

# LEISHMANIOSES



# Tripanossomatídeos parasitas

Ordem **Kinetoplastida**

Família **Trypanosomatidae**

Gênero ***Leishmania***

Sub-gêneros ***Leishmania***  
***Viannia***

20 espécies patogênicas homem



# *Leishmania*

Gênero *Leishmania*

20 espécies patogênicas homem

Ex: *Leishmania donovani*

*Leishmania infantum*

*Leishmania brasiliensis*

*Leishmania tropica*

*Leishmania major*

*Leishmania mexicana*

*Leishmania amazonensis*

*Leishmania chagasi*

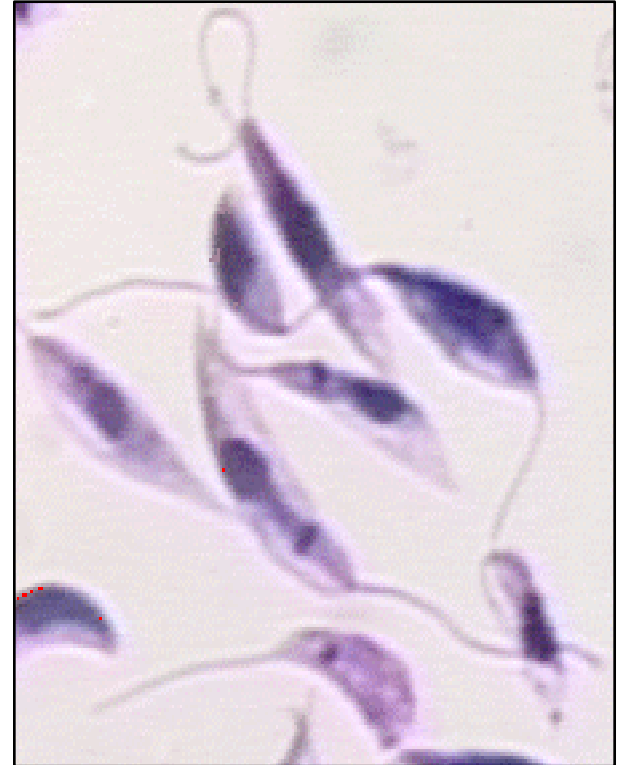
*Leishmania guyanensis*



# *Leishmania*

## Gênero *Leishmania*

De modo geral, essas enfermidades se dividem em **leishmaniose tegumentar ou cutânea**, que ataca a pele e as mucosas, e **leishmaniose visceral** (ou calazar), que ataca órgãos internos.



# *Leishmania tegumentar*

Gênero *Leishmania*

No Brasil, há sete espécies de leishmanias envolvidas na ocorrência de casos de LT.

As mais importantes são: ***Leishmania amazonensis***, ***Leishmania guyanensis*** e ***Leishmania braziliensis***.

A doença é transmitida ao ser humano pela picada das fêmeas de flebotomíneos (espécie de mosca) infectadas.



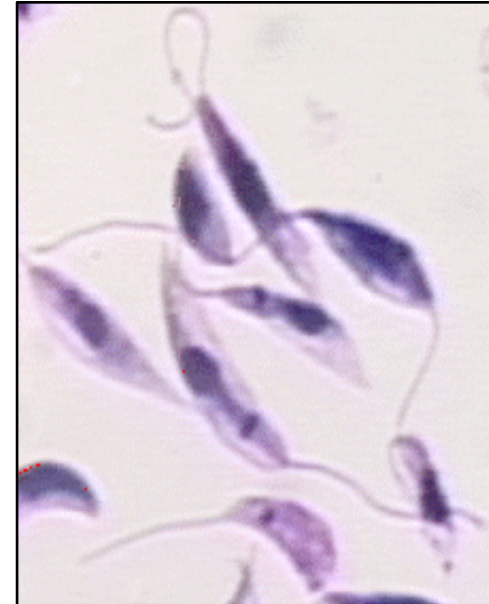
# Leishmania visceral

Gênero *Leishmania*

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença causada por um protozoário da espécie *Leishmania chagasi* e *Leishmania donovani*.

A LV é uma zoonose de evolução crônica, com acometimento sistêmico e, se não tratada, pode levar a óbito até 90% dos casos.

É transmitida ao homem pela picada de **fêmeas do inseto vetor infectado, denominado flebotomíneo** e conhecido popularmente como mosquito palha, asa-dura, tatuquiras, birigui, dentre outros. No Brasil, a principal espécie responsável pela transmissão é a *Lutzomyia longipalpis*.

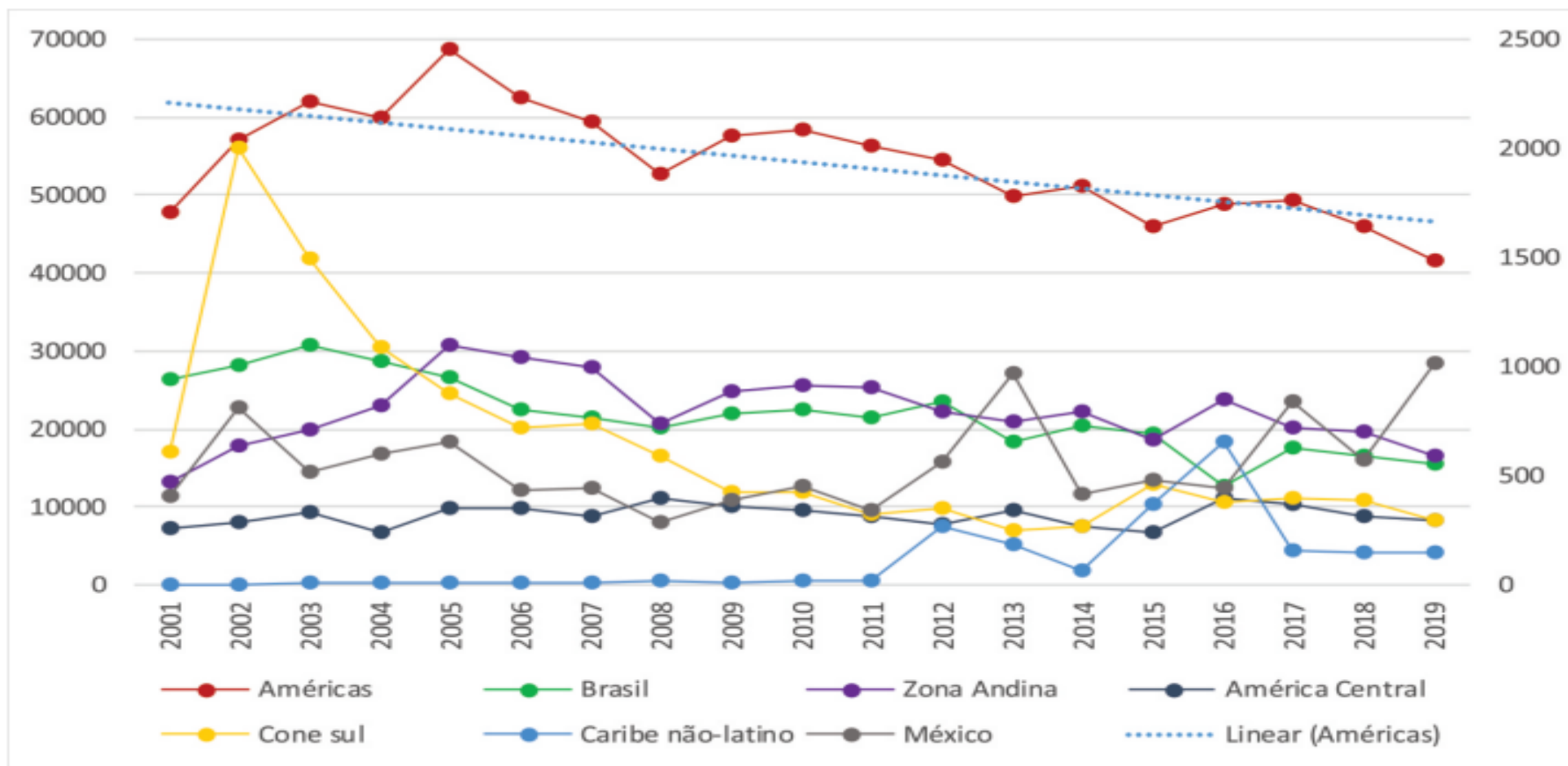




# Epidemiologia



# Epidemiologia-Leishmaniose tegumentar



Nota: Região das Américas, América Central, Brasil, Zona andina no eixo esquerdo; Caribe não-latino, Cone sul, e México no eixo direito.

Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados notificados pelos programas nacionais de leishmanioses/serviços de vigilância.  
Consultado em: 01 novembro de 2020



# Epidemiologia-Leishmaniose tegumentar

Em 2019, os países com maior número de casos notificados foram **Brasil (15.484)**, Colômbia (5.907), Peru (5.349), Nicarágua (3.321) e Bolívia (2.052), que juntos representam 77% dos casos na Região.

# Leishmaniose Tegumentar no Brasil

## Situação epidemiológica da leishmaniose tegumentar. Brasil, 2019

- 15.484 casos novos
- 7,37 casos/100 mil habitantes
- 42,8% Região Norte
- 75,2% masculino
- 5,9% menores de 10 anos
- 5,3% forma mucosa
- 81,8% diagnóstico laboratorial
- 65% pardos
- 0,9% coinfectados *Leishmania*/HIV

Casos de leishmaniose tegumentar por UF de infecção.  
Brasil, 2019



Fonte: SVS/MS.

# Leishmaniose Tegumentar no Brasil

Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS | Ministério da Saúde

## Situação Epidemiológica da leishmaniose tegumentar. Brasil, 2019

### Evolução clínica

- 67,1% cura
- 1,9% abandono do tratamento
- 19 óbitos por LT
- 60 óbitos por outras causas
- 28,7% ignorado/branco

### Medicamento de primeira escolha para tratamento

- antimoniato de meglumina – 82,7%
- anfotericina B – 3,7%
- isetionato de pentamidina – 1,8%

Fonte: SVS/MS. ... outros medicamentos – 4,6%

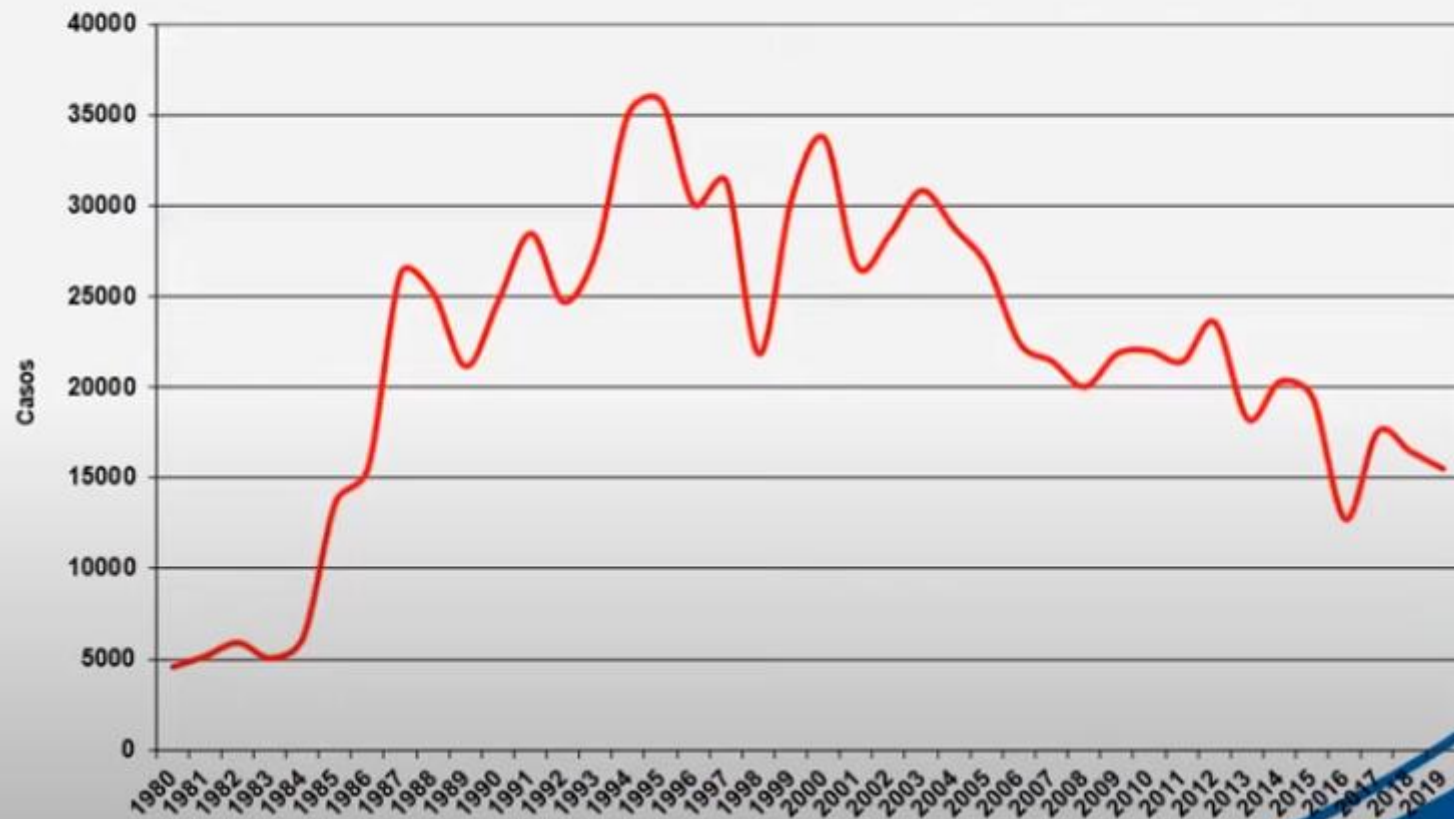
[www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)

