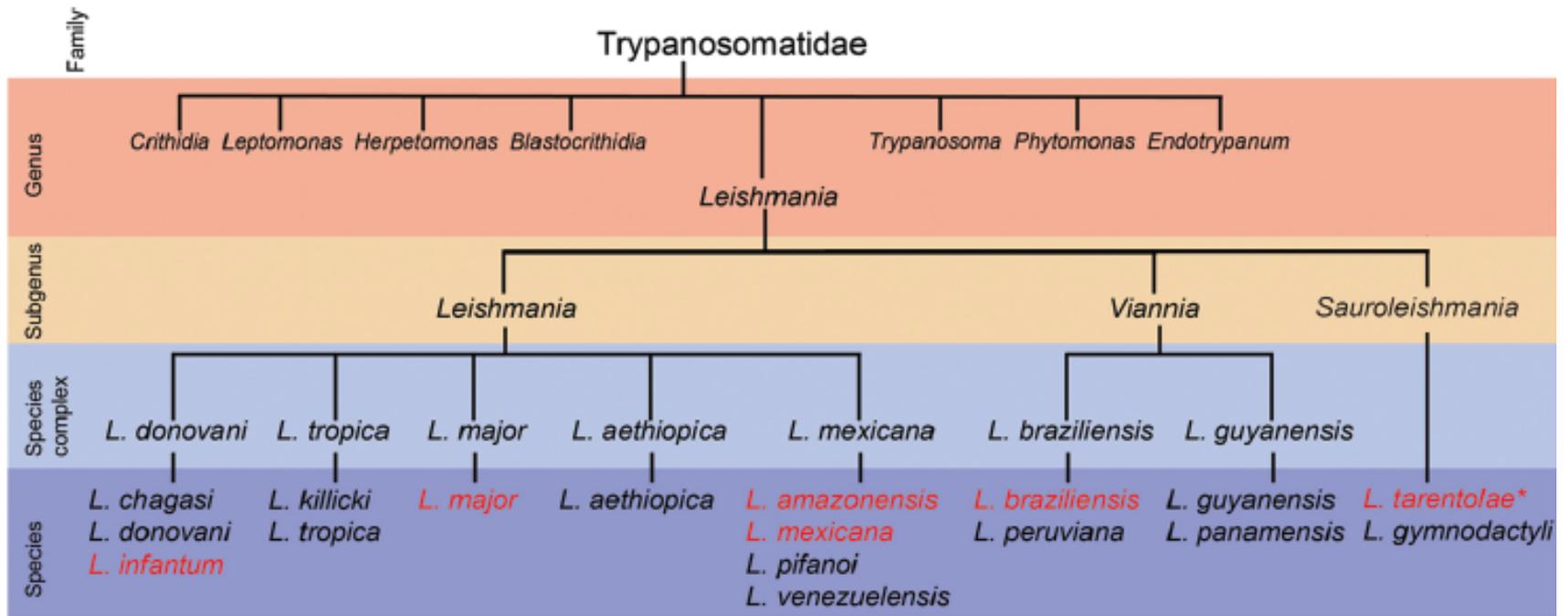


LEISHMANIOSES



Ordem Kinetoplastida (cinetoplasto)

Família Trypanosomatidae



Real et al., 2013

Ancestral de tripanosomatídeos: parasita de insetos

Gênero *Leishmania*

Sub-gêneros *Leishmania*
Viannia



Classificação com base na diferenciação no tubo digestivo do inseto:

- *Leishmania* no intestino anterior e médio,
- *Viannia* no anterior, médio e posterior

Outras diferenças: genoma, RNAi, vírus de RNA...

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 vetores-
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

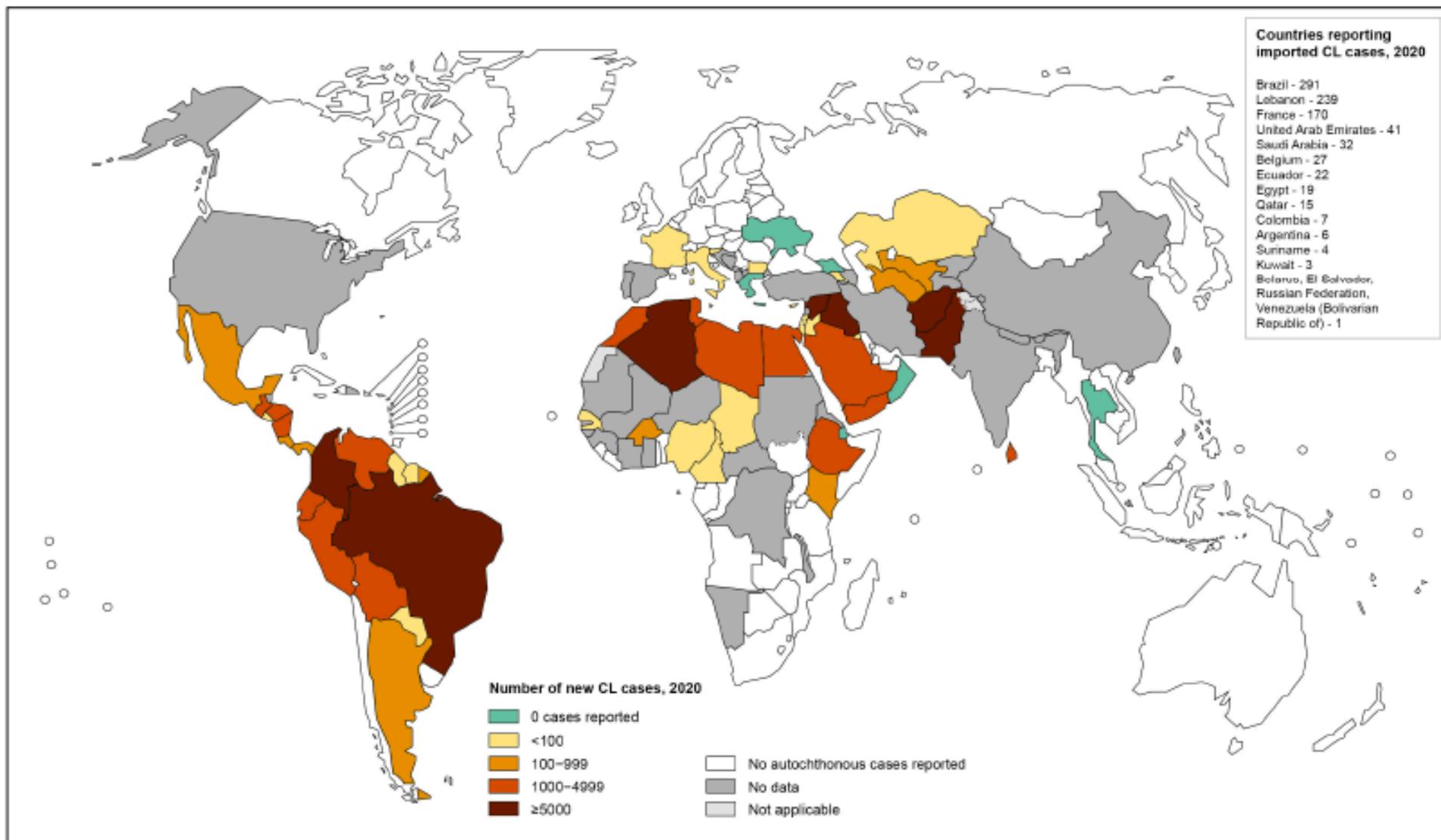
Cutânea localizada *L. V. braziliensis*
 L. L. amazonensis
 L. V. guyanensis
 L. L. major

Cutânea difusa *L. L. amazonensis*

Mucosa/mucocutânea *L. V. braziliensis*

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

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis worldwide, 2020



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 2021. All rights reserved

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



Leishmaniose Tegumentar no Brasil: 72.800-119.600 casos/ano

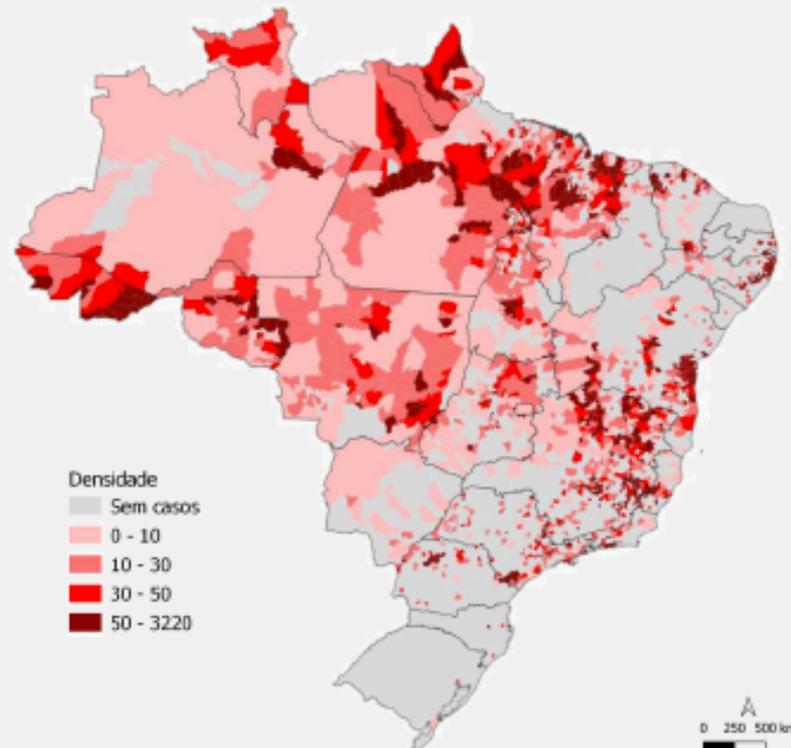
Table 7. Reported and estimated incidence of cutaneous leishmaniasis in the American region.

	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

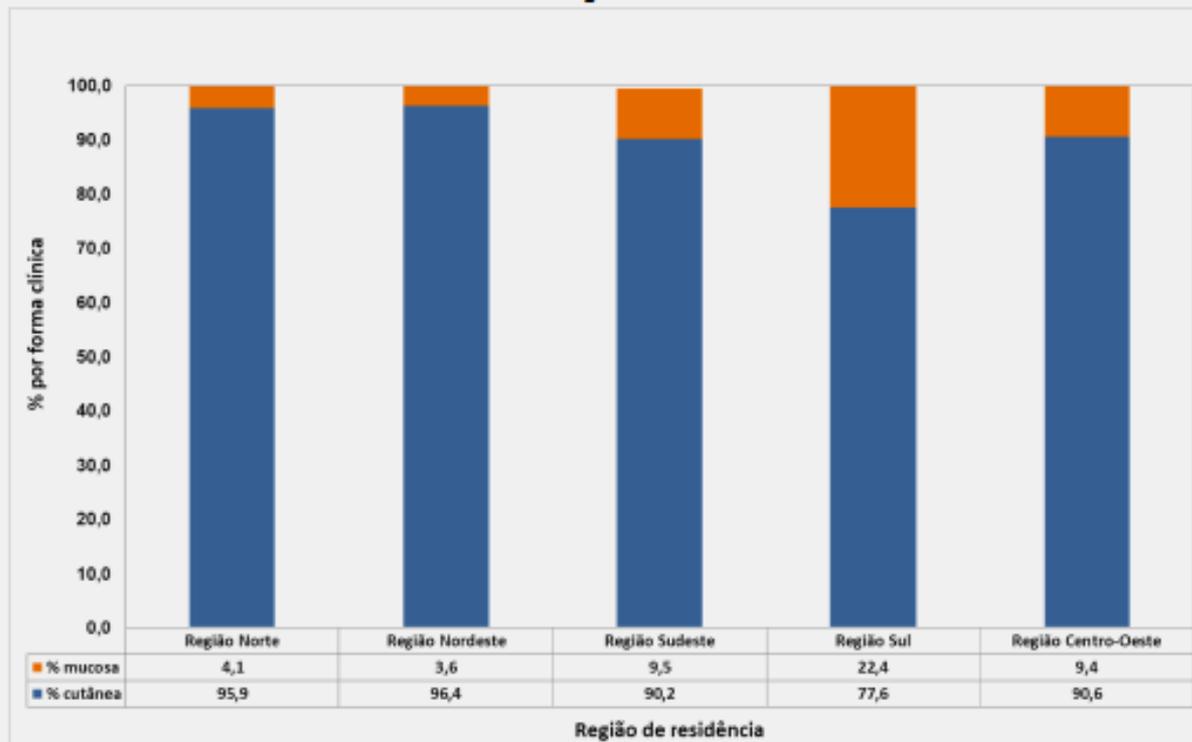
Densidade de casos de leishmaniose tegumentar por município de infecção. Brasil, 2021



