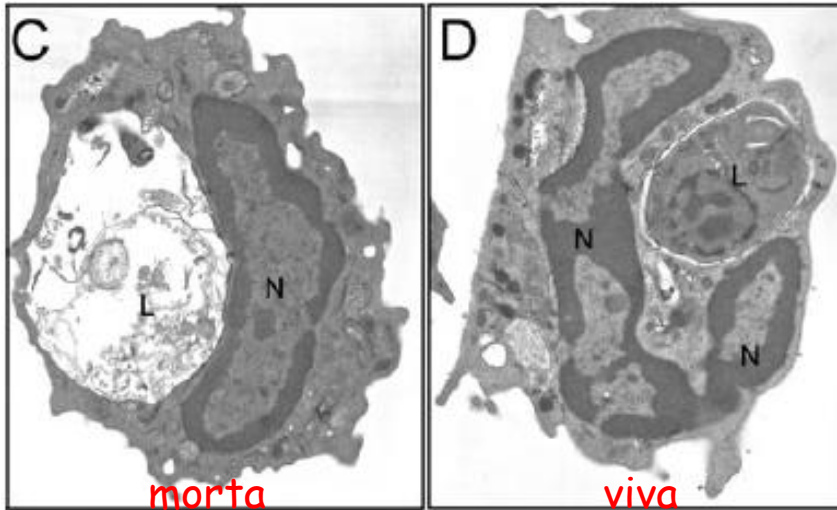
Troia, 1200-1300 a.C. (10 anos)

Neutrófilos e *Leishmania*: Cavalo de Tróia?

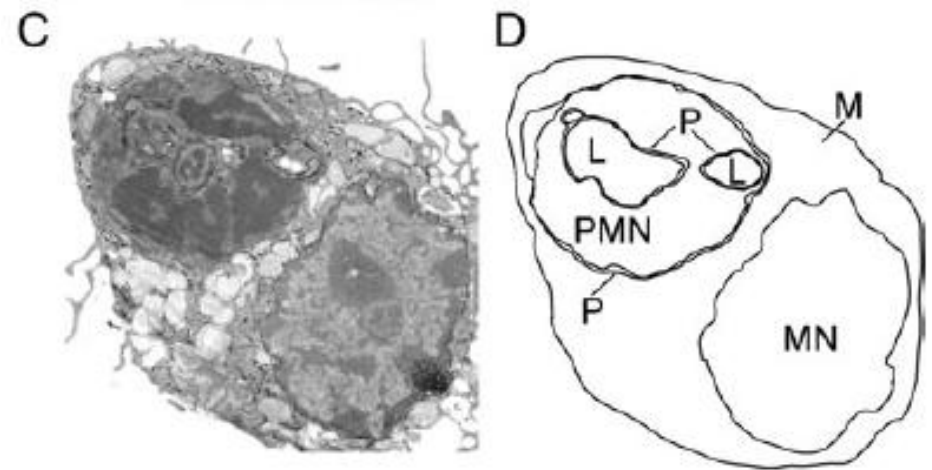
Rápido recrutamento de neutrófilos após inoculação (30min)

LPG inibe lise em alguns neutrófilos

Neutrófilos em apoptose (horas) são fagocitados por macrófagos



Leishmania donovani em neutrófilos



Macrófago fagocita neutrófilos com *L. donovani*

Gueirard *et al.*, 2008

Importância na infecção? Em quais spp?

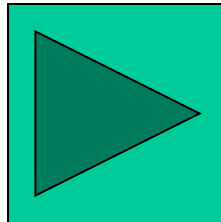
In Vivo Imaging Reveals an Essential Role for Neutrophils in Leishmaniasis Transmitted by Sand Flies

Nathan C. Peters,^{1*} Jackson G. Egen,^{2*†} Nagila Secundino,¹ Alain Debrabant,³ Nicola Kimblin,¹ Shaden Kamhawi,¹ Phillip Lawyer,¹ Michael P. Fay,⁴ Ronald N. Germain,^{2‡} David Sacks^{1†‡}

Science, ago 2008

Neutrófilos (verdes) migram dos vasos (azuis) para local do inóculo de *L. major* (vermelha)