DISQUE  
SAÚDE  
136

# Leishmaniose Tegumentar no Brasil

em Saúde - SVS | da Saúde

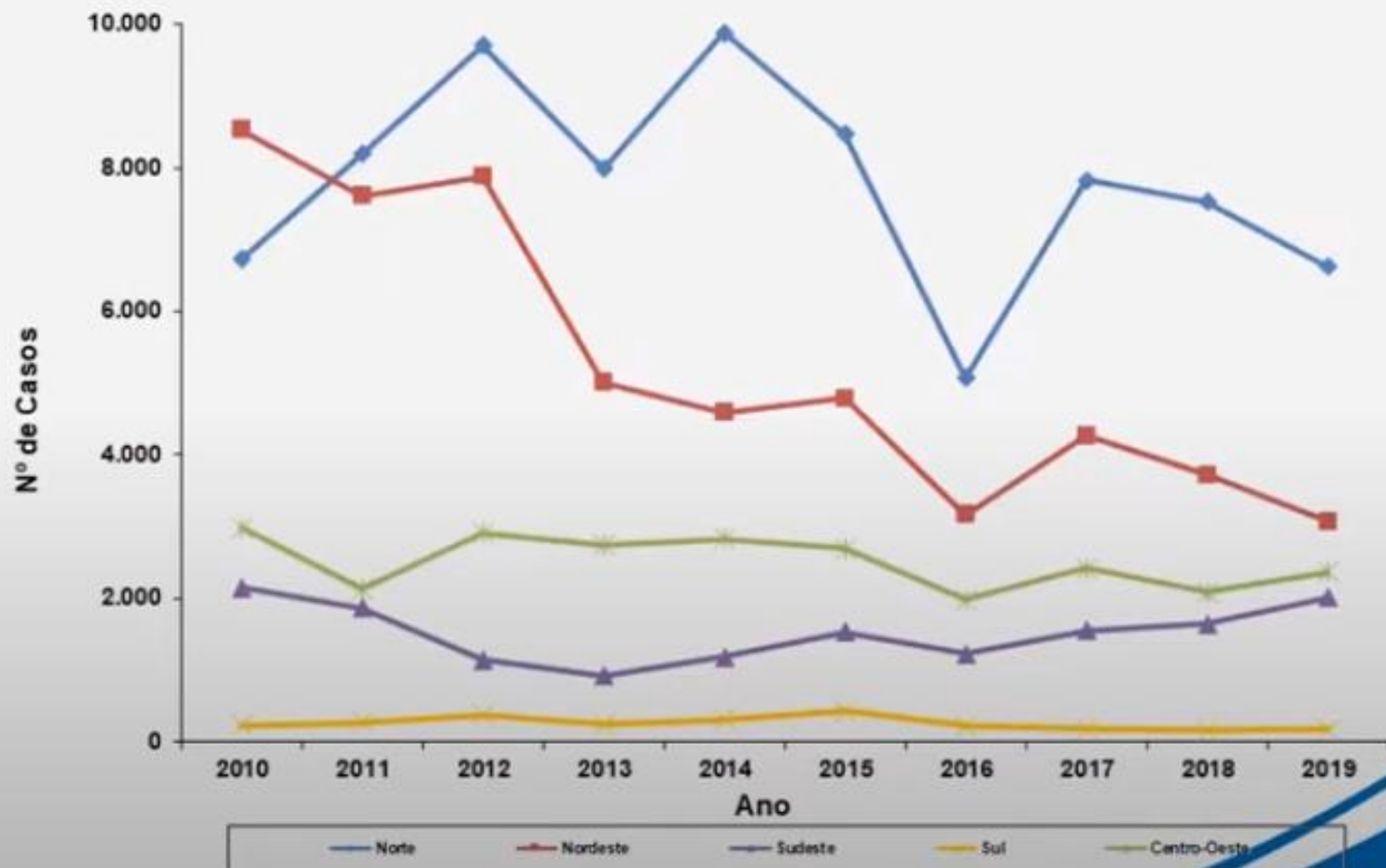
## Casos de leishmaniose tegumentar. Brasil, 1980 a 2019



[www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)

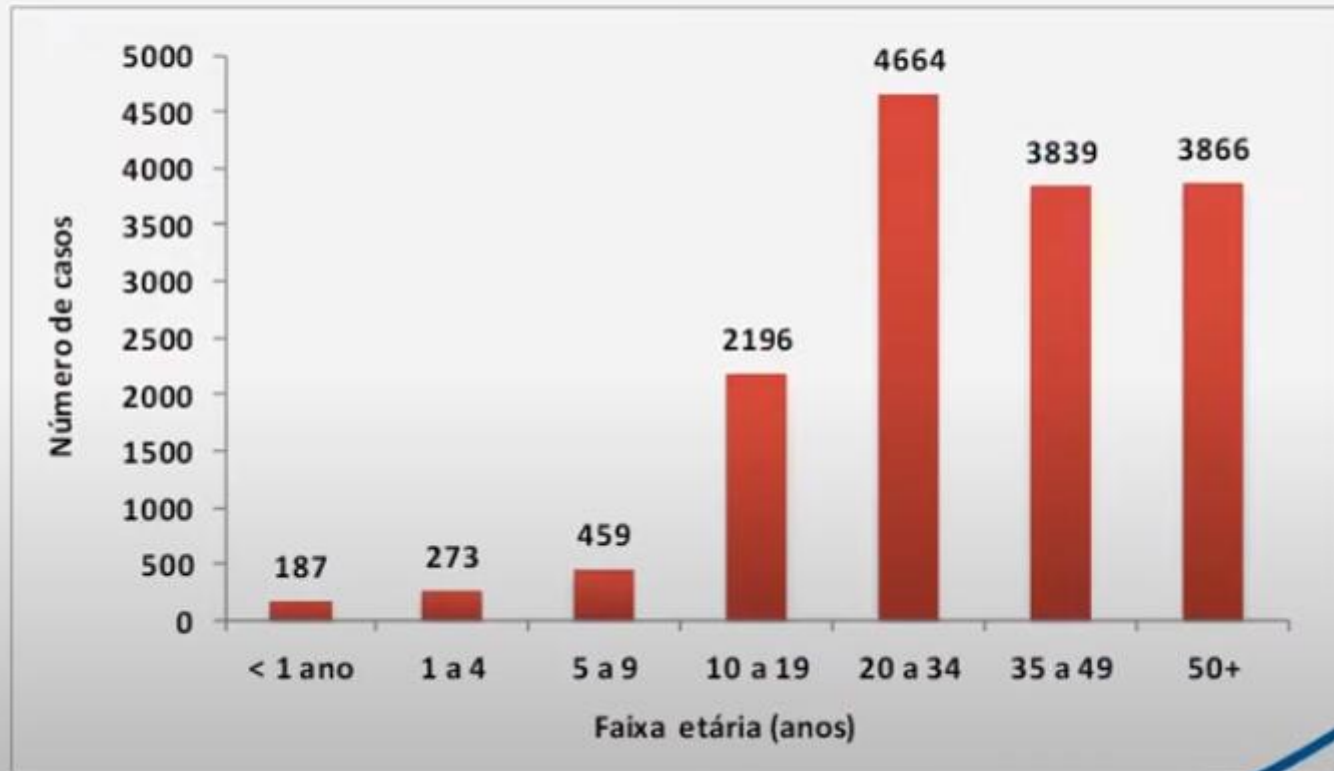
# Leishmaniose Tegumentar no Brasil

**Casos de leishmaniose tegumentar por região. Brasil.  
2010 a 2019**



# Leishmaniose Tegumentar no Brasil

## Casos de leishmaniose tegumentar, segundo faixa etária. Brasil, 2019

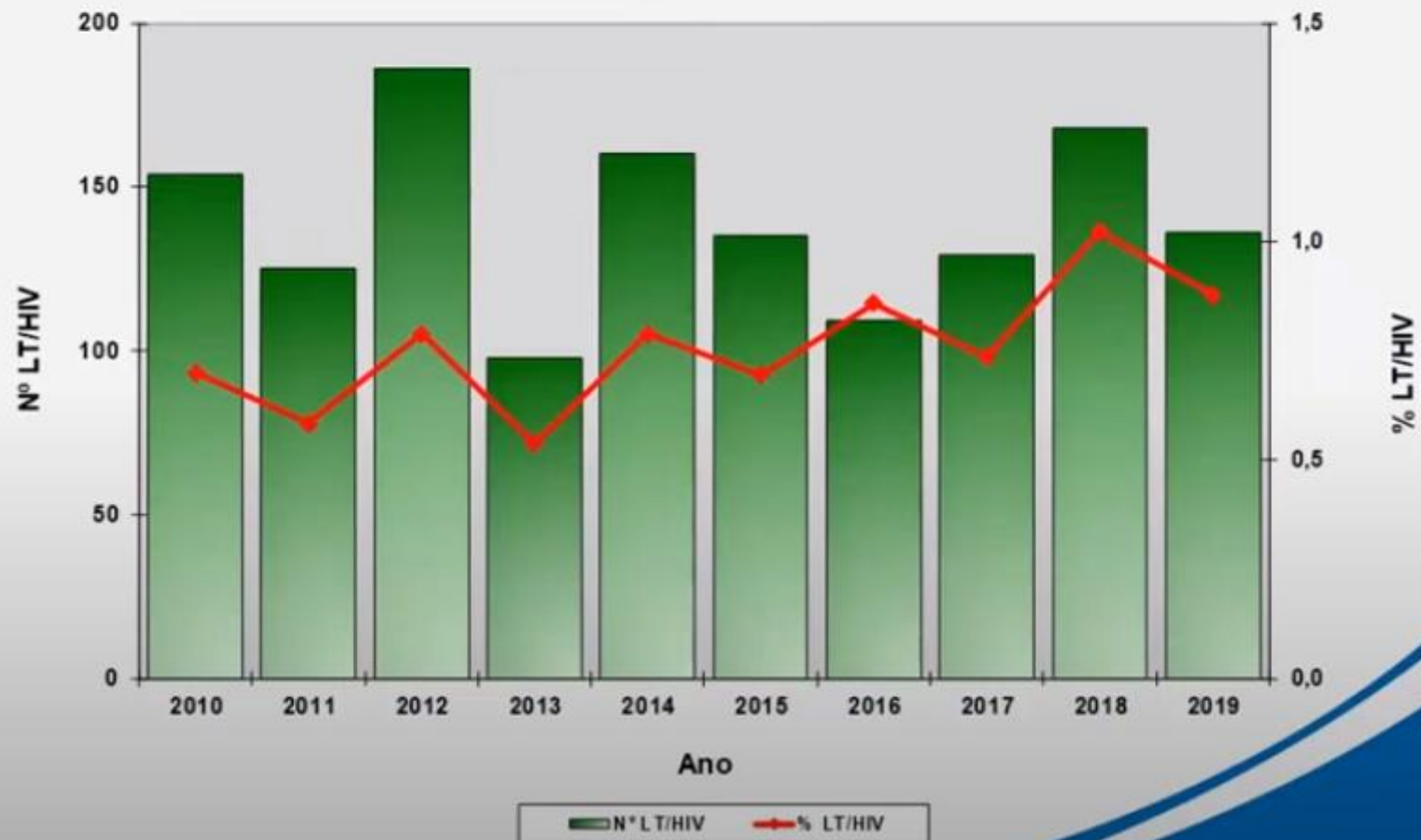




# Leishmaniose Tegumentar no Brasil

em Saúde - SVS | da Saúde

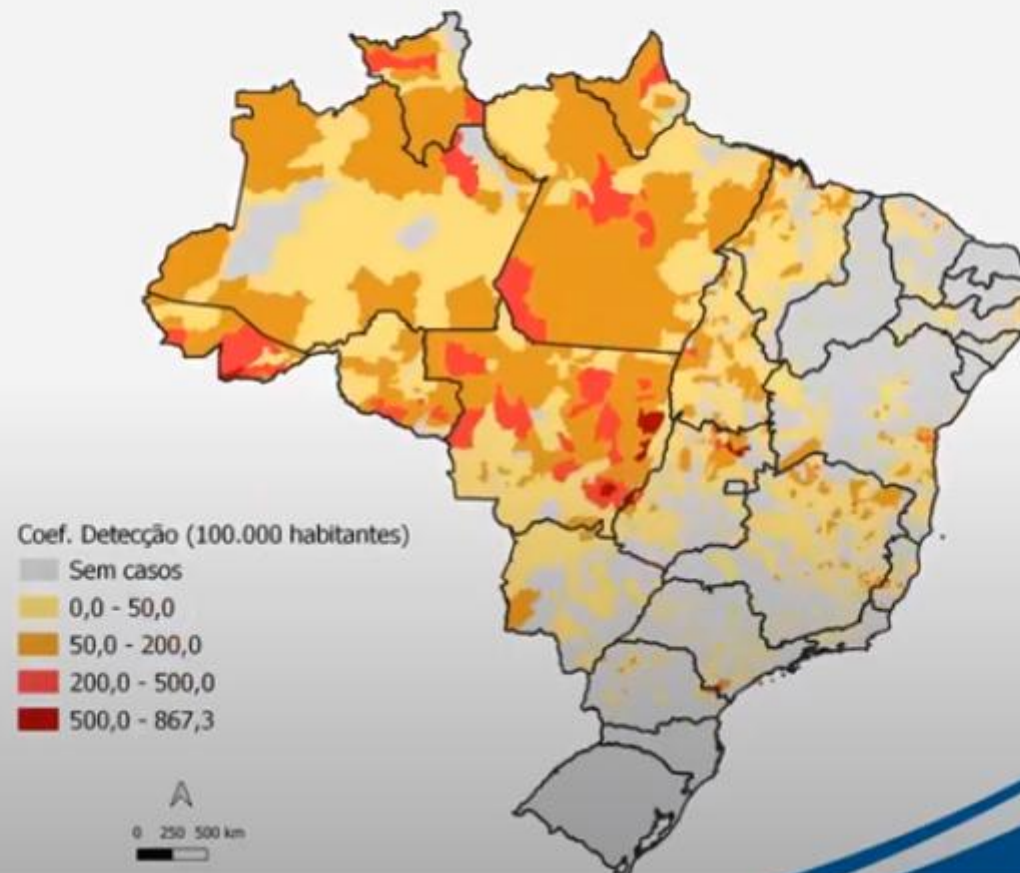
## Casos e percentual de coinfeção LT e HIV. Brasil, 2010 a 2019