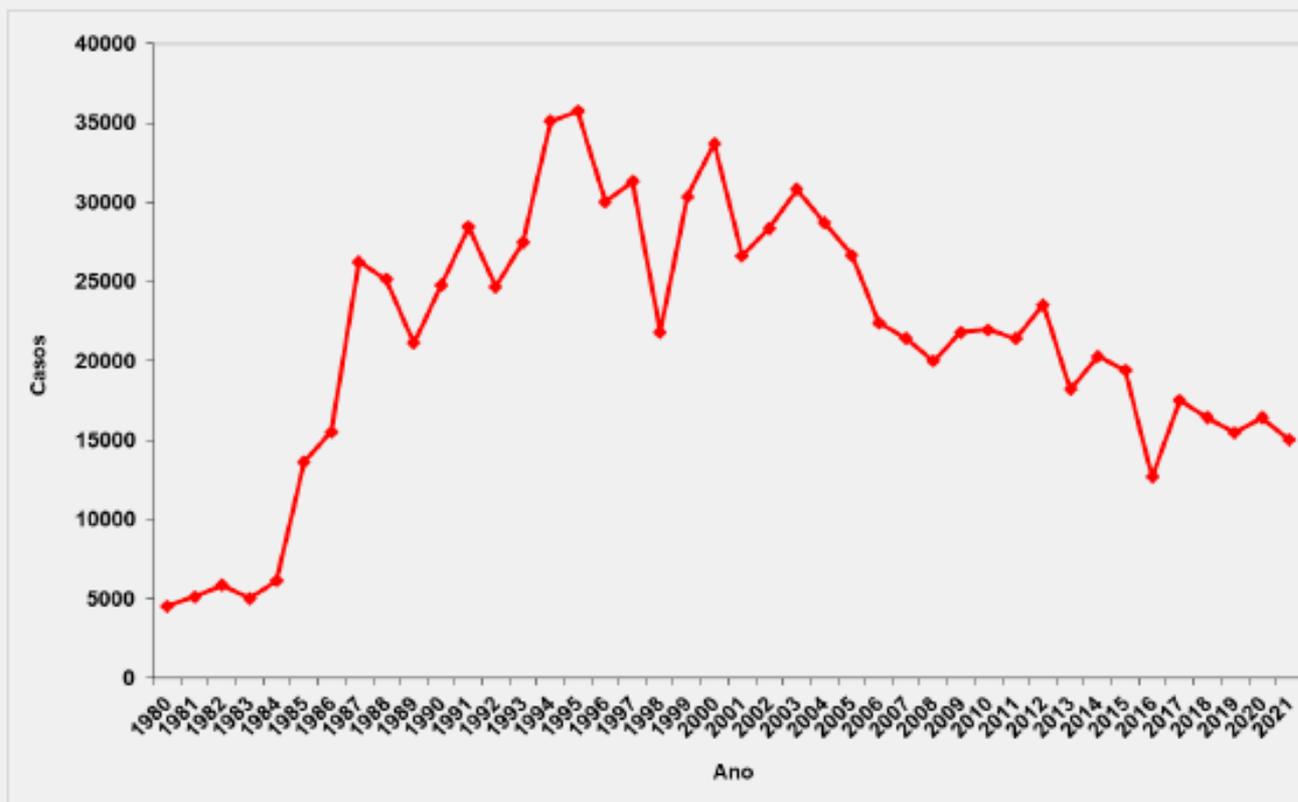
Fonte: SVS/MS.

Principais agentes: *L.(V.) braziliensis*, *L.(L.) amazonensis*

Proporção de casos de leishmaniose tegumentar segundo forma clínica por região de residência. Brasil, 2021



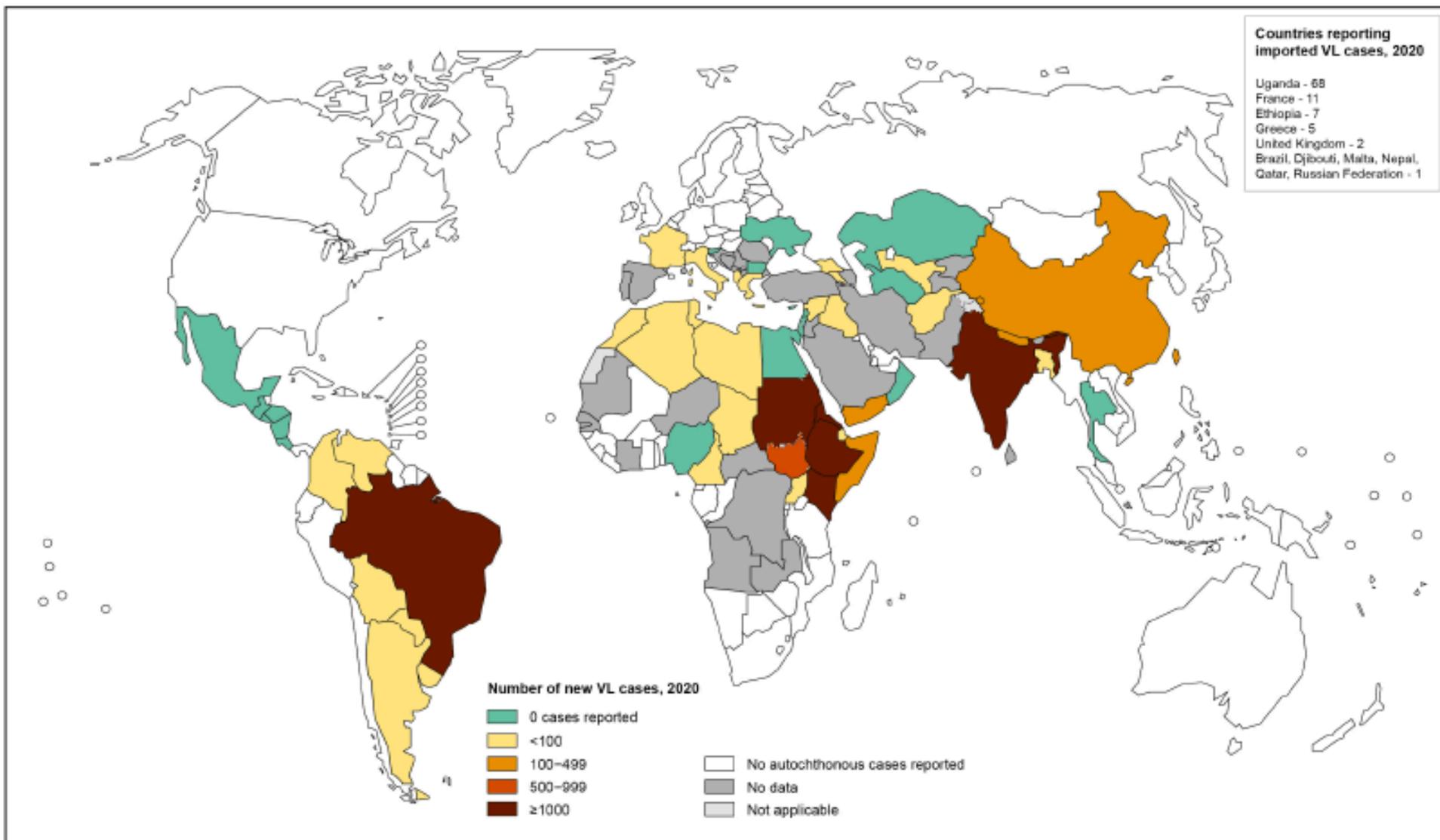
Casos de leishmaniose tegumentar. Brasil, 1980 a 2021



Estratificação de risco da leishmaniose tegumentar por município de infecção.
Brasil, 2019 a 2021

UF	MUNICÍPIO	CÓDIGO	MÉDIA DE CASOS	MÉDIA DE INCIDÊNCIA	ÍNDICE COMPOSTO	ESTRATO
AC	Assis Brasil	120005	72,00	954,47	17,68614	MUITO INTENSO
AM	Presidente Figueiredo	130353	177,00	477,50	17,5746	MUITO INTENSO
AM	Manaus	130260	269,67	12,19	16,83092	MUITO INTENSO
AM	Rio Preto da Eva	130356	164,33	482,26	16,82049	MUITO INTENSO
BA	Wenceslau Guimarães	293350	125,33	598,42	15,97464	MUITO INTENSO
MT	Tesouro	510810	34,67	912,81	14,65341	MUITO INTENSO
AC	Xapuri	120070	111,00	566,29	14,57561	MUITO INTENSO
AP	Calçoene	160020	73,33	644,42	13,26348	MUITO INTENSO
PA	Almeirim	150050	119,33	350,26	11,9754	MUITO INTENSO
PA	Medicilândia	150445	109,67	343,39	11,24716	MUITO INTENSO
BA	Taperoá	293120	90,33	425,70	11,18747	MUITO INTENSO
AC	Sena Madureira	120050	122,33	263,02	10,90166	MUITO INTENSO
PA	Monte Alegre	150480	128,33	220,61	10,67493	MUITO INTENSO
PA	Uruará	150815	117,67	258,97	10,5394	MUITO INTENSO
PA	Portel	150580	124,33	197,61	10,0803	INTENSO
PA	Praíha	150600	92,33	309,33	9,625103	INTENSO
PA	Itaituba	150360	132,00	130,19	9,598218	INTENSO
AC	Brasiléia	120010	83,33	312,11	9,0804	INTENSO
MT	Ribeirão Cascalheira	510718	45,33	440,27	8,474178	INTENSO
AP	Oiapoque	160050	79,33	282,74	8,393325	INTENSO
BA	Valença	293290	113,00	116,27	8,160588	INTENSO
MT	Ponte Branca	510670	9,00	579,22	8,133226	INTENSO
GO	Baliza	520310	26,00	495,11	8,015111	INTENSO
AP	Serra do Navio	160005	26,33	476,96	7,772759	INTENSO
GO	Alto Paraíso de Goiás	520060	33,67	438,77	7,694027	INTENSO
PA	Senador José Porfírio	150780	44,67	388,04	7,671216	INTENSO
PA	Brasil Novo	150172	51,67	344,67	7,495574	INTENSO
RR	Alto Alegre	140005	51,33	334,58	7,327159	INTENSO
MT	Canabrava do Norte	510269	21,00	444,34	6,9516	INTENSO
RR	Caroebe	140023	38,00	365,32	6,907416	INTENSO
MT	General Carneiro	510390	24,00	427,32	6,899125	INTENSO
MG	São Domingos das Dores	316095	24,00	424,33	6,85559	INTENSO
MG	Montes Claros	314330	111,33	26,87	6,752121	INTENSO

Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide, 2020



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 2021. All rights reserved

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



Leishmaniose Visceral no Brasil: 4200 a 6300 casos/ano

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

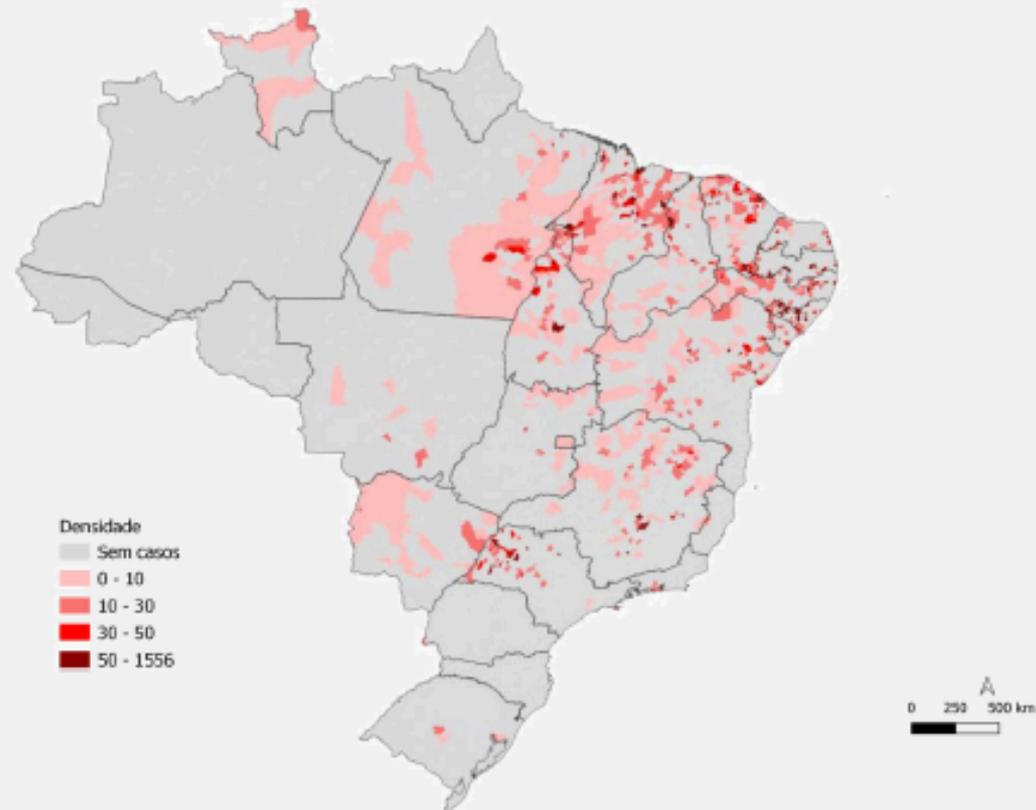
	Reported VL cases/year	Years of report	Estimated annual VL incidence
Argentina	8	2004–2008	20 to 30 ¹
Bolivia	0	2008	
Brazil	<u>3481</u>	2003–2007	<u>4200</u> to <u>6300</u> ²
Colombia	60	2004–2008	70 to 110 ²
El Salvador		no data	
Guatemala	15	2004–2008	20 to 30 ²
Honduras	6	2004–2008	7 to 10 ²
Mexico	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

Densidade de casos de leishmaniose visceral por município de infecção. Brasil, 2021



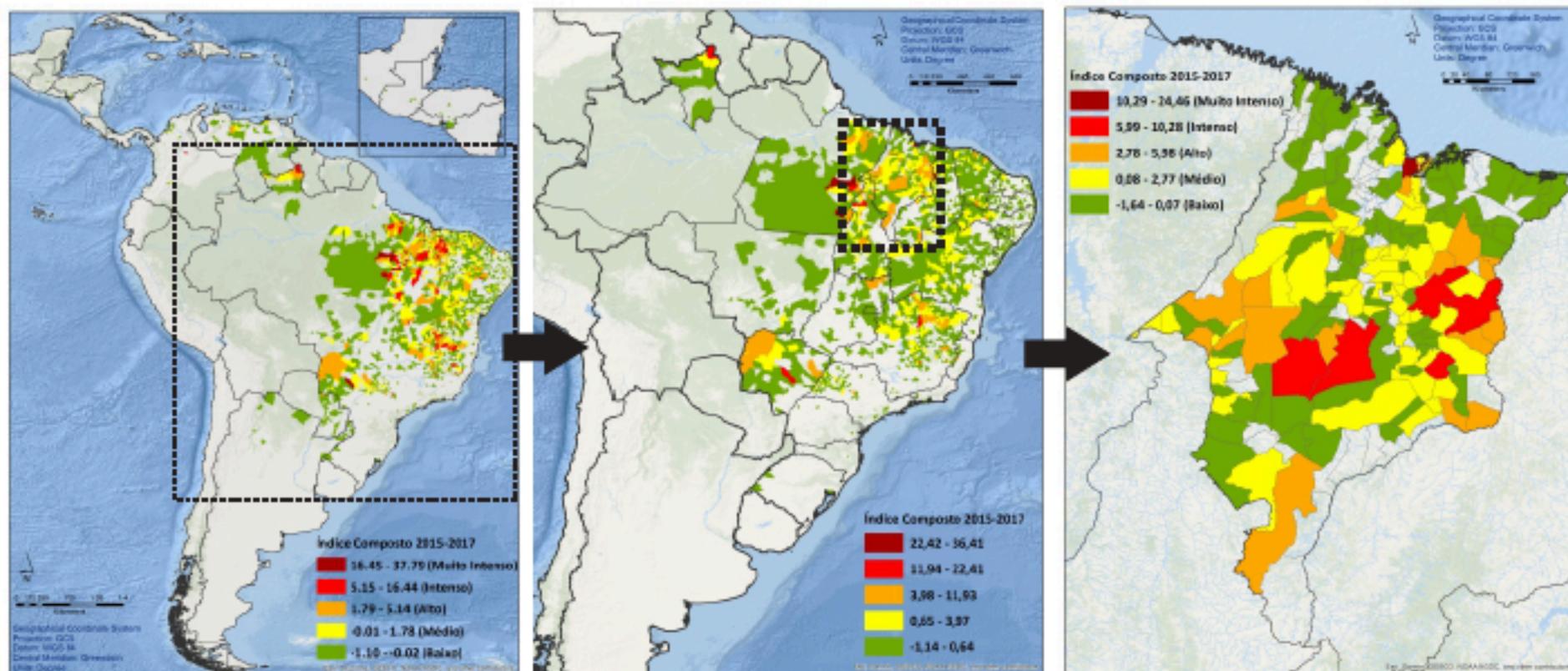


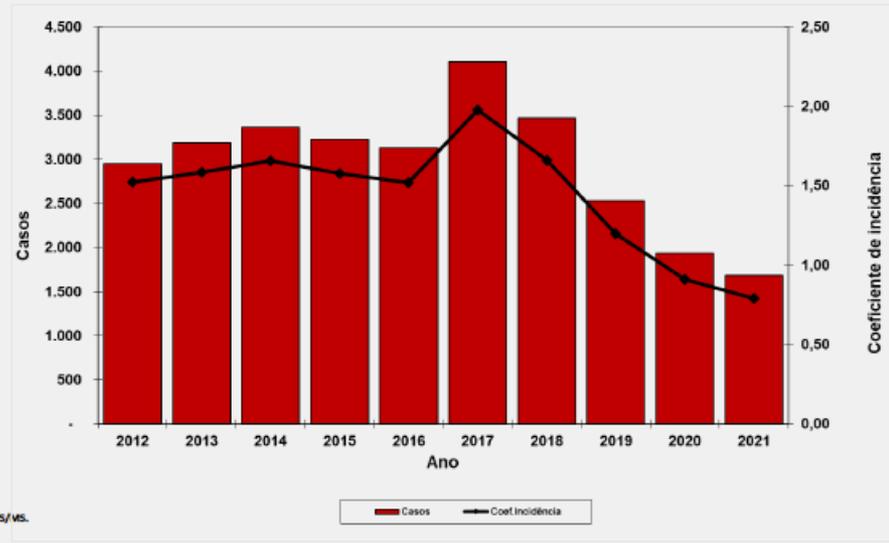
Figura 16. Indicador composto de leishmaniose visceral – Estratificação de risco nas Américas, Brasil e Maranhão, 2015-2017.

Fuente: SisLeish-OPS/OMS: Datos reportados por los Programas Nacionales de Leishmaniasis/Vigilancia.

Acceso en: Noviembre, 2018.

* ICL: Índice compuesto de leishmaniose visceral, representado pela média de casos e incidência de casos/100.000 habitantes do triênio 2015-2017.

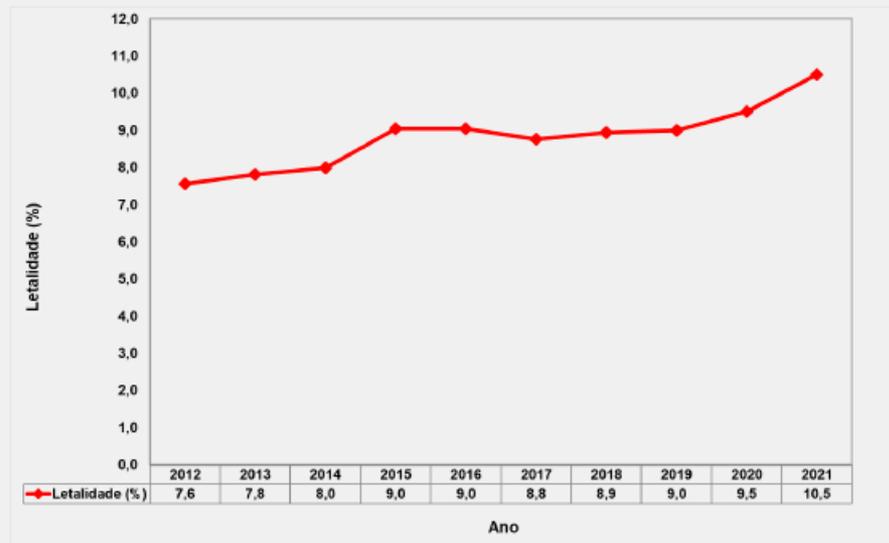
Casos e coeficiente de incidência de leishmaniose visceral. Brasil, 2012 a 2021



Fonte: SVS/MS.

Fonte: SVS/MS.

Taxa de letalidade por leishmaniose visceral. Brasil, 2012 a 2021



Fonte: SVS/MS.

**Estratificação de risco da leishmaniose visceral por município de infecção.
Brasil, 2019 a 2021**

UF	MUNICÍPIO	CÓDIGO	MÉDIA DE CASOS	MÉDIA DE INCIDÊNCIA	ÍNDICE COMPOSTO	ESTRATO
CE	Ipaporanga	230565	9,67	83,38	15,13621	MUITO INTENSO
CE	Fortaleza	230440	44,67	1,66	14,85441	MUITO INTENSO
PA	Parauapebas	150553	32,67	15,46	12,72917	MUITO INTENSO
RR	Uiramutã	140070	7,67	70,83	12,46284	MUITO INTENSO
MG	Belo Horizonte	310620	35,00	1,39	11,36338	MUITO INTENSO
MA	São Luís	211130	28,33	2,56	9,168365	MUITO INTENSO
TO	Araguaína	170210	21,33	11,66	8,093799	INTENSO
PI	Teresina	221100	23,67	2,73	7,530465	INTENSO
PA	Marabá	150420	21,00	7,47	7,319828	INTENSO
MS	Campo Grande	500270	22,67	2,52	7,140989	INTENSO
PA	Canaã dos Carajás	150215	11,00	28,96	7,110815	INTENSO
PA	Sapucaia	150775	2,67	44,23	6,524565	INTENSO
TO	Couto Magalhães	170600	2,33	41,06	5,909938	INTENSO
TO	Palmas	172100	17,67	5,80	5,870043	INTENSO
MA	Chapadinha	210320	12,67	15,83	5,65462	INTENSO
TO	São Félix do Tocantins	172015	0,67	42,06	5,471709	INTENSO
MA	Buriti Bravo	210230	6,67	27,87	5,394447	INTENSO
TO	Darcinópolis	170650	2,33	37,73	5,389727	INTENSO
PA	Palestina do Pará	150549	2,67	35,17	5,108694	INTENSO
TO	Carmolândia	170388	1,00	38,30	5,002692	INTENSO
PA	Ouriândia do Norte	150543	7,67	23,02	4,993451	INTENSO
PA	Curionópolis	150277	5,00	28,02	4,823952	INTENSO
BA	Maetinga	291995	1,00	36,18	4,672027	INTENSO
TO	Pau D'Arco	171630	1,67	34,22	4,603616	INTENSO
GO	Cavalcante	520530	3,00	30,83	4,549069	INTENSO
MA	São José de Ribamar	211120	13,00	7,27	4,435228	INTENSO
MG	São João das Missões	316245	3,67	27,96	4,338499	INTENSO
BA	Bom Jesus da Lapa	290390	9,67	13,87	4,277901	INTENSO
SP	Mariápolis	352890	1,33	32,61	4,232691	INTENSO
PA	Eldorado dos Carajás	150295	6,67	19,71	4,119695	INTENSO
MA	Bom Jesus das Selvas	210203	6,67	19,38	4,069183	INTENSO
TO	Lajeado	171200	1,00	31,69	3,970079	INTENSO
AL	Estrela de Alagoas	270255	4,33	23,71	3,913386	INTENSO
TO	Barrolândia	170310	1,67	29,51	3,868342	INTENSO
PA	Piçarra	150563	3,33	25,68	3,863949	INTENSO
MA	Imperatriz	210530	12,33	4,76	3,805337	INTENSO
MA	Maracaçumé	210632	4,67	21,56	3,695362	INTENSO
MG	Montes Claros	314330	12,67	3,08	3,661778	INTENSO