(filmagem iniciada 30min após infecção, acelerada 600x)



TRANSMISSÃO DO PARASITA NA LEISHMANIOSE VISCERAL

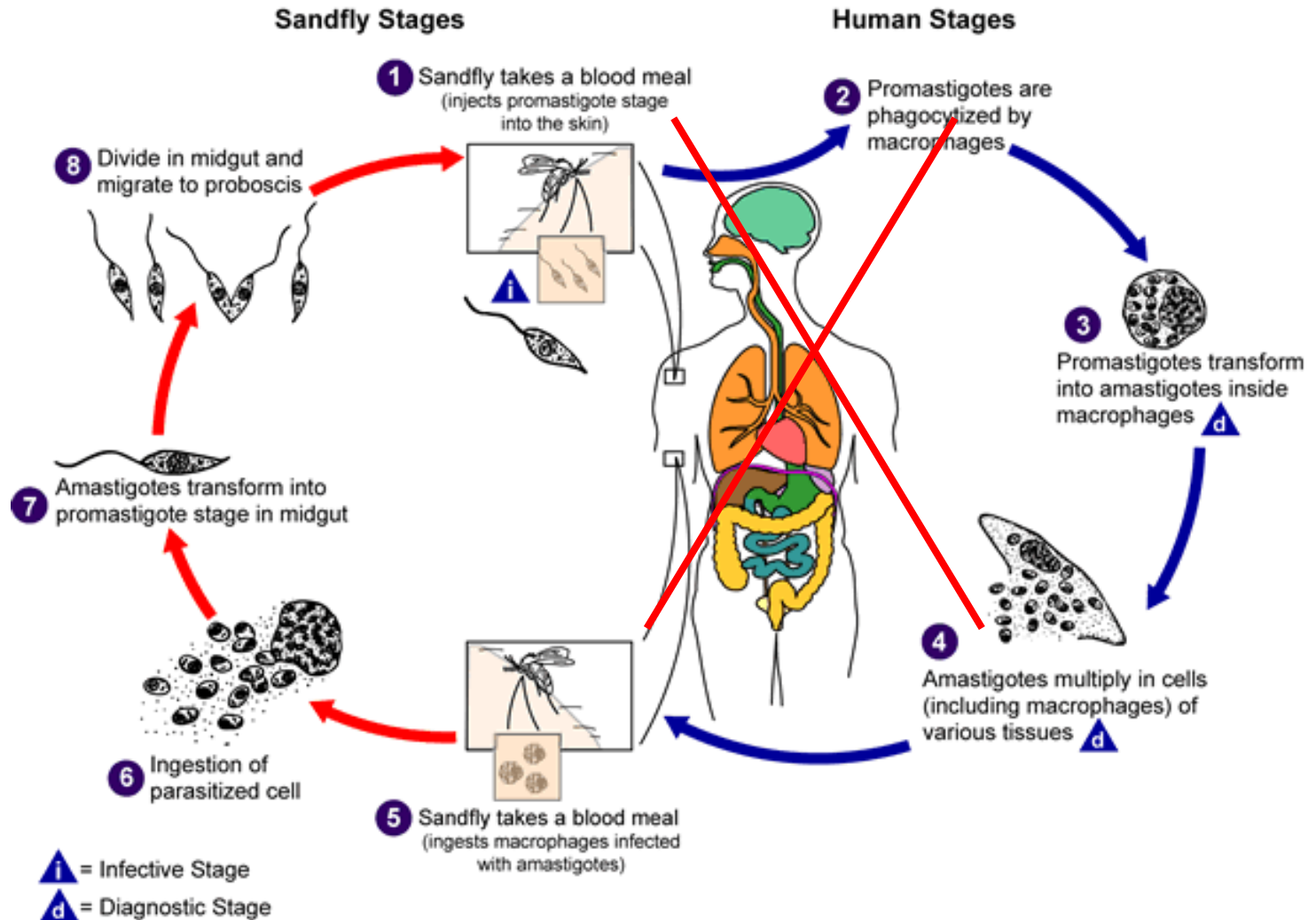
Leishmaniose visceral: *L.donovani*, *L.chagasi*

Resistência a temperatura de 37°C- visceralização?