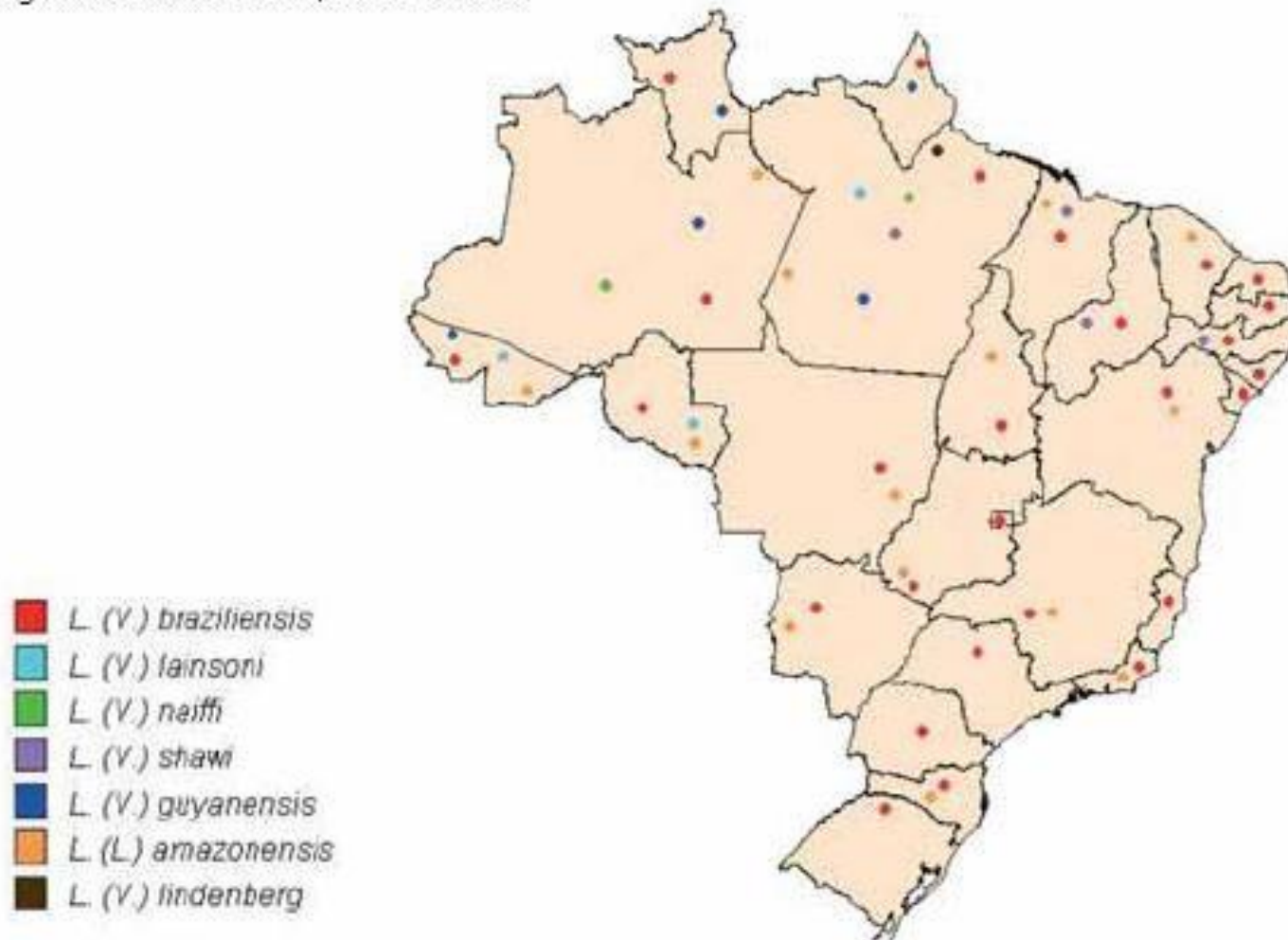
# Leishmaniose Tegumentar no Brasil

Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS | Ministério da Saúde

## Coeficiente de detecção de leishmaniose tegumentar por município de infecção. Brasil, 2019



**Figura 8** – Distribuição de espécies de *Leishmania* responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar americana, Brasil – 2005.

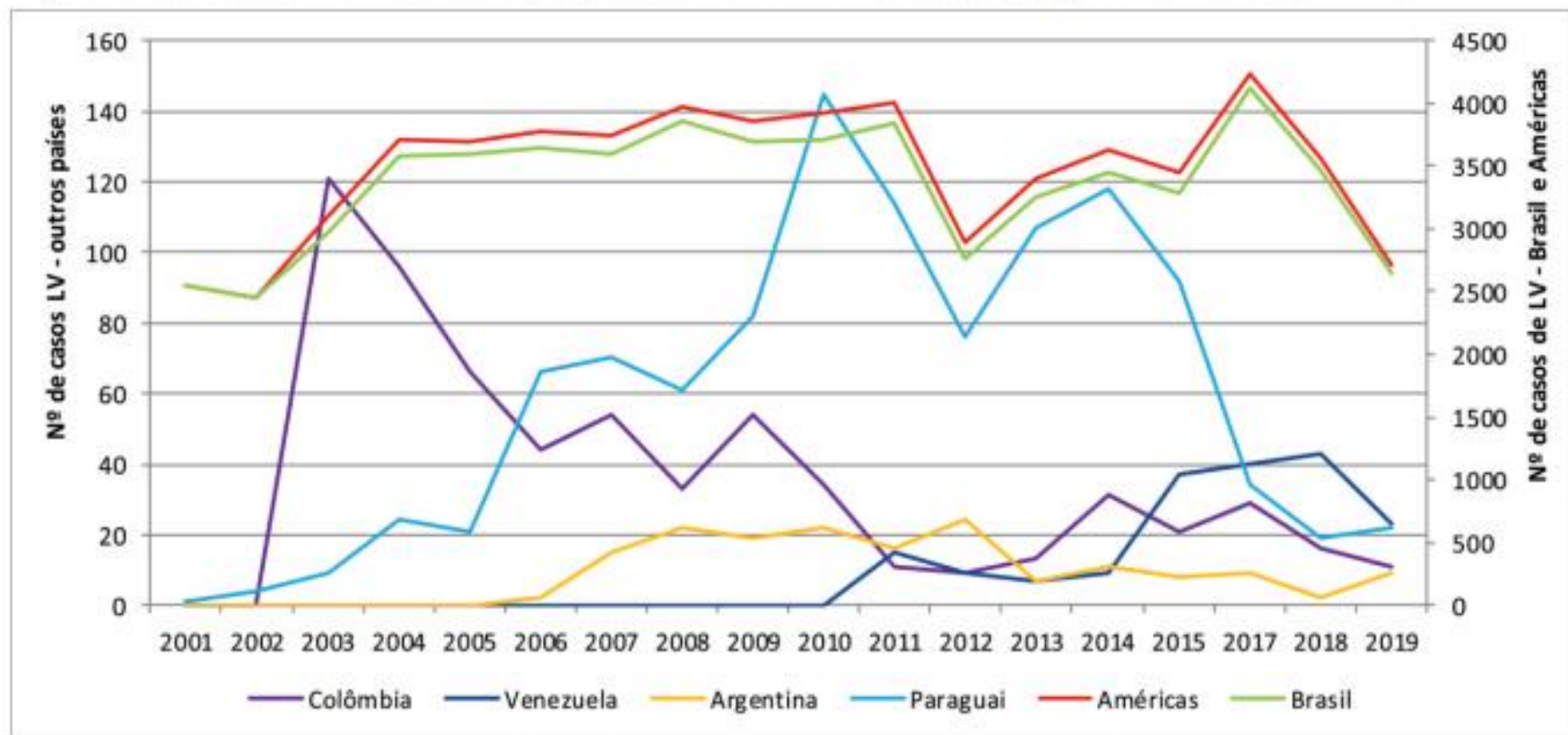


Fonte: SVS/MS

**Principais agentes:** *Leishmania braziliensis*, *L. amazonensis*

# Epidemiologia-Leishmaniose visceral

Figura 10. Casos de leishmaniose visceral, nos países com o maior número de casos, Região das Américas, 2001-2019.



Nota: Região das Américas e Brasil no eixo direito; Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela (República Bolivariana da) no eixo esquerdo.

Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados notificados pelos programas nacionais de leishmanioses/serviços de vigilância.

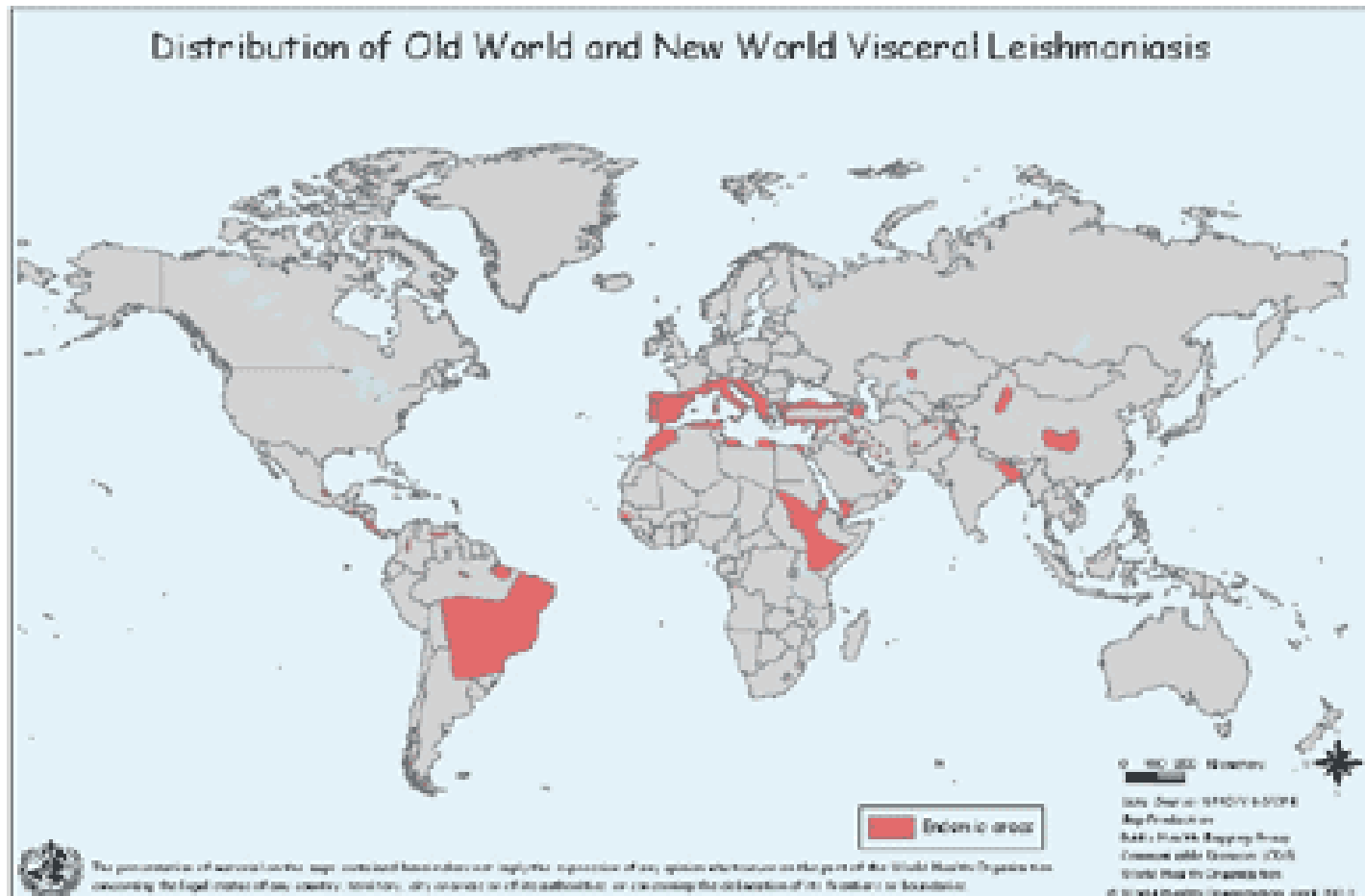
Consultado em: 01 novembro de 2020

# Epidemiologia-Leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença sistêmica que afeta principalmente crianças menores de cinco anos; pode estar associada a desnutrição, condições imunossupressoras, como HIV-aids e outras comorbidades;

É endêmica em 13 países das Américas, onde 65.934 casos novos foram registrados de 2001 a 2019, com uma média de 3.470 casos por ano (figura 10). Em 2019, do total de casos, **97% (2.529) foram notificados no Brasil**, e os demais casos na Argentina, Bolívia (Estado Plurinacional da), Colômbia, Guatemala, Honduras, México, Paraguai, Venezuela (República Bolivariana da) e Uruguai

# Distribuição Geográfica da Leishmaniose Visceral



500.000 casos novos por ano



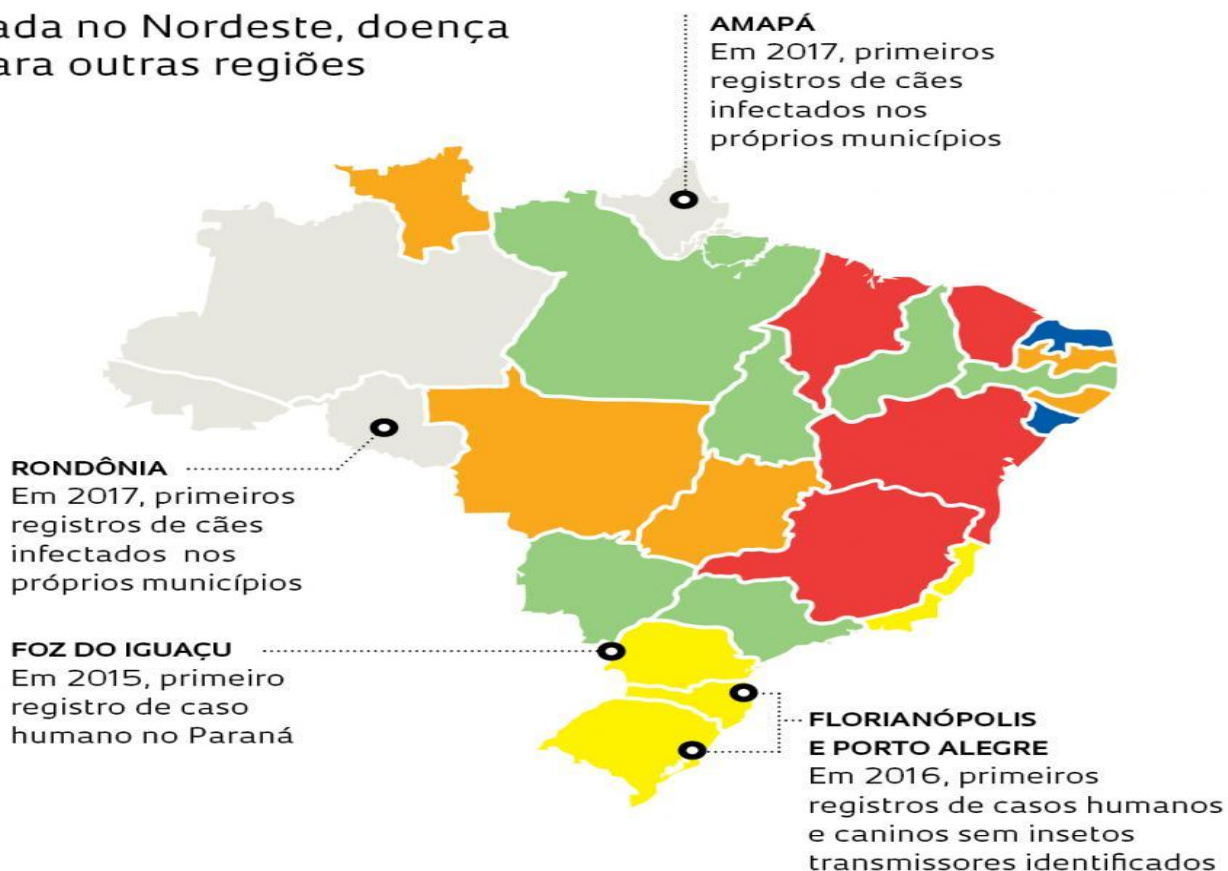
# Leishmaniose Visceral no Brasil

## Leishmaniose visceral no Brasil

Ainda concentrada no Nordeste, doença agora avança para outras regiões

**NÚMERO DE CASOS HUMANOS (2016):**

- Sem casos
- 1 a 10 casos
- 10 a 50 casos
- 50 a 100 casos
- 100 a 300 casos
- 300 a 589 casos