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

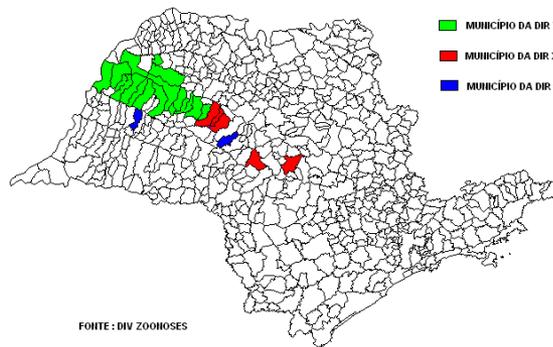
Municípios da DIR VI
Municípios da DIR X



Fonte: Div. de Zoonoses

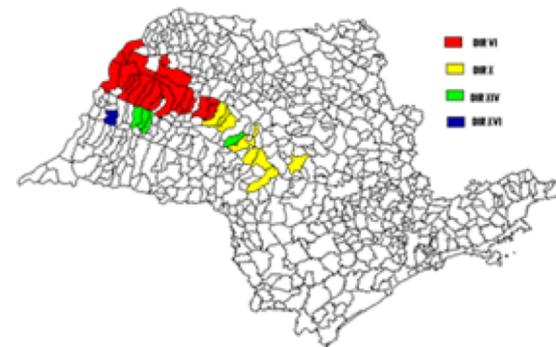
2004

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



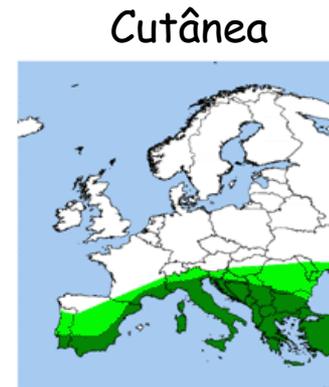
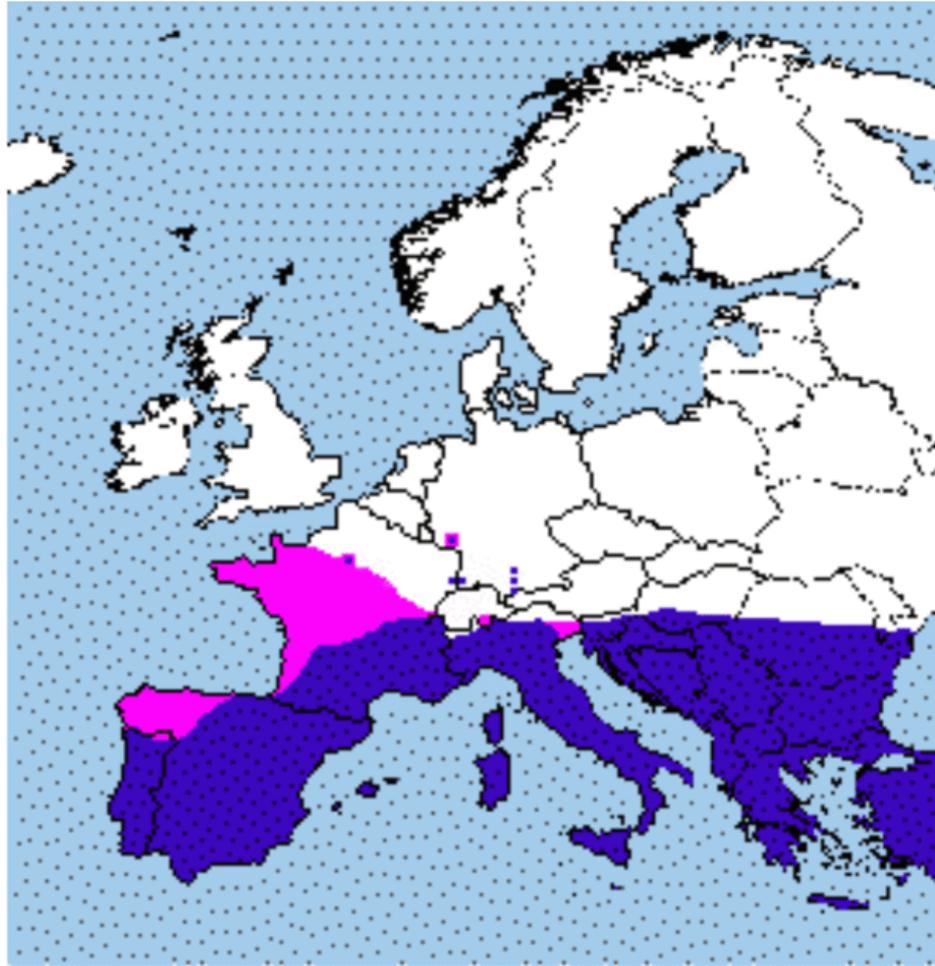
FORNTE : DIV ZOOIHOSES

2006



FORNTE: DIV. ZOOIHOSES / JEMC

Leishmaniose Visceral na Europa

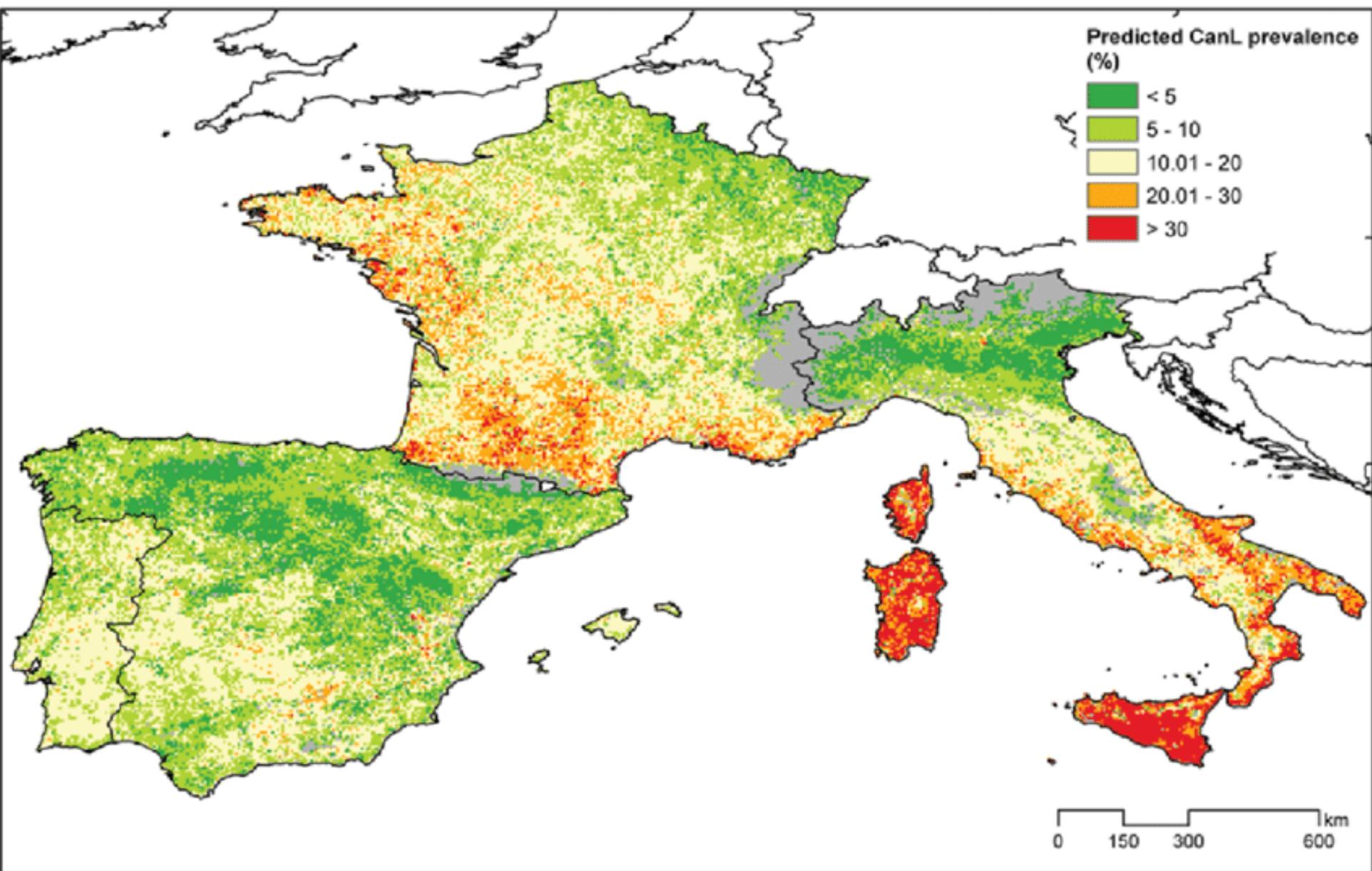


Blue = distribution of visceral leishmaniasis

Red = distribution of the visceral leishmaniasis vector sandflies

Dark green = distribution of cutaneous leishmaniasis

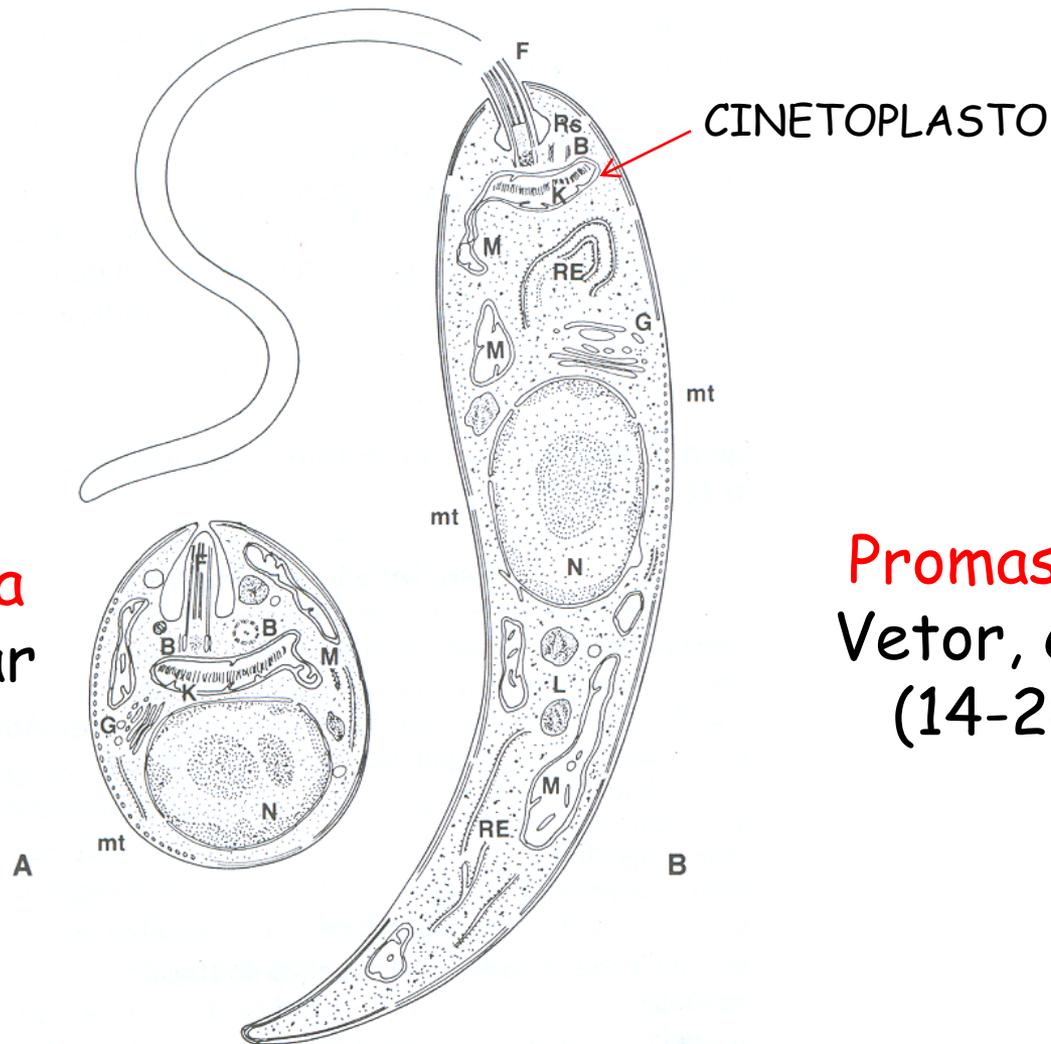
Light green = distribution of cutaneous leishmaniasis vector sandflies