Homem: amastigotas em macrófagos de gânglios linfáticos, baço, fígado, medula óssea, raramente da pele (exceção: Índia, Sudão)

Como explicar esse "paradoxo"?

CICLO



RESERVATÓRIOS NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

Dependem do microambiente do vetor e da espécie de *Leishmania*

Tegumentares (cutâneas e mucocutâneas): roedores silvestres, cães, equinos

No Brasil:

L.braziliensis: cotias, pacas, roedores silvestres, ratos, cães e cavalos

L.amazonensis: marsupiais, pequenos roedores



RESERVATÓRIOS P/ LEISHMANIOSE VISCERAL

Visceral: canídeos (doença variável, 50% assintomáticos)
Amastigotas em macrófagos da pele: importante para transmissão!

No Brasil:

L. chagasi: cães, raposas e provavelmente marsupiais



PATOGENIA- Formas clínicas

TEGUMENTAR

Cutânea localizada *L. V. braziliensis,*
L. L. amazonensis,
L. V. guyanensis
L. L. major

Cutânea difusa *L. L. amazonensis*

Mucosa/mucocutânea *L. V. braziliensis*

VISCERAL *L. L. chagasi, L. L. donovani*

Quadro clínico- forma cutânea localizada

- L. (V.) braziliensis*
- L. (L.) amazonensis*
- L. (V.) guyanensis*



2-8 sem após infecção

Lesões únicas ou limitadas, úlceras com bordas elevadas

Quadro clínico- forma cutânea difusa

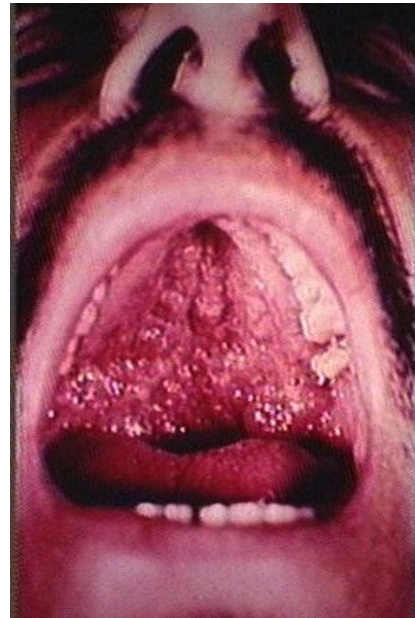
L. (L.) amazonensis



- Anergia da resposta imune-paciente não responde à *Leishmania* (RID -)
- Múltiplas lesões nodulares disseminadas (lepra branca)
- Difícil tratamento
- Rara

Quadro clínico- forma mucosa

L. (V.) braziliensis



- Doença crônica
- Morbidade e estigma social
- Tratamento prolongado e tóxico.



Figura pré-colombiana (séc I AC)
mostrando os efeitos do "huaco"



Quadro clínico-forma visceral (calazar)