# Leishmaniose Visceral no Brasil

## A expansão da leishmaniose visceral em São Paulo

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE E ANAÍÁ P. SEVÁ/USP

### CÃES

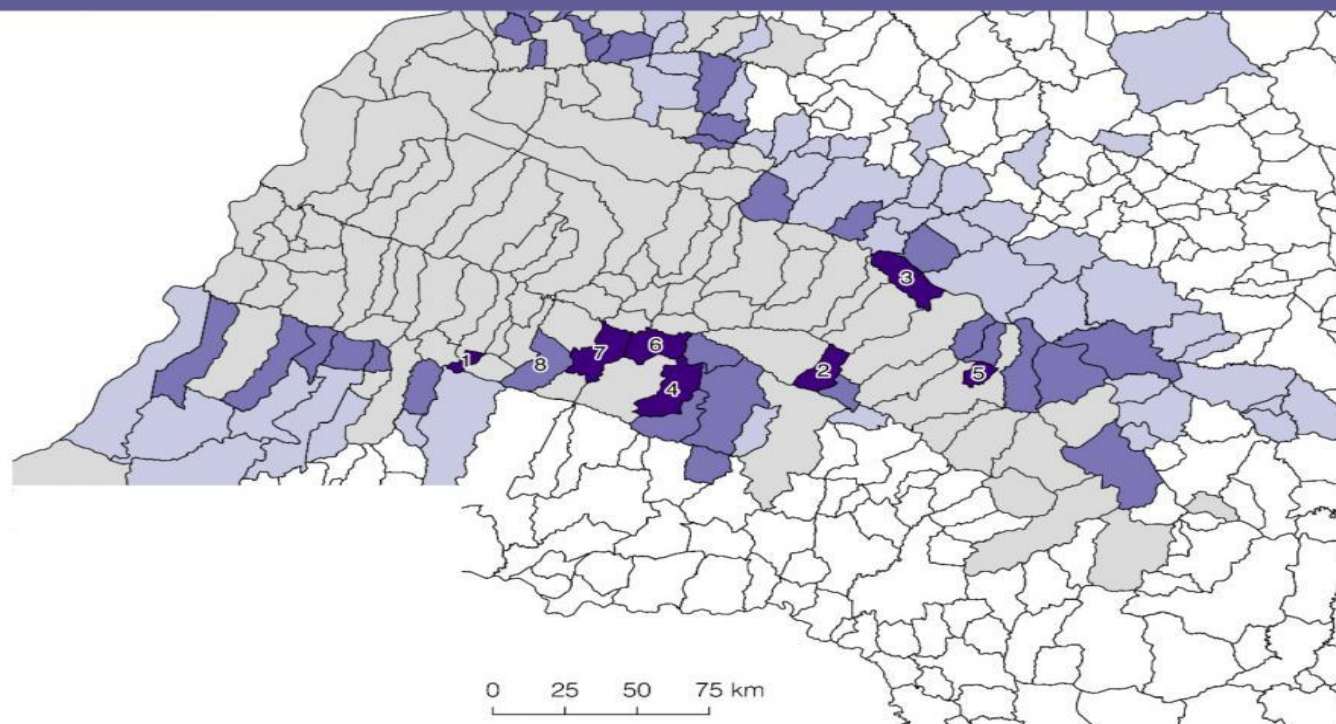
### ATÉ 2020

Probabilidade de ocorrência  
de primeiros casos

- 0 – 25%
- 25% - 50%
- 50% - 75%
- 75% - 100%

### MUNICÍPIOS

- 1 Pracinha
- 2 Guaimbê
- 3 Sabino
- 4 Herculândia
- 5 Balbinos
- 6 Arco-Íris
- 7 Iacri
- 8 Parapuã



# Leishmaniose Visceral no Brasil

A eutanásia de cães infectados, prática recomendada pelo governo como forma de controle da leishmaniose visceral, “está cada vez menos sendo considerada”, diz o médico veterinário Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, do MS.

A eutanásia se mostrou pouco eficiente por causa da alta taxa de reposição de cães infectados por outros, principalmente filhotes, mais suscetíveis ao parasita.

Além disso, os proprietários dos animais podem assumir o tratamento com a droga miltefosina, aprovada para uso veterinário em 2017. A medicação tem um custo inicial de cerca de R\$ 2 mil por mês e não elimina totalmente os parasitas.

# Uma doença anunciada

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

Revista FAPESP, set 2008

3100/ano no Brasil; 20 dos 26 estados brasileiros

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-Bolívia, migrações  
30km/ano

1999-Araçatuba

Em 9 anos 1258 casos (112 mortes)

**7 de abril de 1999**

## **Araçatuba registra 1º caso de leishmaniose**

ARAÇATUBA - A Secretaria Estadual da Saúde registrou o primeiro caso de leishmaniose em um ser humano na cidade de Araçatuba, a 540 quilômetros da capital.

### **CASOS, ÓBITOS e LETALIDADE DE LVANO ESTADO DE SP**

<b>ANO</b>	<b>Nº CASOS</b>	<b>Nº ÓBITOS</b>	<b>LETALIDADE</b>
<b>1999</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>29,4</b>
<b>2000</b>	<b>15</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>2001</b>	<b>57</b>	<b>3</b>	<b>5,3</b>
<b>2002</b>	<b>114</b>	<b>13</b>	<b>11,4</b>
<b>2003</b>	<b>146</b>	<b>21</b>	<b>14,4</b>

## Associação entre leishmaniose visceral e AIDS

- Leishmaniose visceral acelera AIDS;
- HIV ativa leishmaniose em portadores antes assintomáticos- **1,5-9% indivíduos com AIDS tem leishmaniose visceral**



# Espécies e formas clínicas



# ESPÉCIES DO GÊNERO LEISHMANIA

Evolução clonal- spp separadas 15–50 milhões de anos;

Espécies morfológicamente semelhantes (exceções);

Transmitidos por diferentes vetores;

Infectam diferentes hospedeiros vertebrados;

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

Identificação por métodos moleculares

# Espécies e Formas clínicas

Leishmaniose tegumentar cutânea-

*L. braziliensis*,

*L. amazonensis*,

*L. guyanensis*

*L. major*



Leishmaniose tegumentar difusa -

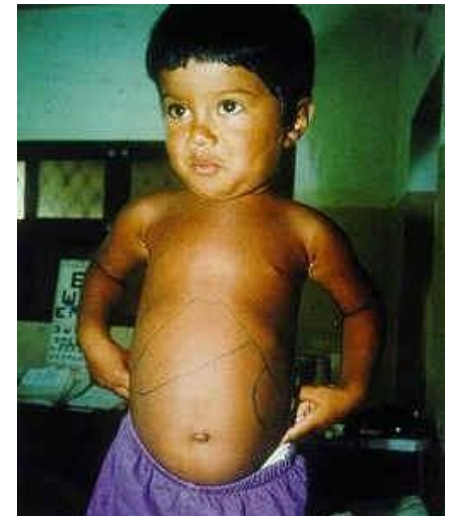
*L. amazonensis*



Leishmaniose tegumentar mucosa -

*L. braziliensis*

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



<https://www.youtube.com/watch?v=u-DNAs1gsfU>

Novo Mundo

Velho Mundo

# Quadro clínico- forma cutânea localizada

*L. braziliensis*  
*L. amazonensis*  
*L. guyanensis*  
*L. mexicana*



2-8 sem após infecção

Lesões únicas ou limitadas, úlceras com bordas elevadas



# Quadro clínico- forma cutânea difusa

*L. amazonensis*

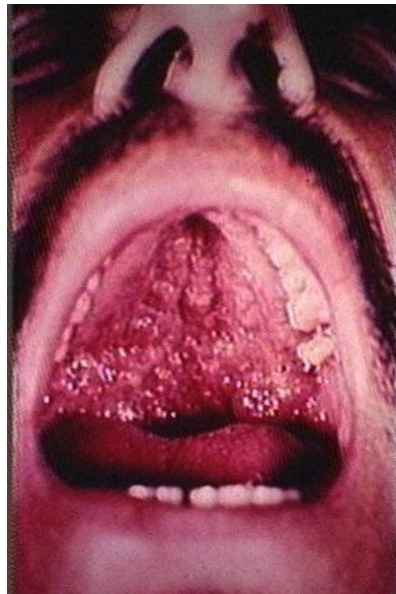


- Múltiplas lesões nodulares disseminadas (lepra branca)
- Difícil tratamento
- Rara



# Quadro clínico- forma mucosa

## *L. 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. chagasi*

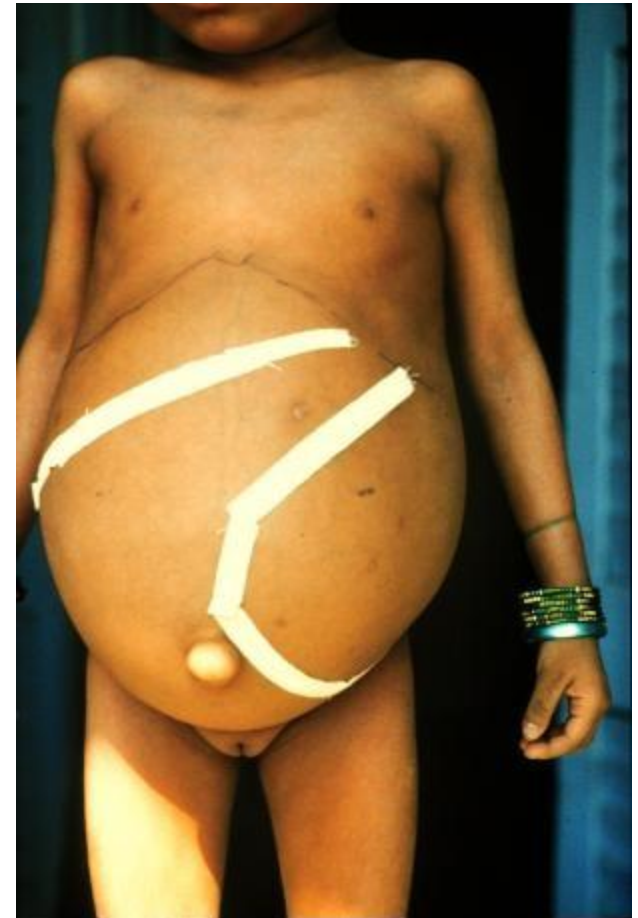
*L. donovani*

No Brasil crianças são grupo de risco

Infecção sistema baço, fígado,  
tecidos linfóides e medula óssea

Febre irregular, perda de peso, aumento  
de baço e fígado e anemia.

- Período de incubação: 2 a 6 meses
- Assintomáticos: 1:2,6-11:1 no Sudão,  
8:1-18:1 no Brasil