Risk map for canine leishmaniasis (CanL) in Portugal, Spain, France and Italy, 2011
Parasitology. 2011 Dec;138(14):1878-91. doi: 10.1017/S003118201100148X

FORMAS DO PARASITA

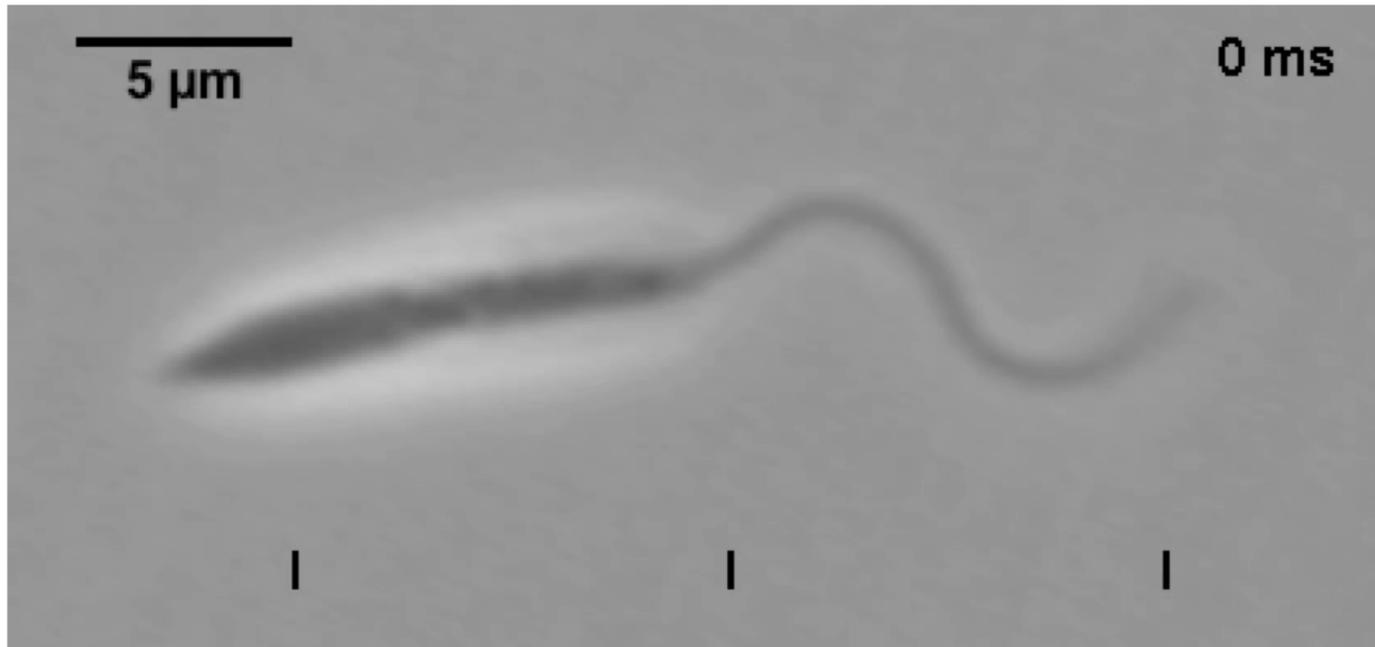
Amastigota
Intracelular
(2-6µm)



Promastigota
Vetor, cultura
(14-20µm)

Bactéria~0,5µm, linfócito ~ 12µm

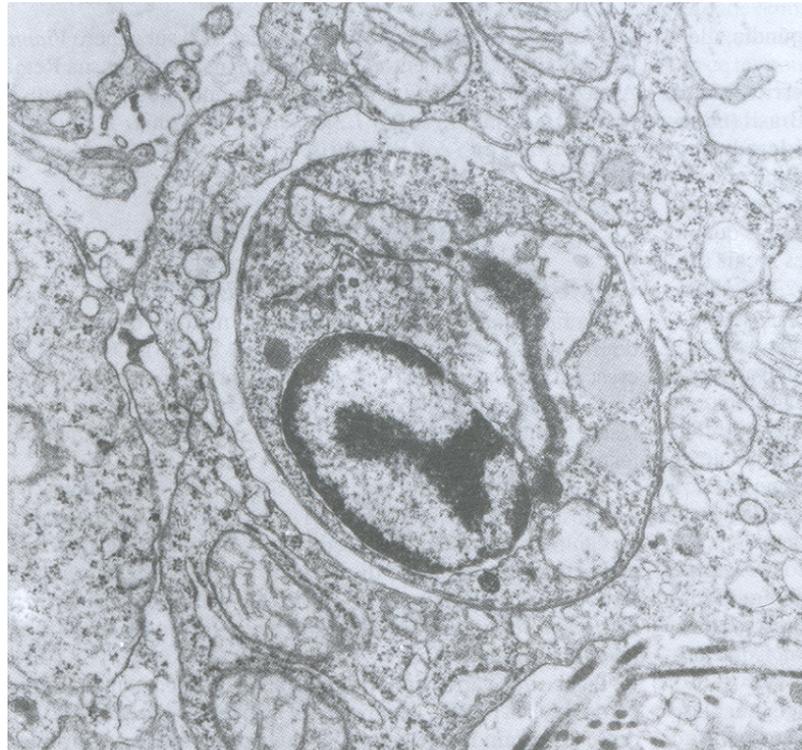
Promastigota



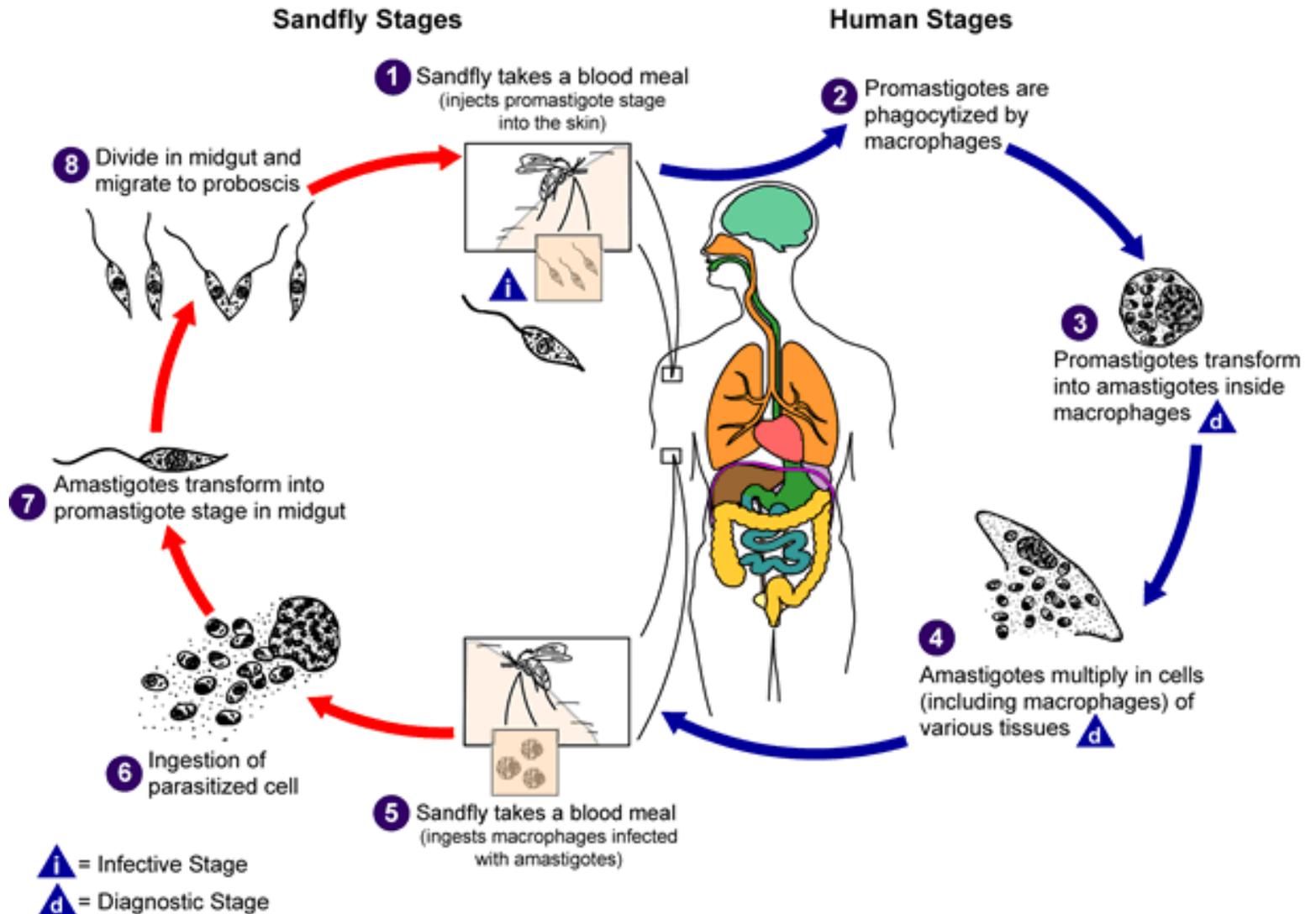
Reprodução por fissão binária no inseto vetor
Forma invasiva: promastigota metacíclico