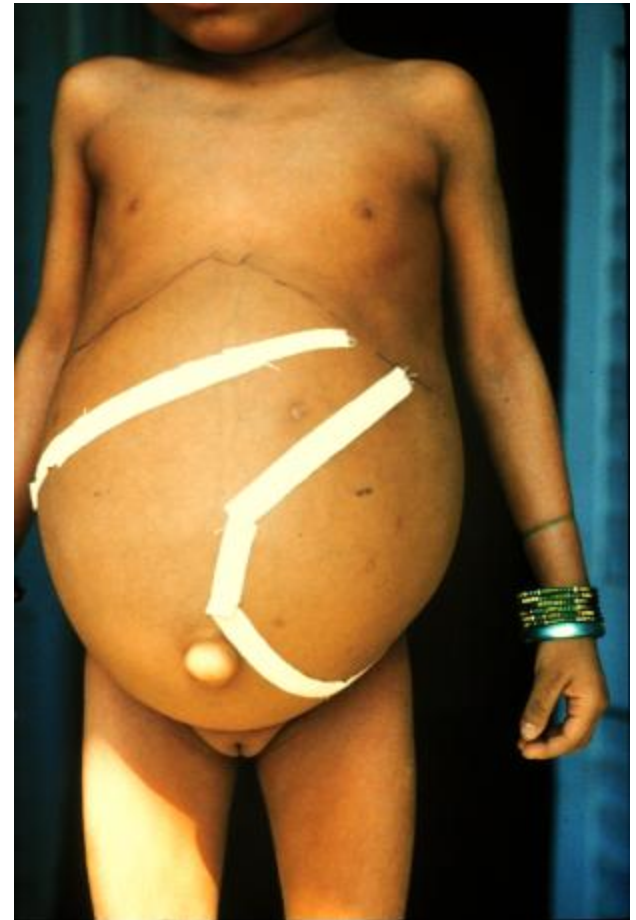
L. (L.) chagasi

No Brasil crianças são grupo de risco

Infecção sistema FM baço, fígado,
tecidos linfóides e medula óssea

Febre irregular, perda de peso, aumento
de baço e fígado e anemia. Pele cinza
(Índia)= calazar (febre negra)

- Período de incubação: 2 a 6 meses
- Assintomáticos em proporções variáveis



Importância da Resposta imune

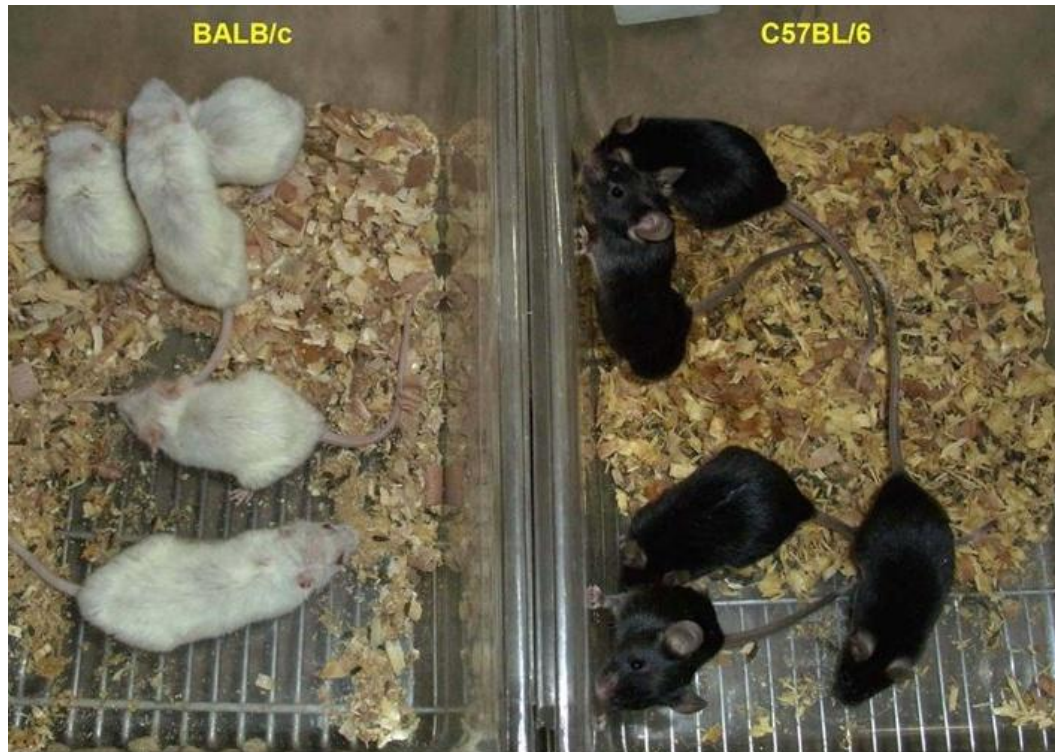
RECIPROCAL EXPRESSION OF INTERFERON γ OR INTERLEUKIN 4 DURING THE RESOLUTION OR PROGRESSION OF MURINE LEISHMANIASIS