# Ciclo e morfologia

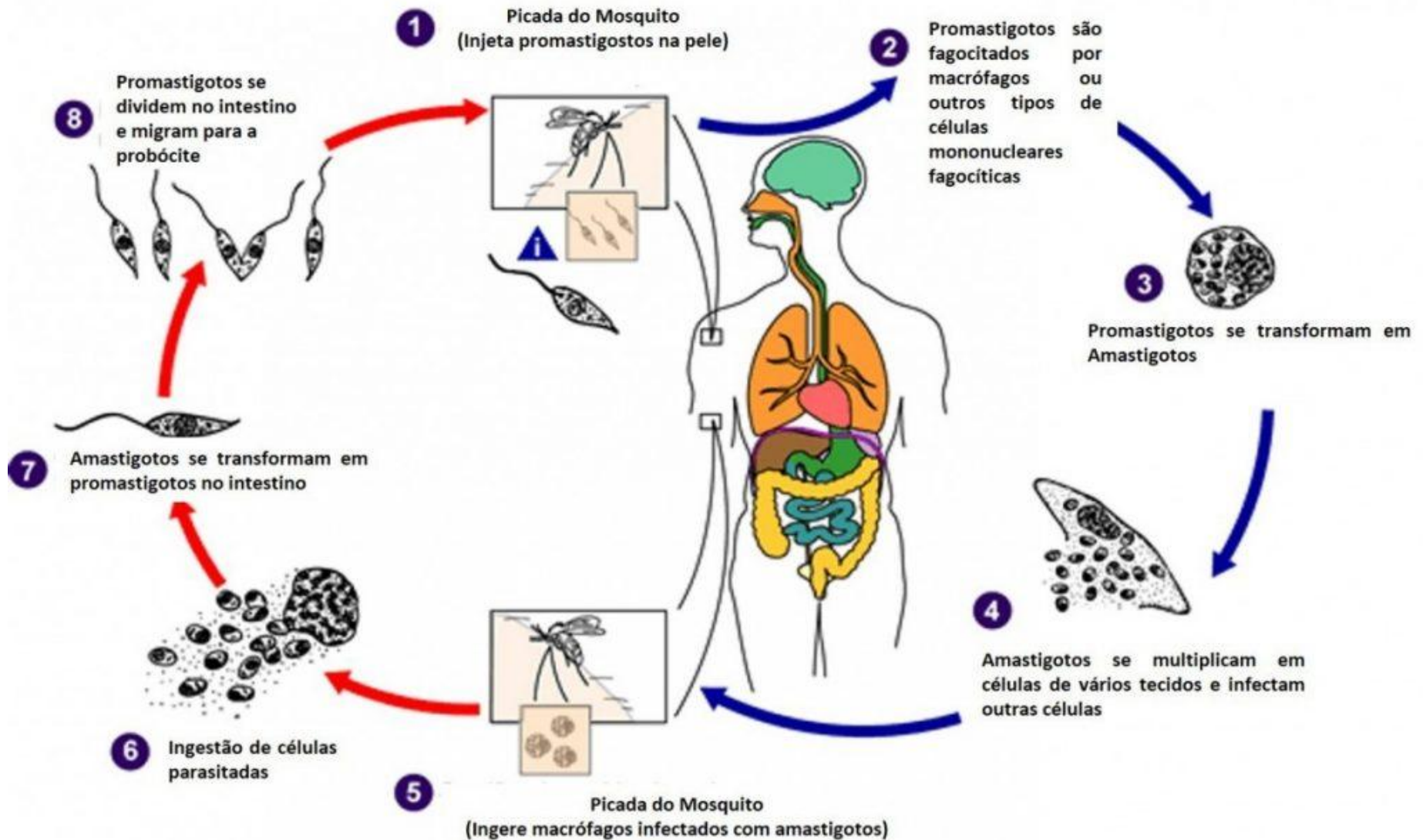




# CICLO

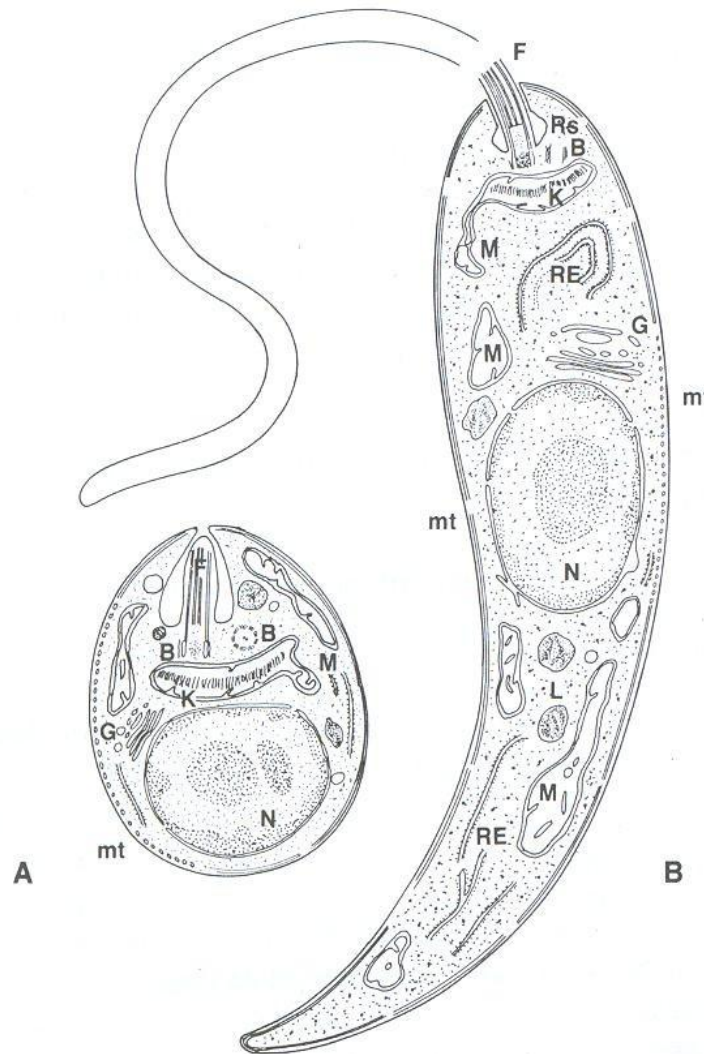
## Ciclo no Flebotomíneo (Vetor)

## Ciclo no Humano (Hospedeiro)



# FORMAS DO PARASITA

Amastigota  
Intracelular  
(anaeróbico)  
(2-6um)



Promastigota  
Vetor, cultura  
(aeróbico)  
(14-20um)

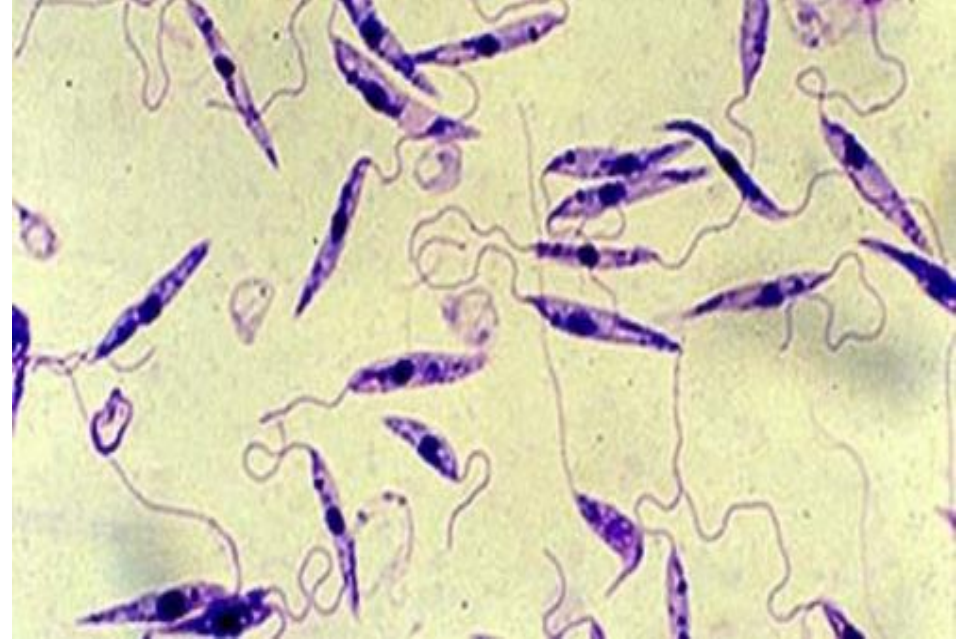
# Promastigota

Promastigota - leishmania sp



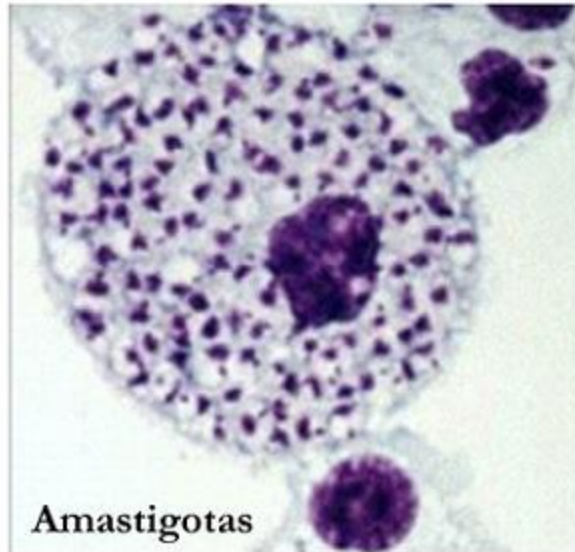
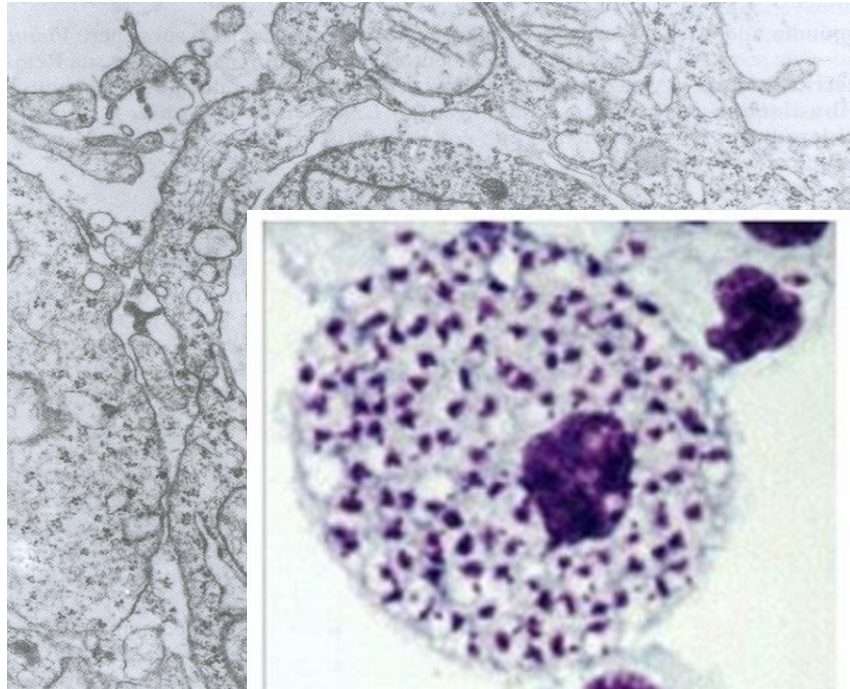
Reprodução por fissão binária no inseto vetor

Forma invasiva: promastigota metacíclico

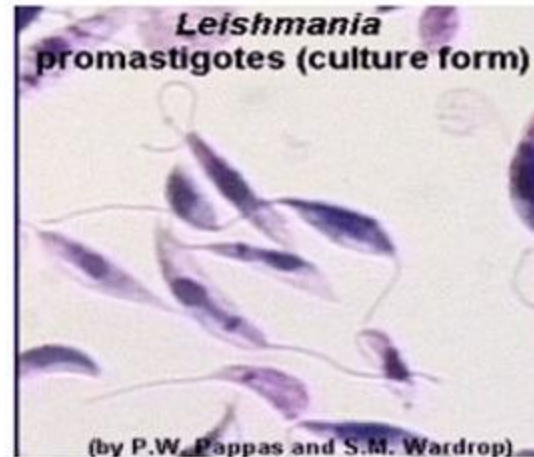




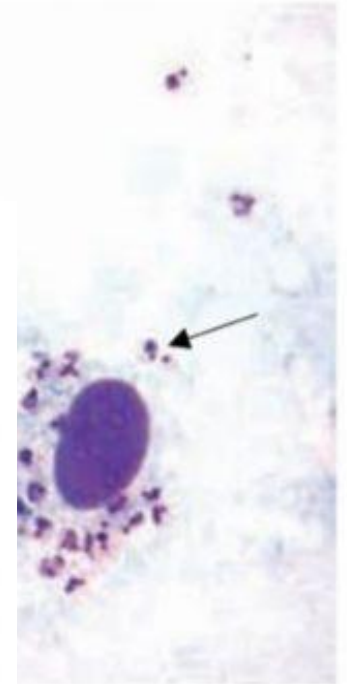
# Amastigota



Amastigotas



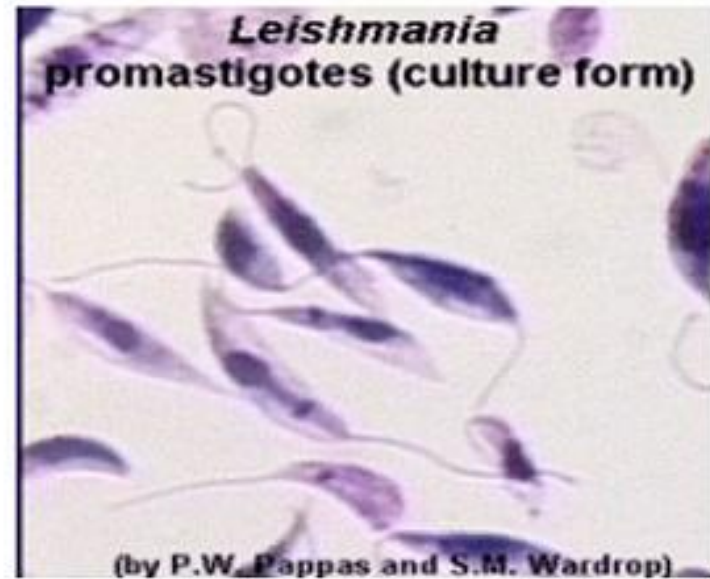
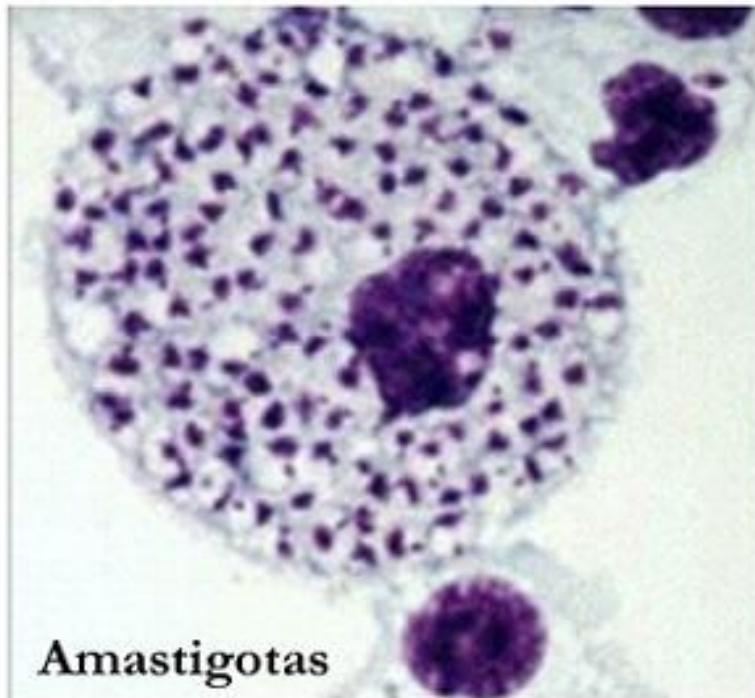
Promastigotas