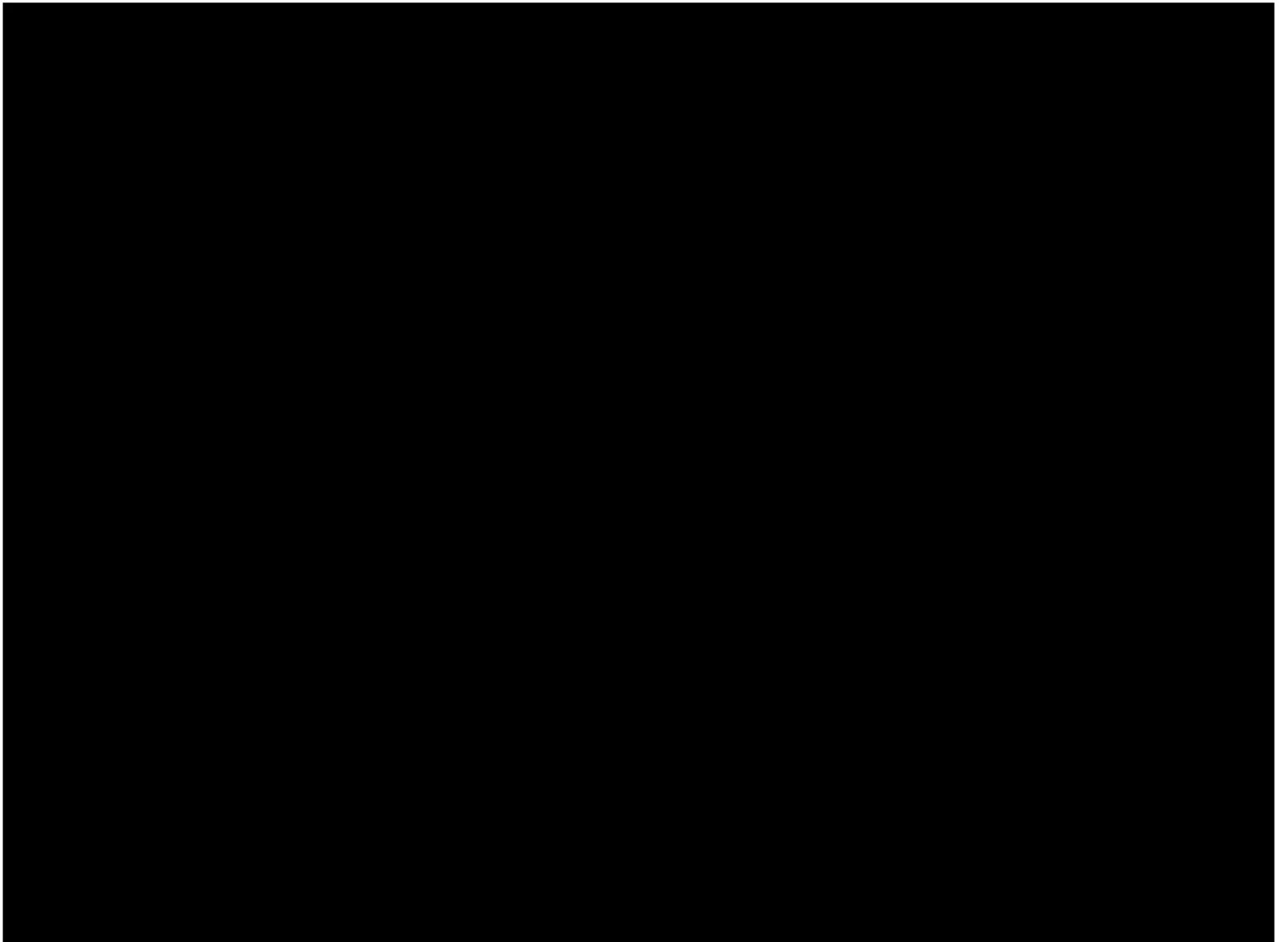
Amastigota

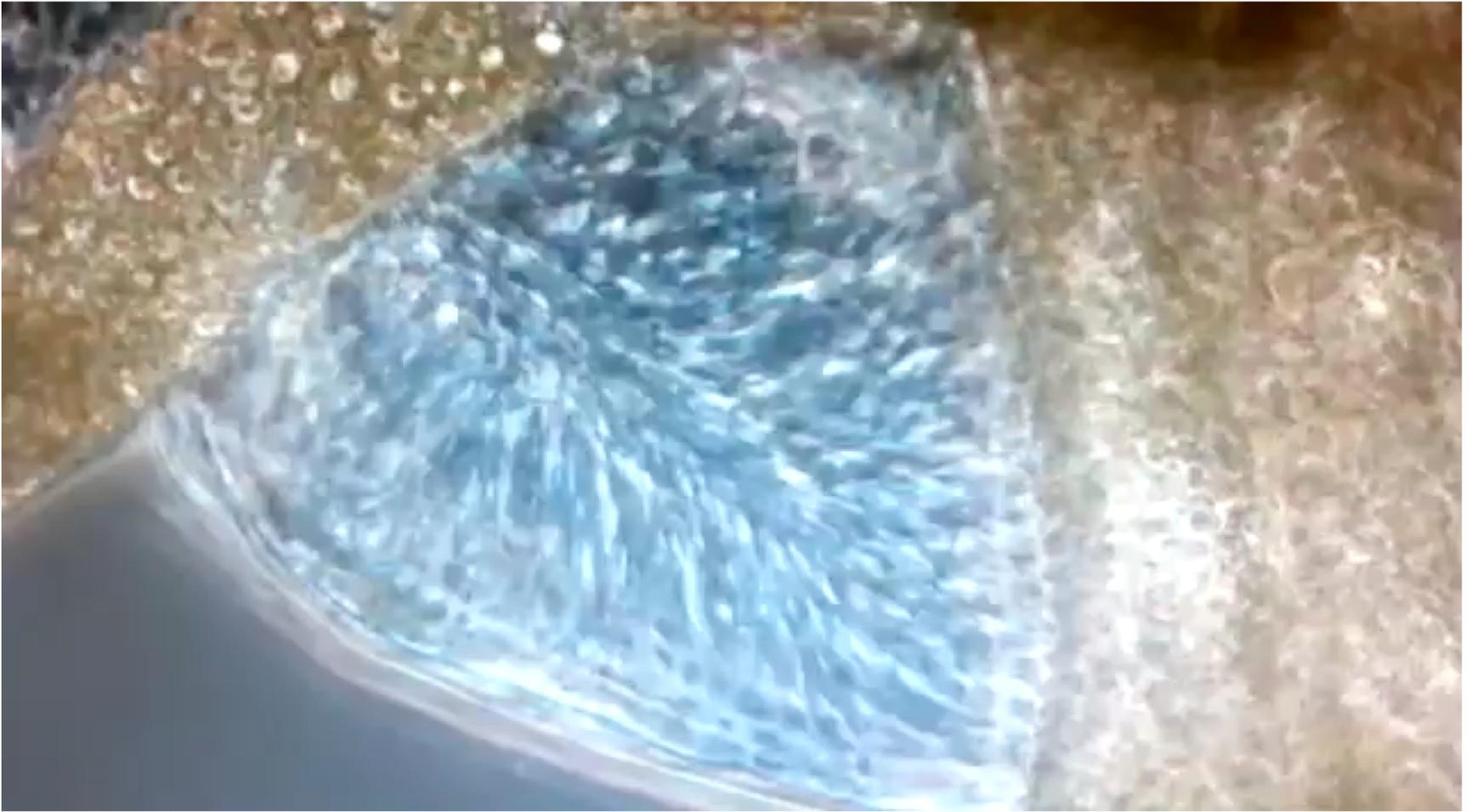
Fagocitado por células do sistema mononuclear fagocítico:
macrófagos, neutrófilos, células dendríticas
Reprodução por fissão binária



CICLO







VETORES

Flebotomíneos- Ordem Phlebotominae

5 gêneros e 700spp

30spp são vetores de leishmaniose



Lutzomyia e Psychodopigus
nas Américas

Phlebotomus na África,
Europa e Ásia

“**Mosquito (!)** palha”, birigui

VETORES

2-3mm, corpo e asas peludas

Marrons "luminosos" (oleosidade)

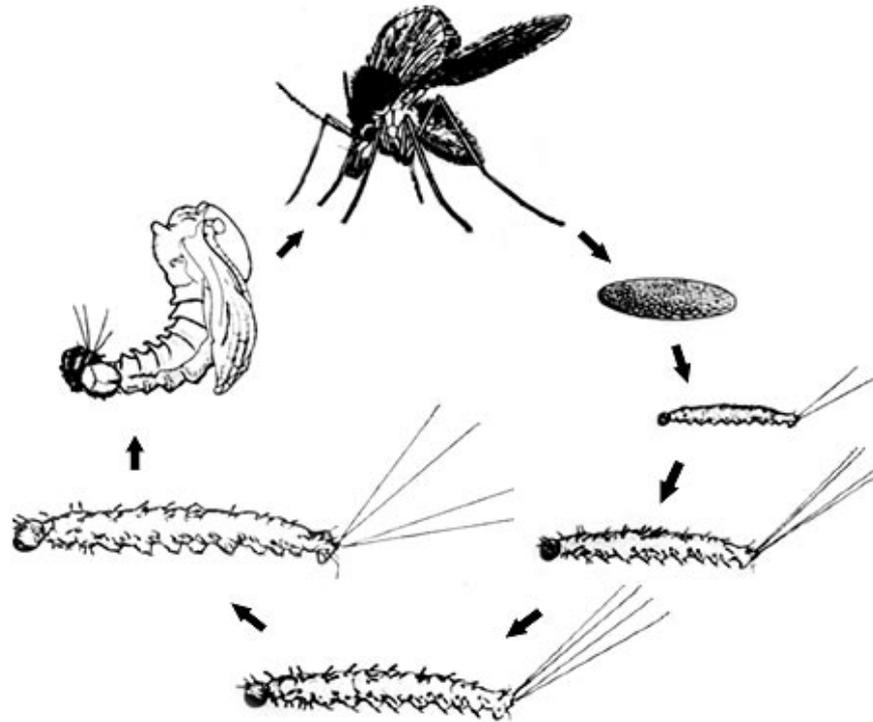
Asas em V

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

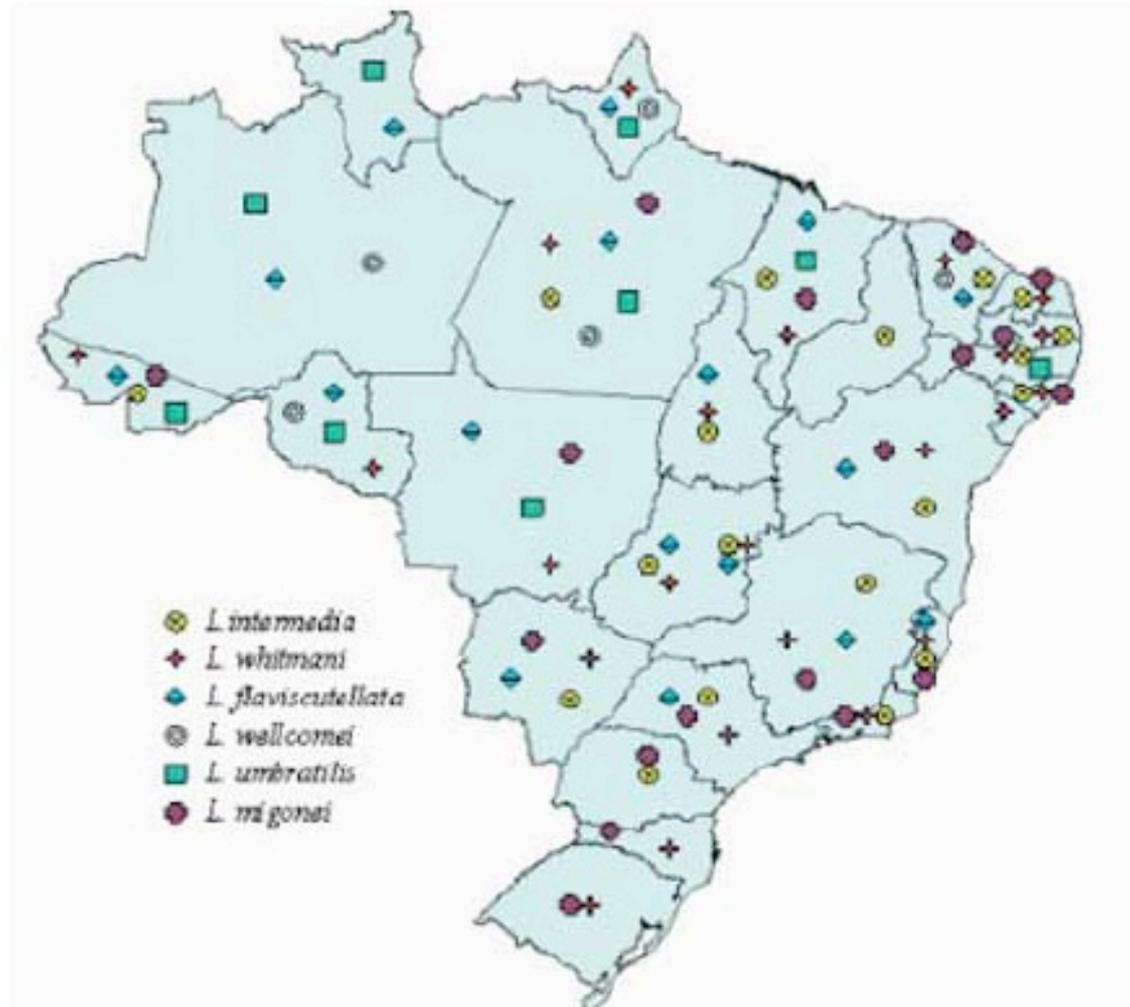
Difícil encontrar locais de desova, larvas e pupas: difícil controle!