Evidence for Expansion of Distinct Helper T Cell Subsets

By FREDERICK P. HEINZEL,* MICHAEL D. SADICK,* BETTIE J. HOLADAY,*
ROBERT L. COFFMAN,† AND RICHARD M. LOCKSLEY*

J. EXP. MED. © The Rockefeller University Press
Volume 169 January 1989 59-72

Leishmania major



Importância da Resposta imune

Leishmania major

Macrófago infectado

Ativação do "burst respiratório" e produção de NO

Apresentação de antígenos na superfície

Respostas

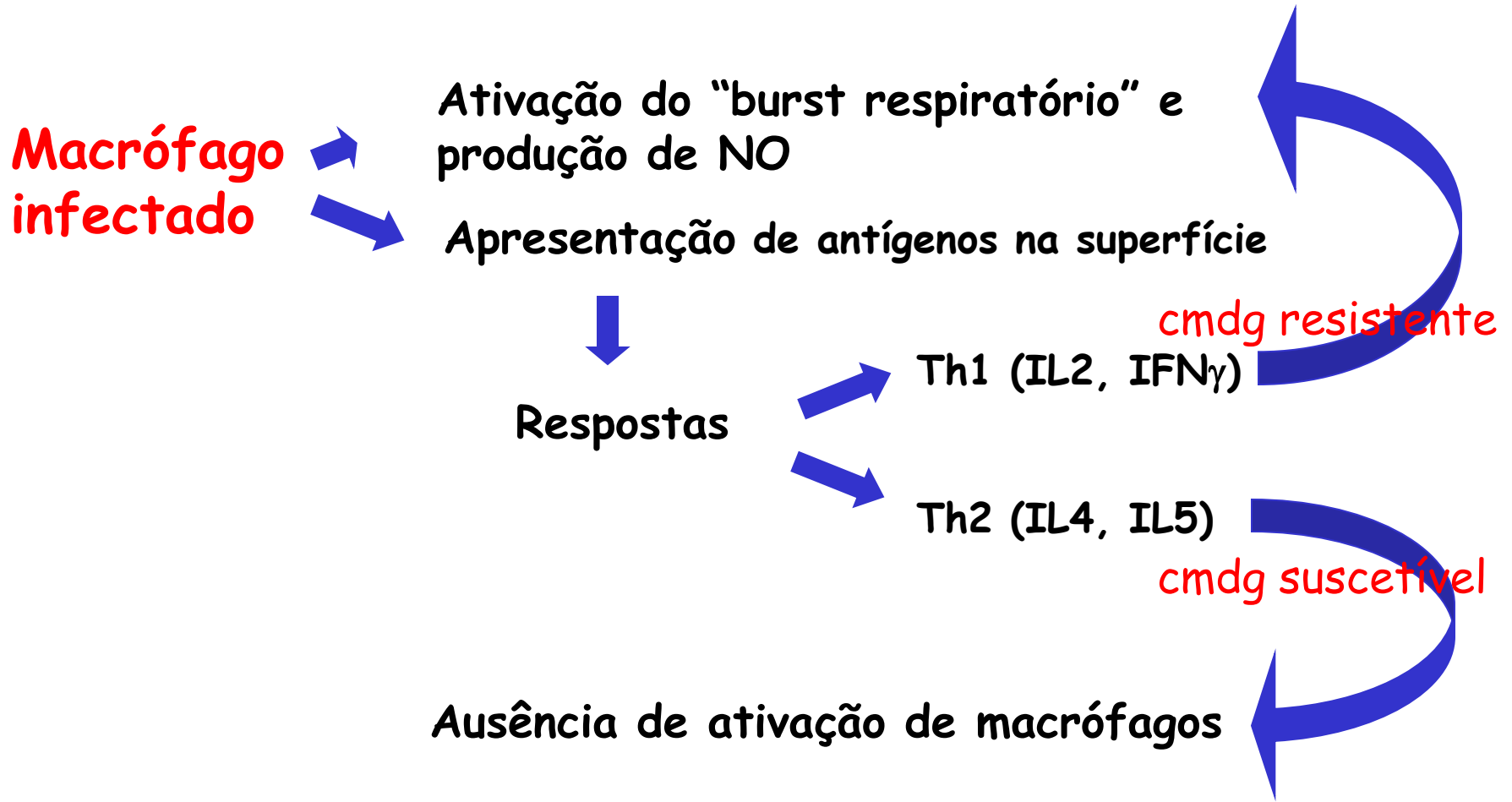
Th1 (IL2, IFN γ)