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



# Amastigota



Promastigotas

# VETORES

**Insetos flebotomíneos (Ordem Phlebotominae 500spp)**

**30spp vetoras**



*Lutzomyia* e  
*Psychodopigus* nas  
Américas

*Phlebotomus* na  
África, Europa e Ásia

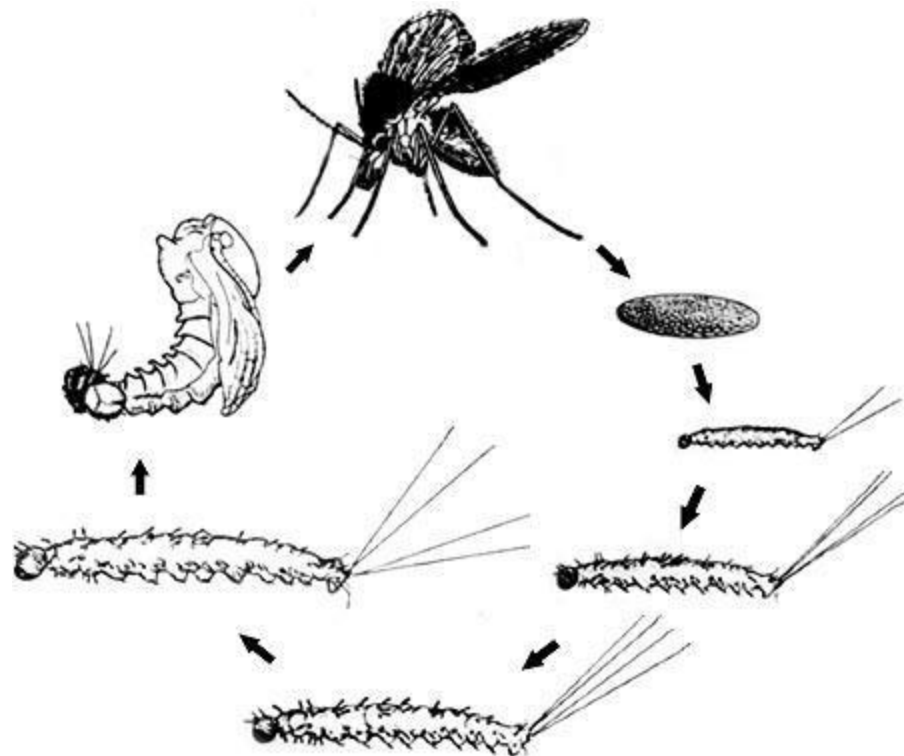
“Mosquito palha”,  
birigui

# VETORES

- 2-3mm, corpo e asas peludas
- Marrons “luminosos” (oleosidade)
- Asas em V;
- Regiões tropicais e temperadas (20 a 30 graus)
- A fêmea se alimenta de sangue no entardecer/noite, vôo curto (até 100m), baixo e direto
- Picada dolorida- “bebem” sangue da ferida



# Insetos flebotomíneos



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



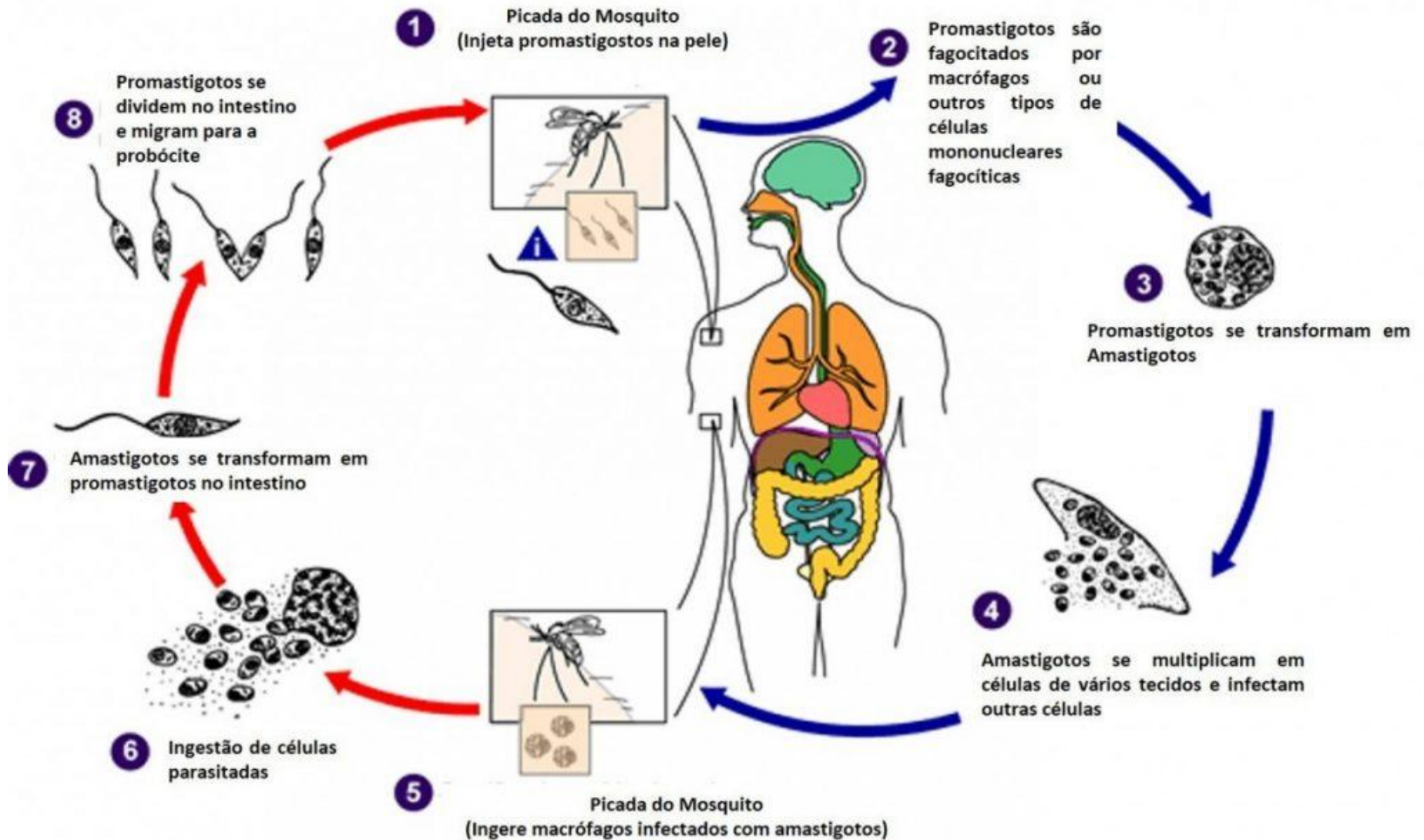
Habitat silvestres/peri-domiciais: lixos e escombros, rachaduras externas de habitações, solo úmido em matas ou florestas, cascas de árvores, tocas de roedores silvestres



# CICLO

## Ciclo no Flebotomíneo (Vetor)

## Ciclo no Humano (Hospedeiro)

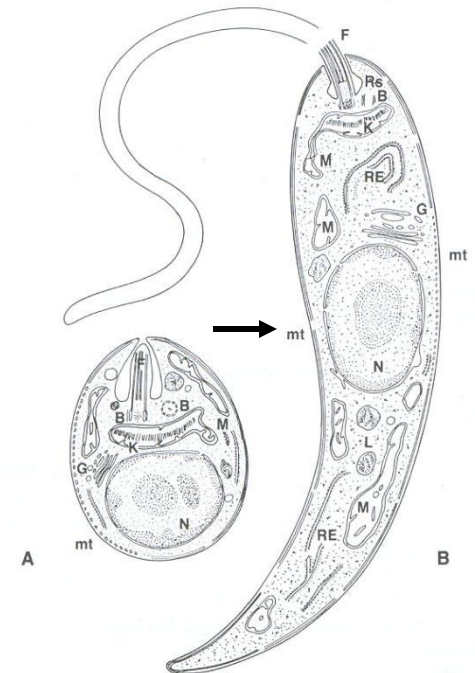


# TRANSFORMAÇÃO AMASTIGOTA-PROMASTIGOTA

Alterações do microambiente: do fagolissofoma ao intestino do inseto;

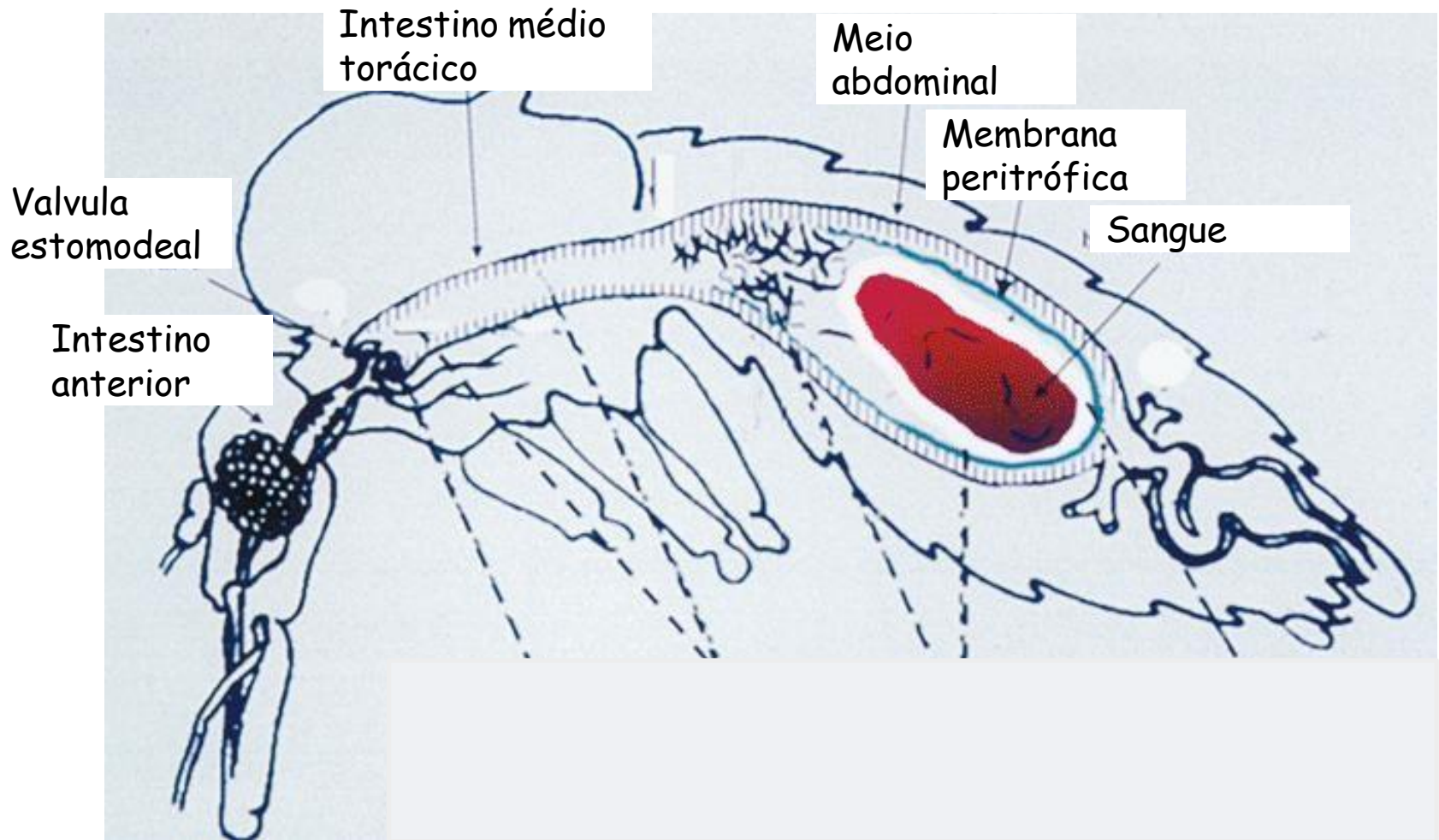
Desenvolve flagelo (1 a 2 vezes seu tamanho);

Passa a expressar gp63 e LPG (majoritária).





# DESENVOLVIMENTO NO VETOR



Desenvolvimento no vetor: 10 dias (4 a 25)

# Formas de sobrevivência e mecanismos de escape



# SOBREVIVÊNCIA NO VETOR

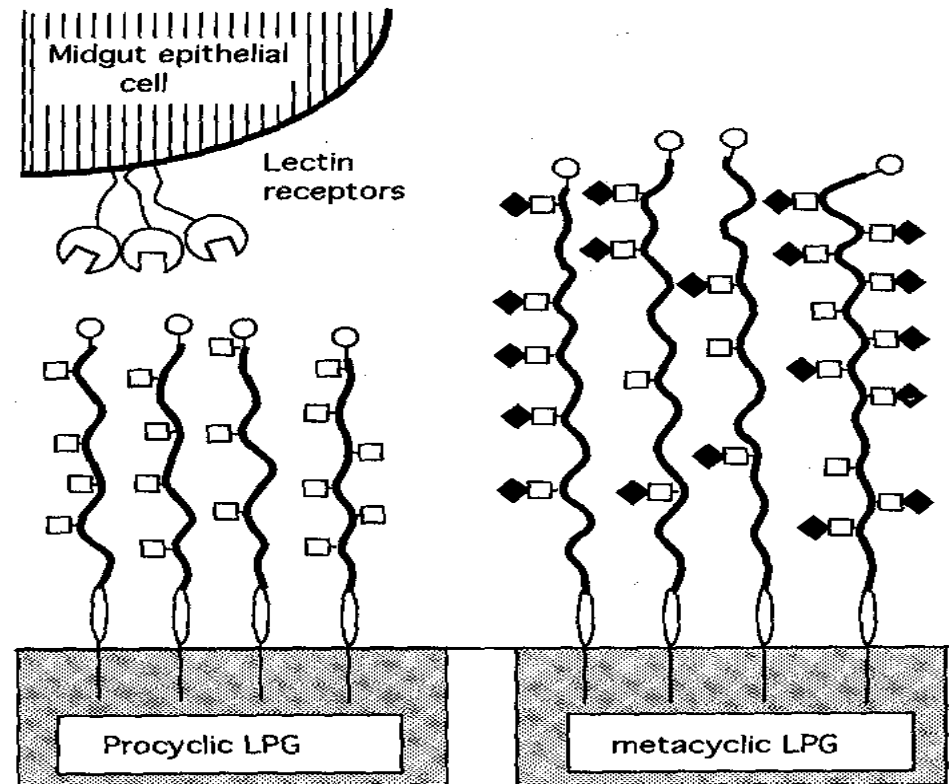
## Sistema digestivo inseto:

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

## LPG de promastigotas:

-Adesão do parasita ao intestino

-Diferenças entre espécies-  
competência vetorial  
(compatibilidade)