VETORES

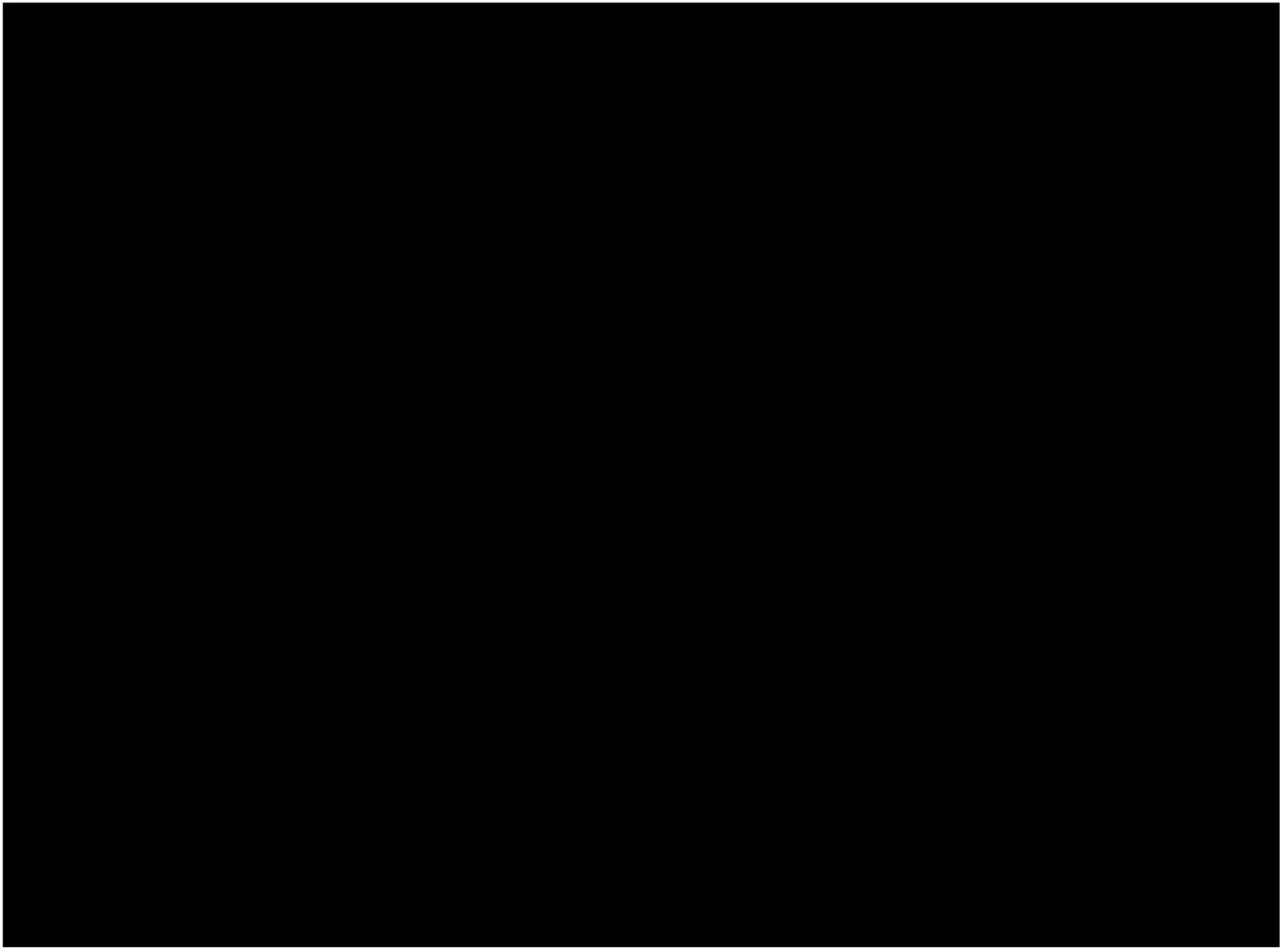


Habitat silvestre/peri-domiciar: lixos e escombros, rachaduras externas de habitações, solo úmido em matas ou florestas, cascas de árvores, tocas de roedores silvestres

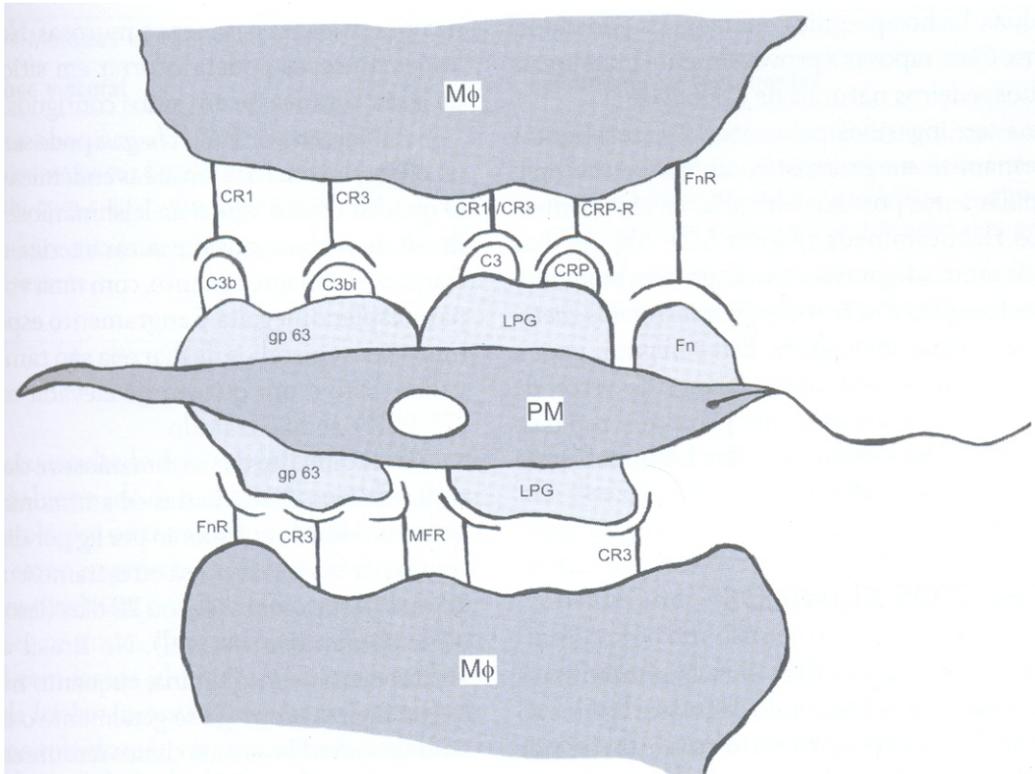
Vetores de leishmaniose tegumentar no BR



Leishmaniose visceral: *Lutzomyia longipalpis*



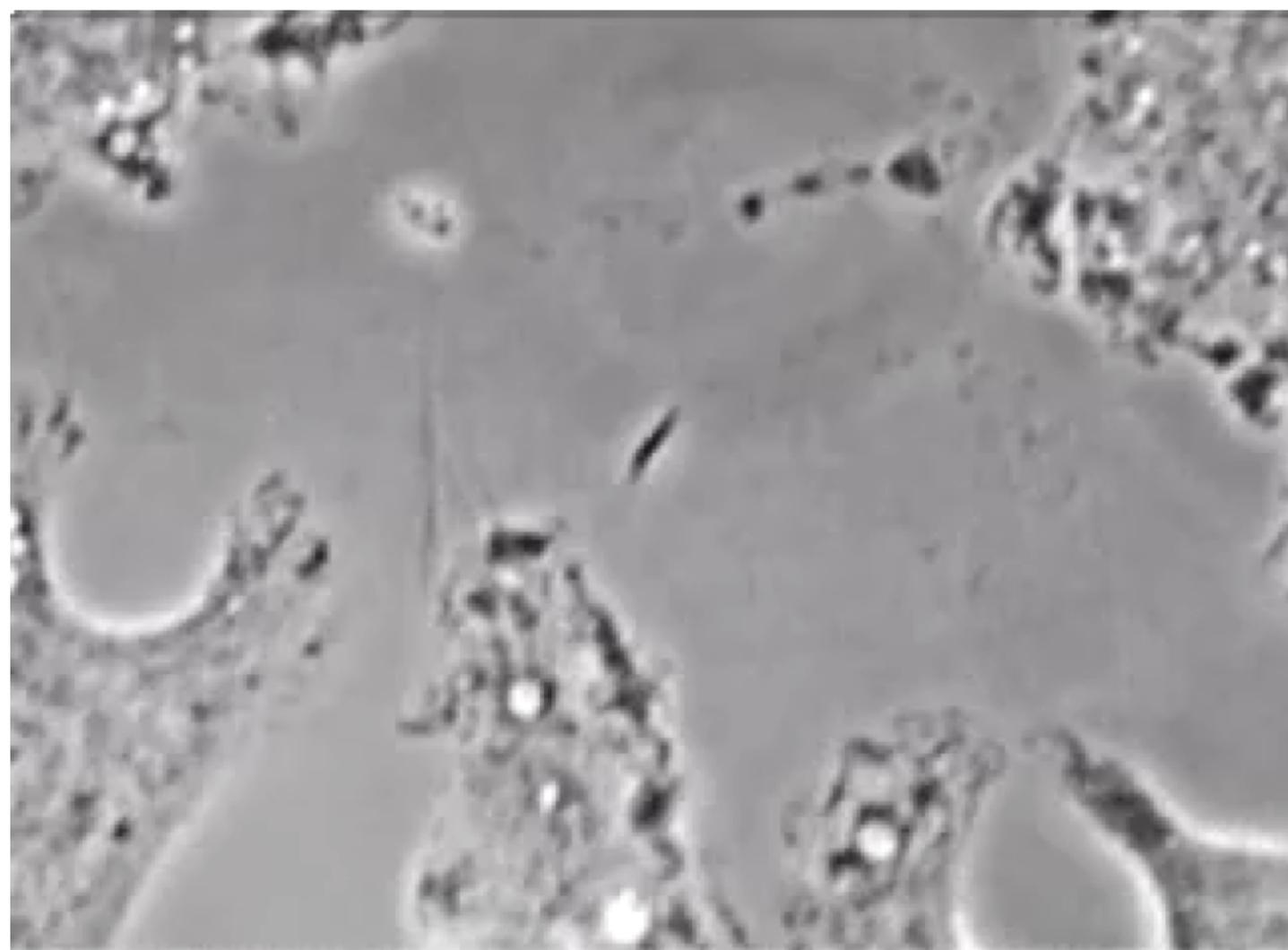
ADESÃO DE PROMASTIGOTA AO MACROFÁGO



Fagocitose "facilitada"

gp63, LPG, PPG, "PS-like"