cmdg resistente

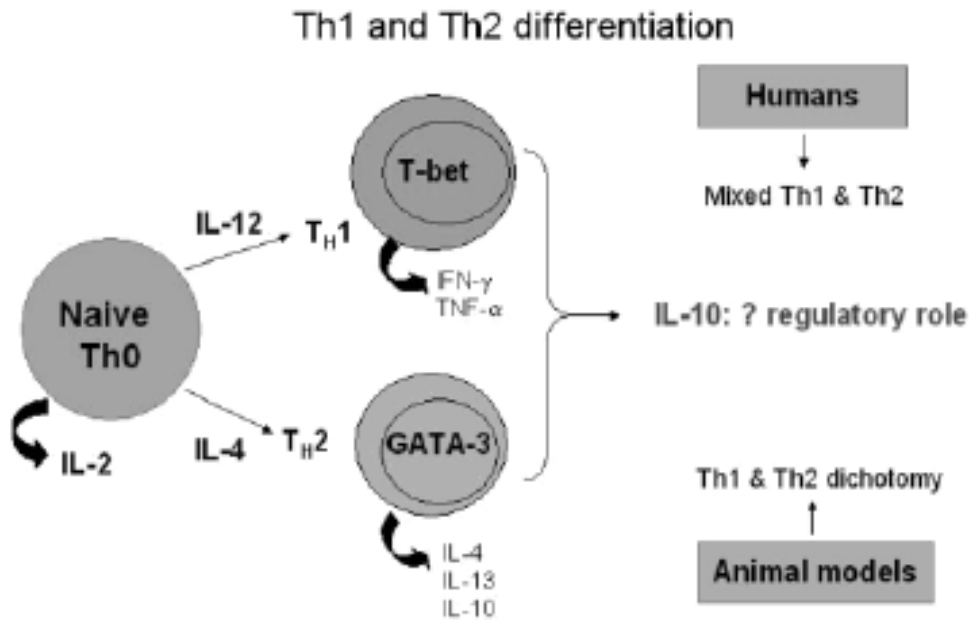
Th2 (IL4, IL5)

cmdg suscetível

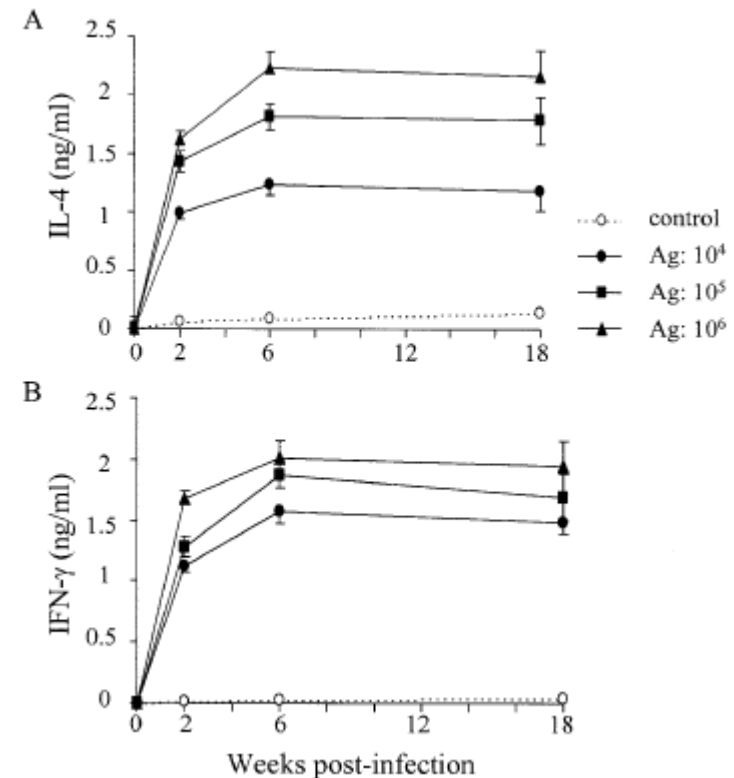
Ausência de ativação de macrófagos



Homem ≠ camundongo, *L. amazonensis* ≠ *L. major*



L. amazonensis em
BALB/C: mixed Th1/Th2 response



DIAGNÓSTICO

Parasitológico

Histopatologia ou citologia:
escarificação/aspirados/biópsias de lesão ou
medula óssea/linfonodos