# **SOBREVIVÊNCIA NO VETOR**

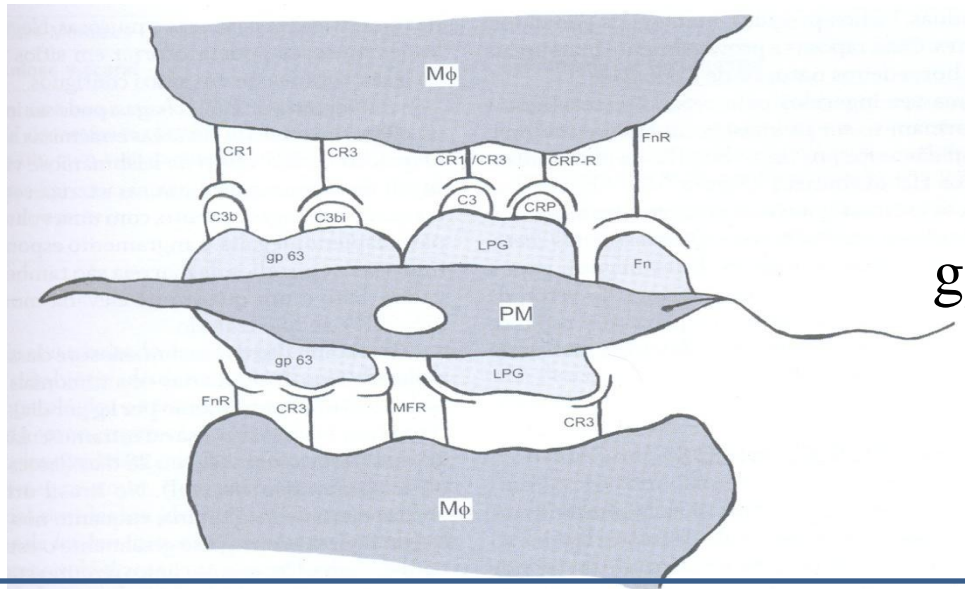
**Saliva do vetor:**

a.induz vasodilatação,

b.previne a coagulação,

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

# ADESÃO DE PROMASTIGOTA AO MACROFÁGO



Fagocitose “facilitada”

gp63, LPG, PPG, PS (apoptose)

**GP63**, ou leishmanolisina, uma importante protease abundante na superfície de *Leishmania* sp.

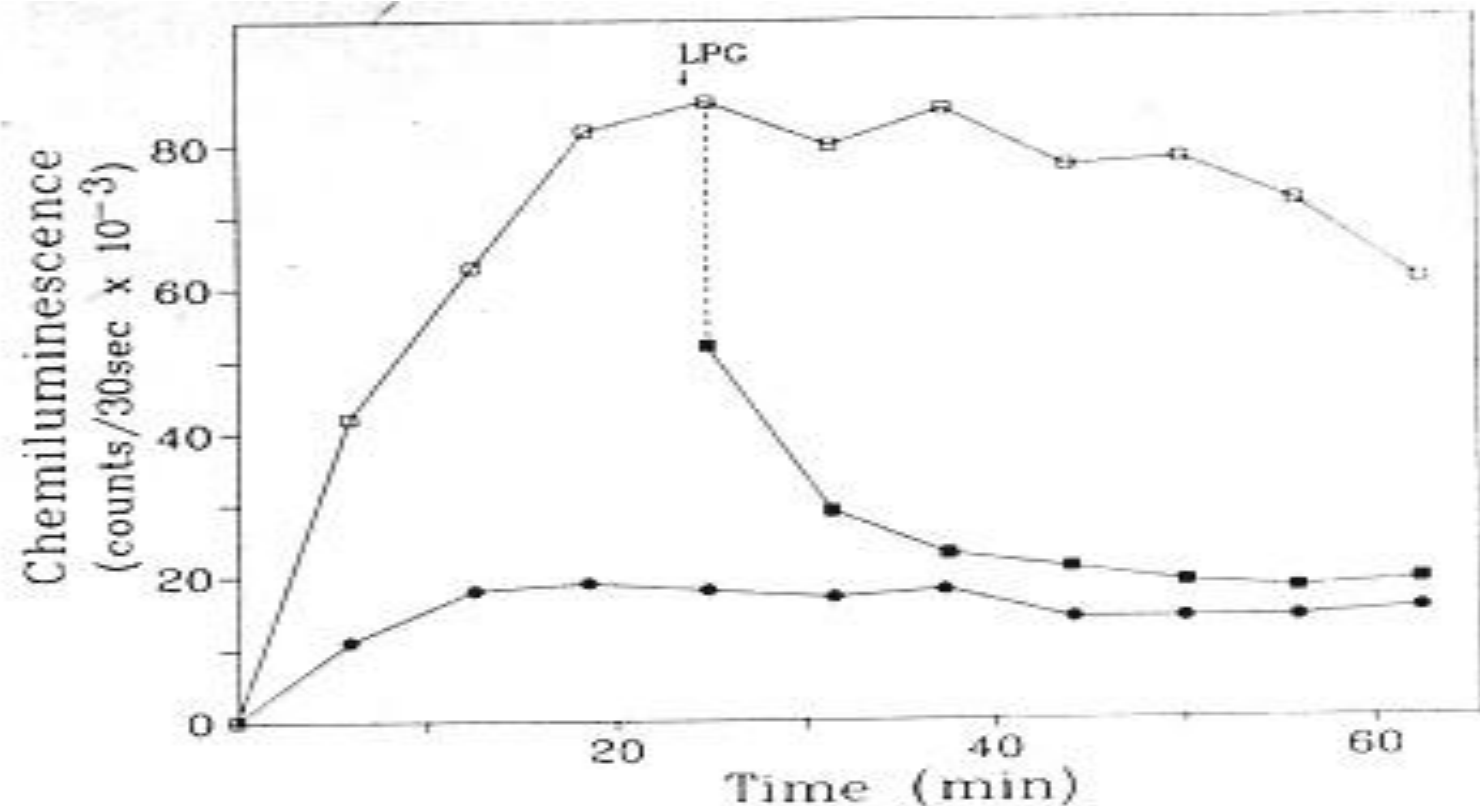
O **lipofosfoglicano (LPG)** é um glicoconjugado mais abundante no glicocálix das formas promastigotas de *Leishmania* e está associado com a virulência em suas diferentes espécies

O **Proteophosphoglicano (PPG)** é uma glicoproteína de superfície da *Leishmania* spp.

**Reconhecimento de fosfatidílerina (PS)** na superfície de células apoptóticas fagocitadas por macrófagos

# 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  $\mu$ M) were incubated for 10 min at 22°C and then stimulated by PMA (10  $\mu$ g/ml) and the oxidative burst measured. At the 20 min time point, LPG (100  $\mu$ 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.

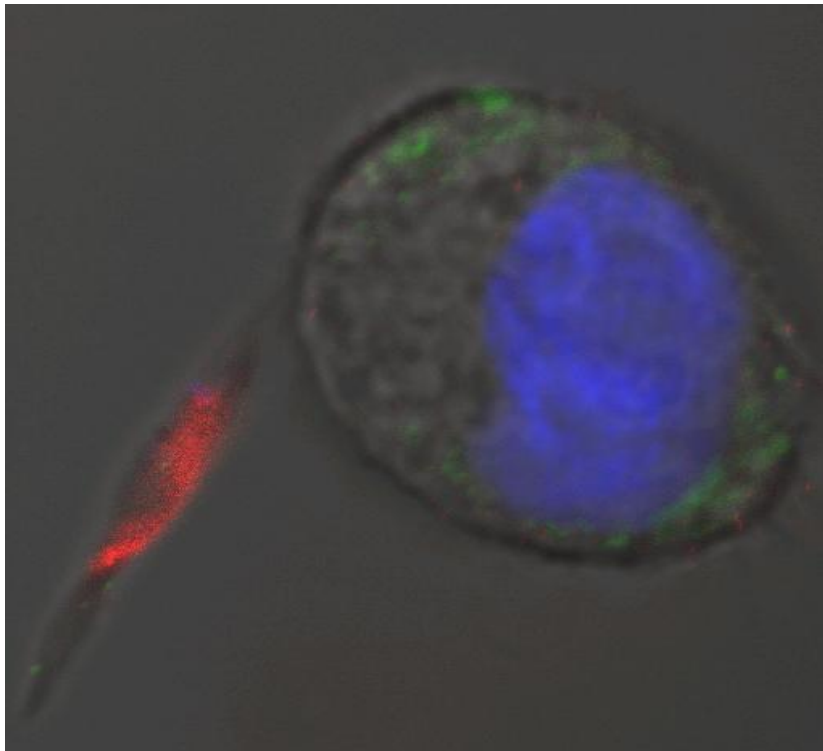


# **SOBREVIVÊNCIA NO MACRÓFAGO**

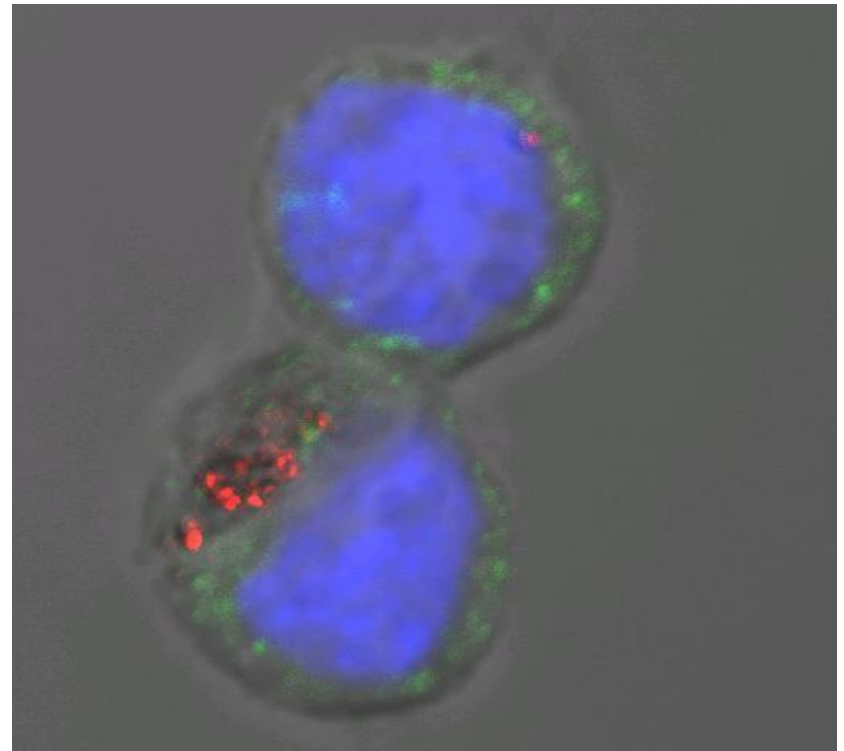
Após fagocitose (5 a 60min), promastigotas no vacúolo parasitóforo  
Retardo da fusão de lisossomos → fagolisossoma (acidificação)

Promastigotas → amastigotas

30min

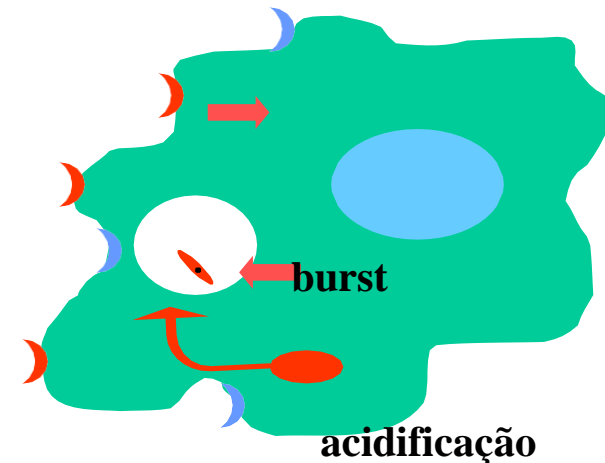


4h

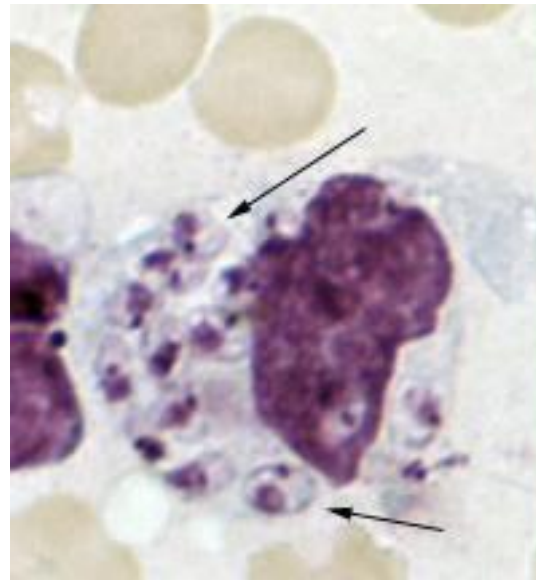


# SOBREVIVÊNCIA NO MACRÓFAGO

- gp63 (protease) inativa sistema complemento (sistema de defesa)
- Inibe “burst” oxidativo;
- gp63 e LPG protegem o parasita de enzimas lisossomais;
- Diminuição do reconhecimento do macrófago- parasita;
- Reduz inflamação;
- LPG inibe produção NO;



# SOBREVIVÊNCIA NO MACRÓFAGO



CDC

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

Resistência a temperatura de 37°C- visceralização

Imunossupressão por LPG: reduz citocinas inflamatórias

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

# LIBERAÇÃO DE AMASTIGOTAS DOS MACRÓFAGOS



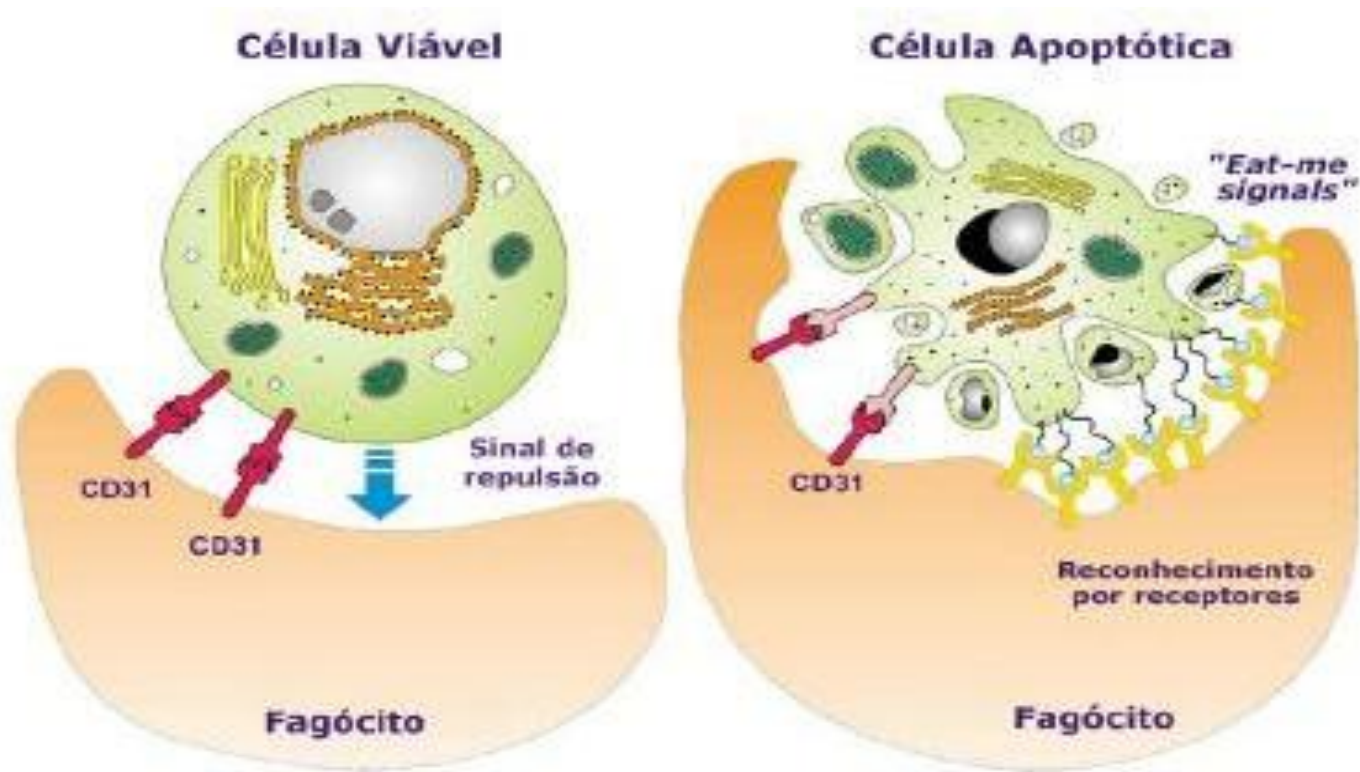
Os amastigotas liberados podem infectar novas células  
Diferenças: não tem gp63, algumas espécies não tem LPG  
Mecanismos diferentes de adesão? (PPG?)