CR, FnR, MR, CRP, PS-R



Mecanismos de escape do Sistema Imune

Fagocitose silenciosa via receptor de complemento
gp63 inativa complemento

Redução MHC II no macrófago

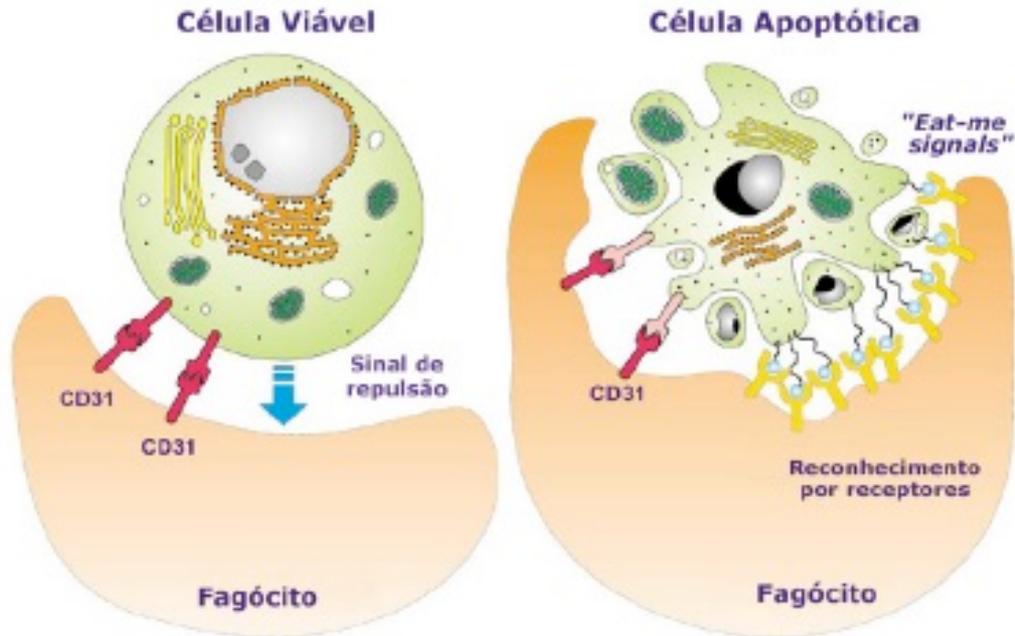
Uso de IL2, redução de IL1 e IFN γ

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

Apoptose e mimetismo apoptótico

Fagocitose por neutrófilos

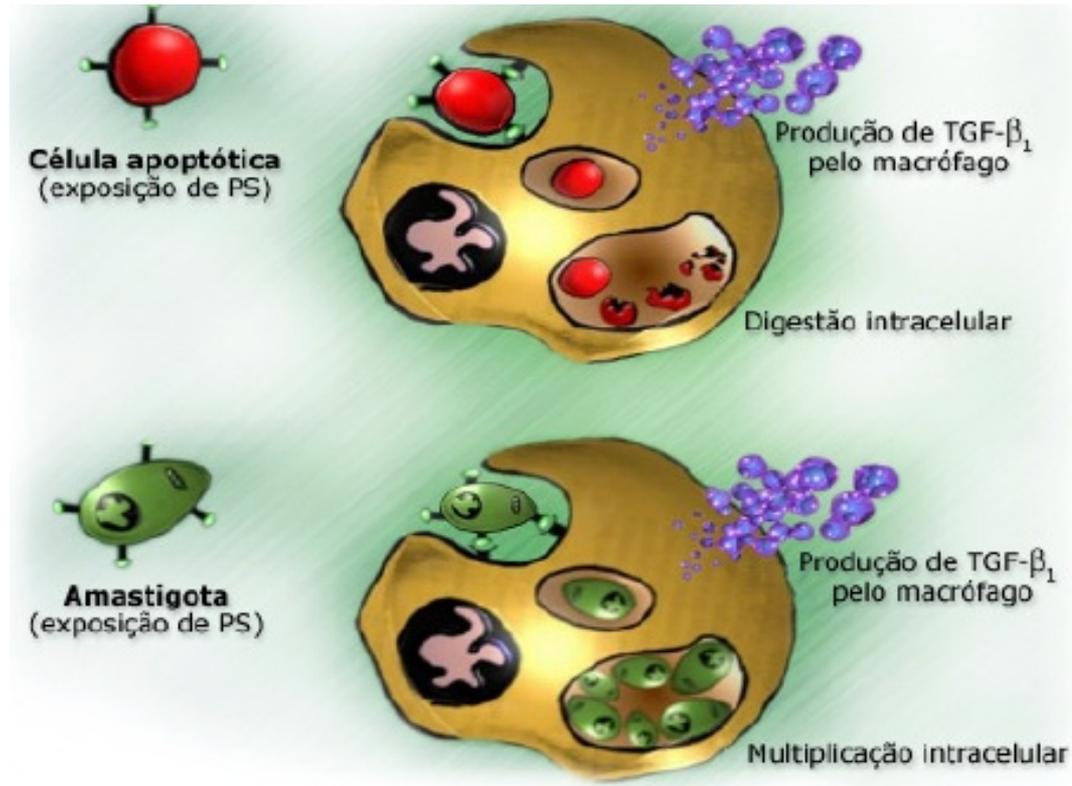
"Apoptose" (promastigotas)



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



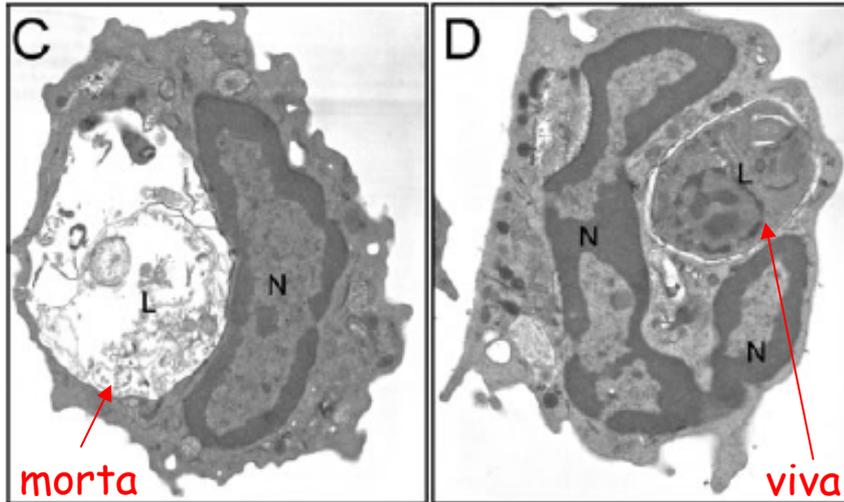
Troia, 1200-1300 a.C. (10 anos)

Neutrófilos e *Leishmania*: Cavalo de Tróia?

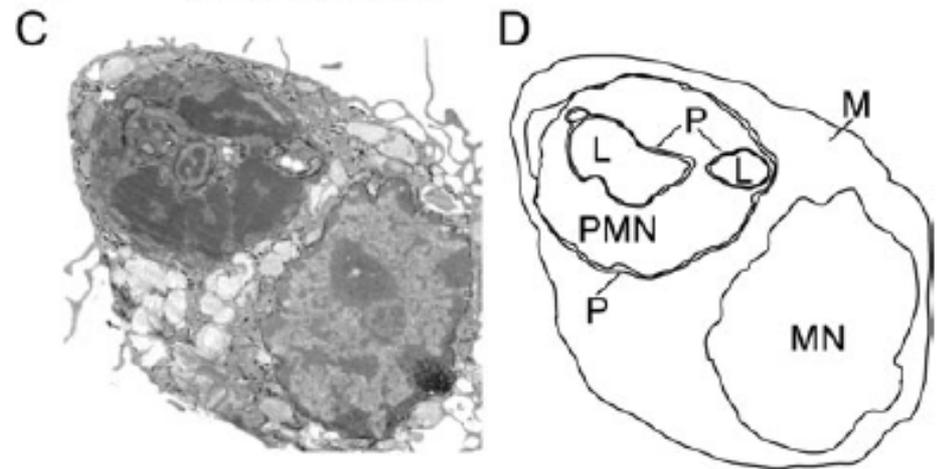
Rápido recrutamento de neutrófilos após inoculação (30min)

LPG inibe lise em alguns neutrófilos

Neutrófilos em apoptose (horas) são fagocitados por macrófagos



Leishmania donovani em neutrófilos



Macrófago fagocita neutrófilos com *L. donovani*

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)

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 NA 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

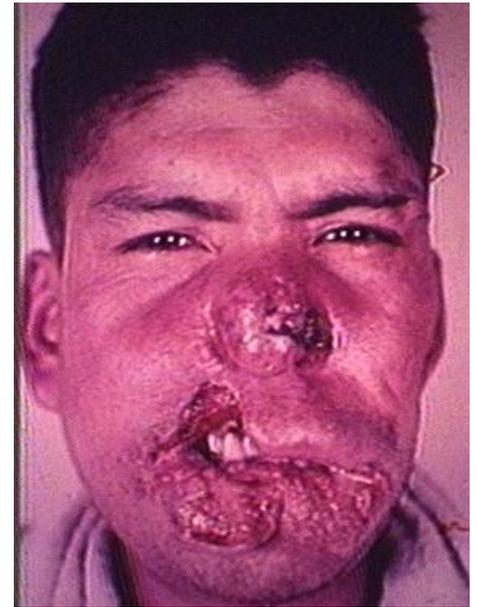
L. (L.) amazonensis



- Anergia da resposta imune-paciente não responde à *Leishmania* (RID -)
- Múltiplas lesões nodulares disseminadas (lepra branca)
- Difícil tratamento
- Rara (5% dos pacientes com *L. amazonensis*)

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



DIAGNÓSTICO

Parasitológico

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

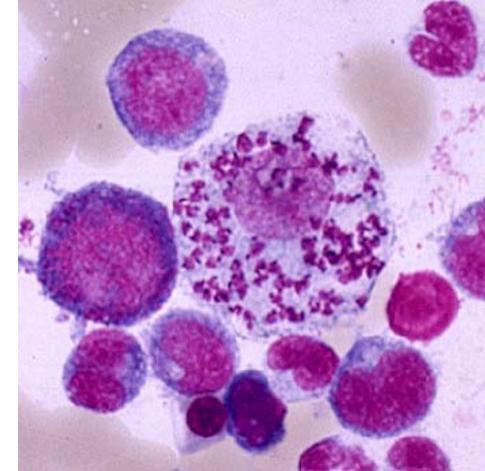
Altamente específico e baixo custo, mas
baixa sensibilidade

Imunológico

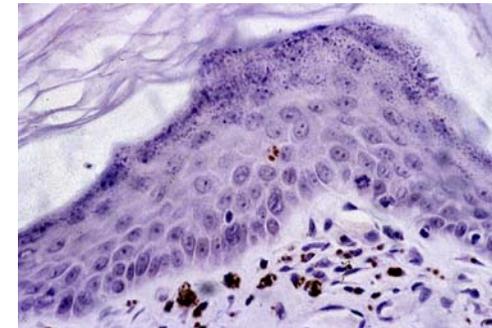
ELISA- muito sensível, pouco específico

DAT (=aglutinação direta)

Reação intradérmica= Resposta celular
(hipersensibilidade tardia)

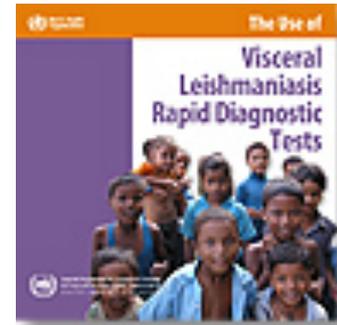


Medula óssea de cão (Wright-Leishman stain)



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)

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

Frequente resistência na Índia, alguma em outros países

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 Bom na Índia, pior nas Américas. Resistência

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

Tratamentos disponíveis:

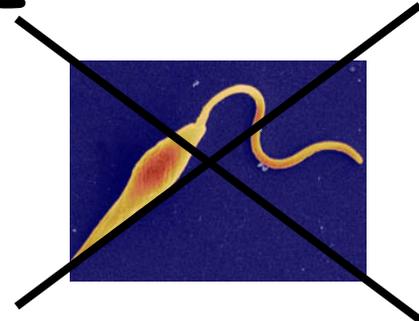
Difícil administração, longo, tóxico, caro, resistência

≠

Tratamento ideal:

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

PERSPECTIVAS DE CONTROLE



1-Vetor? Doméstico x Silvestre

Índia: 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 EM CÃES



Particular:

Leish-Tec® = Vacina Recombinante contra Leishmaniose Visceral Canina

Animais soronegativos, preventiva

No mercado desde 2007, única disponível no momento, eficácia controversa (96% ?)

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

NEGLIGENCIADOS!



Kabul- rejeição