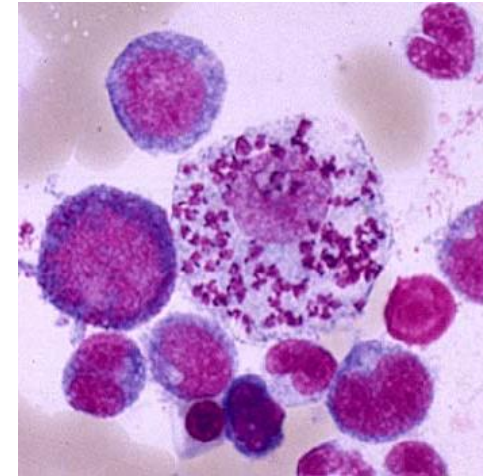
Altamente específico e baixo custo, mas
baixa sensibilidade

Imunológico

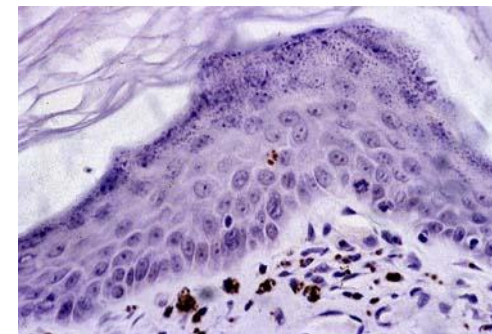
ELISA- muito sensível, pouco específico

DAT (=aglutinação direta)

Reação intradérmica= Resposta celular
(hipersensibilidade tardia)

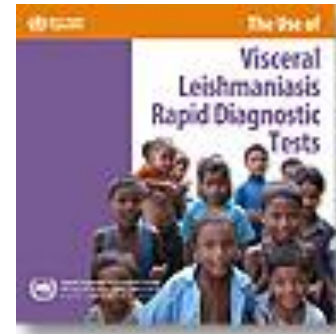


Medula óssea de cão (Wright-Leishman stain)



Pele de cão (imunohistoquímica)

DIAGNÓSTICO



Tegumentar:

Parasita na lesão (escarificação, aspiração, biópsia)

Baixa sensibilidade, cultivo ou inoculação em animal

Reação intradérmica=Teste de Montenegro (1926)-48h

Visceral:

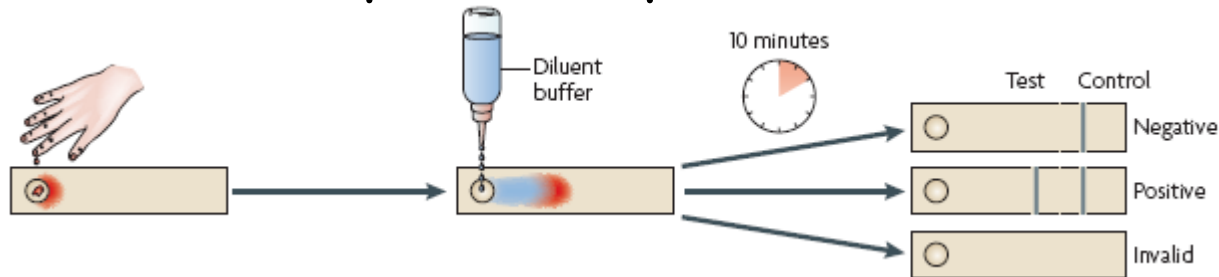
Punção de baço, fígado, medula óssea (cultivo)- risco

Sorologia imprecisa: boa sensibilidade, má especificidade (reação cruzada) e positividade após cura

Teste Montenegro negativo (positivo após cura)

DIAGNÓSTICO leishmaniose visceral

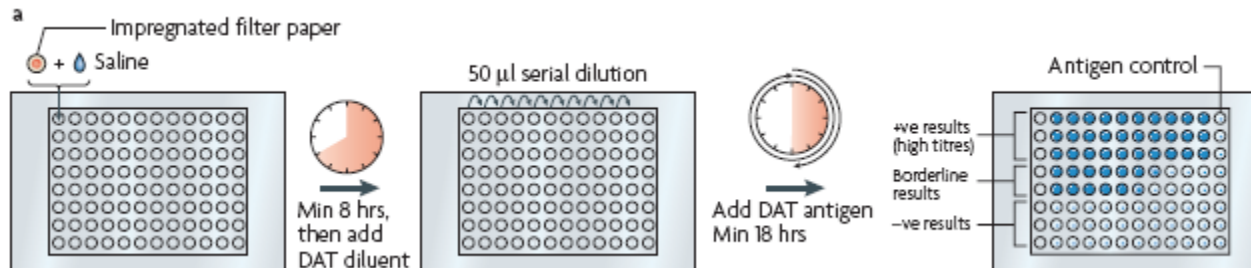
rK39 strip test- dipstick (ELISA)



K39=kinesin-related protein

DAT: aglutinação direta

Incubação de diluições do soro do paciente com antígeno parasitas ligados a hemácias: aglutinação visível



TRATAMENTO

1. Antimoniais pentavalentes (Gaspar Vianna, 1913)

- Intravenosos ou intramusculares, tóxicos, hospitalização
 - 20 dias (cutânea) ou 28 dias (mucosa ou visceral)
- Bloqueiam quinases da glicólise + outros mecanismos
- Resistência na Índia

2. Anfotericina B: intravenosa, tóxica, hospitalização

- Liposomal (AmBisome®): melhor mas caro (US\$ 2800/tto)
 - Interage com ergosterol da membrana do parasita, tornando-a permeável a íons e pequenas moléculas.
- Pouca/nenhuma resistência

3. Pentamidina:

-Intravenosa, tóxica

-Altera a estrutura do cinetoplasto e síntese de DNA, RNA, fosfolípidios e proteínas

Resistência na Índia

Miltefosina: primeira droga oral, cara (US\$200) e teratogênica (proibida para gestantes). Desde 2002

Resistência

Tratamento local com drogas ou aquecimento para espécies mais "brandas" (velho mundo)

Tratamentos disponíveis:

Difícil administração, longo, tóxico, caro, resistência

≠

Tratamento ideal:

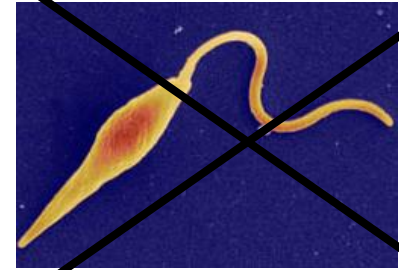
oral, seguro, eficaz, baixo custo, curta duração (~10 dias)

PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO?

Índia: 50% dos casos do mundo; Bihar: 90% dos casos indianos



PERSPECTIVAS DE CONTROLE



1-Vetor? Doméstico x Silvestre

India: hábitos domésticos (DDT eficaz 1950)

2-Reservatório? Doméstico x Silvestre

Tratamento de cães- Problemas: diagnóstico, reinfecção e sacrifício

Animais silvestres???

3- Tratamento interfere no controle para LT mas não necessariamente para LV:

Reservatório → Vetor → Homem (exceção: Índia e Sudão)

4-Mudança de hábitos/habitações, reduzir desmatamento

VACINAS

Imunidade protetora após infecção - "leishmanização"
Vacinação com parasitas de lesão/mortos/atenuados confere considerável proteção

Antígenos relativamente conservados entre espécies (gp63, LACK, PSA2, TSA/LmST11, vacinas de DNA, etc)- resultados pouco animadores

Moléculas da saliva do vetor: proteção para algumas spp de *Leishmania* em algumas spp de camundongo

Alternativa: manipulação da resposta imune?
Vacina de DNA de Hsp65 *M. leprae* reverte resposta Th2→Th1

Vacinação camundongos BALB/C com *L. talentolae* (lagartos) induziu Th1 e proteção

VACINAS EM CÃES

Particular: Leishimune e Leish-tec
(animais soronegativos, 1x por ano)

Eficiência não é 100%, dificuldade de seguimento e diagnóstico de infecção

Associar com controle por uso de coleiras impregnadas com deltametrina a 4% e hábitos preventivos

NEGLIGENCIADOS!



Kabul- rejeição