**O Proteophosphoglicano (PPG)** é uma glicoproteína de superfície da *Leishmania* spp.

# Mecanismos de escape do Sistema Imune

- Fagocitose silenciosa via receptor de complemento gp63 inativa complemento;
- Redução de citocinas inflamatórias;
- Leishmaniose visceral:** imunossupressão e diminuição de citocinas inflamatórias;
- Promastigotas apoptóticos “altruístas” induzem produção de TGF-beta (citocina) e **inativam macrófago.**

# Apoptose (promastigotas)

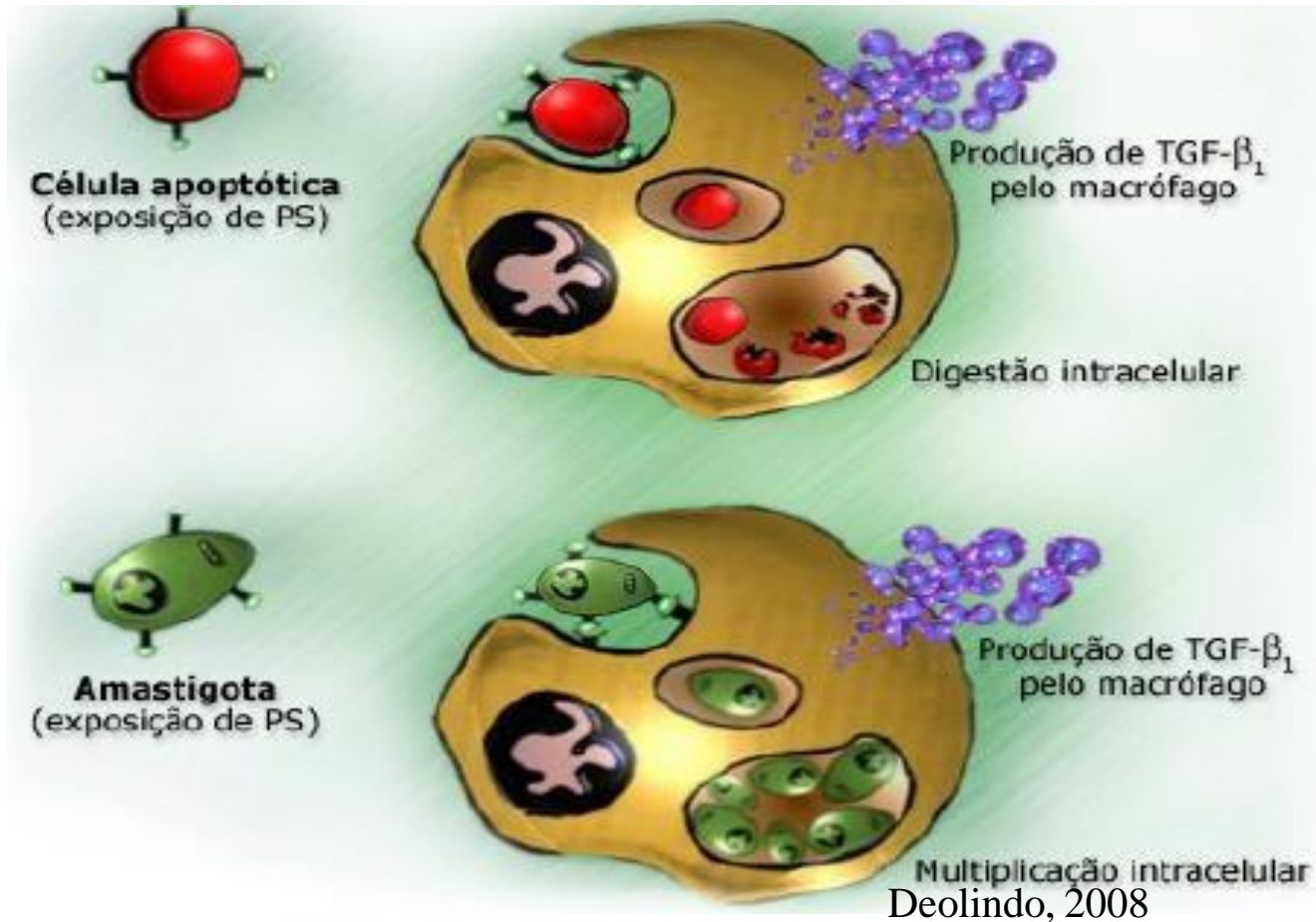


Modificado de Lauber *et al.*, 2004  
Deolindo, 2008

Promastigotas apoptóticos “altruístas” induzem produção de TGF $\beta$  e inativam macrófago



# Mimetismo Apoptótico (amastigotas)



Amastigotas expõem PS mas não entram em apoptose

# Reservatório e formas clínicas



# RESERVATÓRIOS



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***: pequenos roedores

# RESERVATÓRIOS

**Visceral:** canídeos (doença variável)

Amastigotas em macrófagos da pele: importante para transmissão!

No Brasil:

*L.chagasi*: cães e raposas



# Diagnóstico

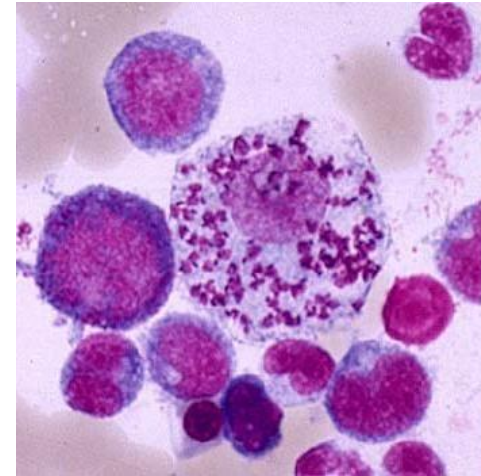




# DIAGNÓSTICO

## Parasitológico

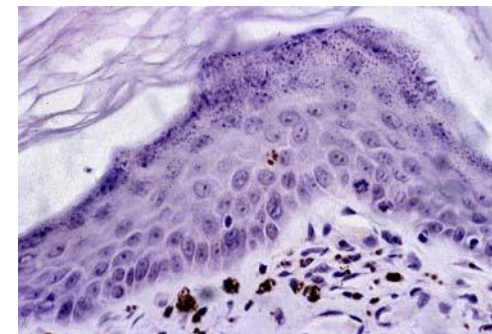
Histopatologia ou citologia: aspirados/biópsias de lesão ou medula óssea/linfonodos. Altamente específico e baixo custo, mas baixa sensibilidade



Medula óssea de cão (Wright-Leishman stain)

## Testes Imunológicos

Resposta celular: Reação intradérmica (hipersensibilidade tardia)



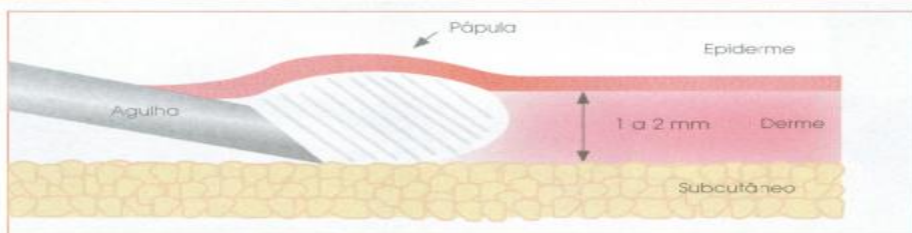
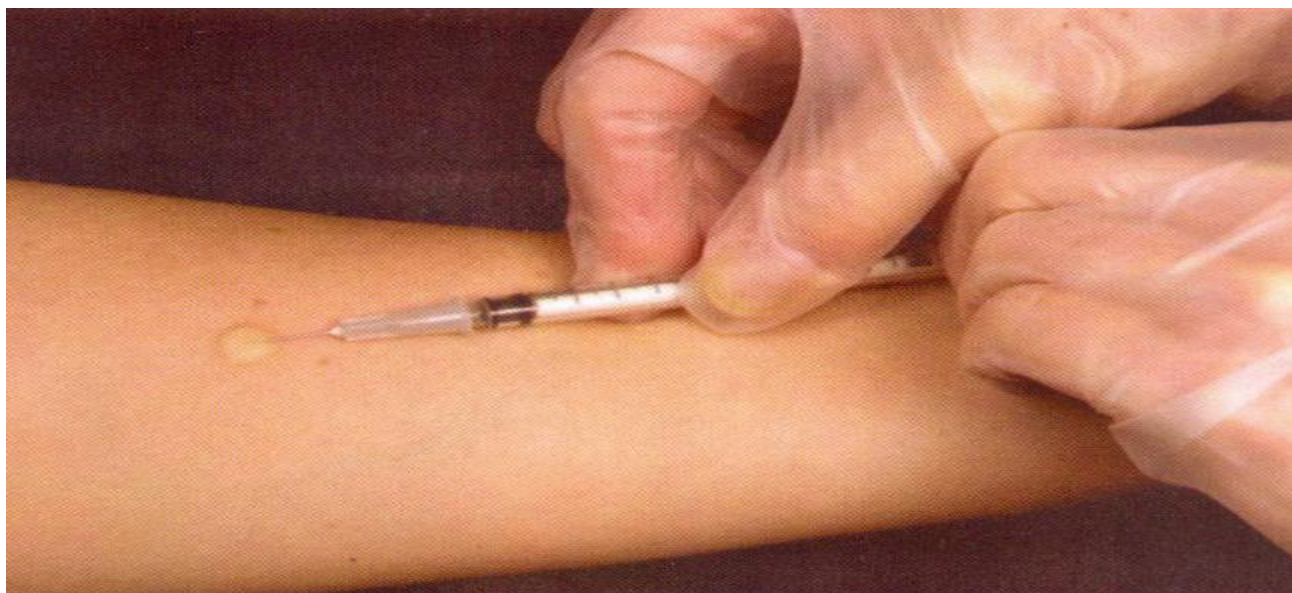
Pele de cão (imunohistoquímica)



# DIAGNÓSTICO

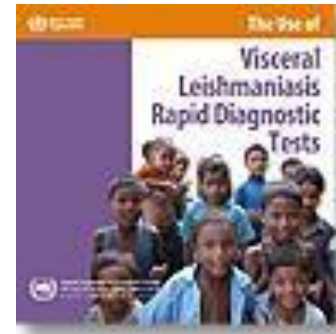
## Testes Imunológicos

Resposta celular: Reação intradérmica (hipersensibilidade tardia)



Técnica de aplicação do teste intradérmico.

# DIAGNÓSTICO



## Tegumentar:

Parasita na lesão (escarificação, aspiração, biópsia)

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



# 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

Resistência na Índia (VL Bihar: 6-8x dose curou 1/3)

## **2. Anfotericina B:** intravenoso, tóxico, hospitalização

- Liposomal (AmBisome®)

-Interage com ergosterol da membrana do parasita, tornando-a permeável a íons e pequenas moléculas.

Pouca/nenhuma resistência

**3. Pentamidina:** altera a estrutura do cinetoplasto e síntese de poliaminas. Resistência na Índia

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

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

**Tratamentos disponíveis:**

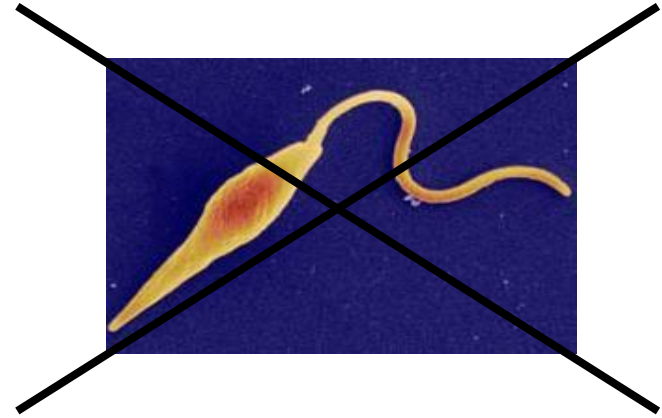
Difícil administração,  
longo, tóxico, caro,  
resistência

≠

**Tratamento ideal:**

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

# PERSPECTIVAS DE CONTROLE



1 Vetor? Doméstico x Silvestre

India: hábitos domésticos (DDT eficaz 1950)

2 Reservatório? Doméstico x Silvestre

Tratamento de cães? Problemas: diagnóstico, reinfecção e sacrifício

3 Paciente infectado: tratamento interfere no controle?

Reservatório → Vetor → Homem (exceção: Índia)

4 Mudança de hábitos/habitações, reduzir desmatamento



# VACINAS

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

**Antígenos são relativamente conservados entre espécies:**  
gp63, LACK, PSA2, TSA/LmST11, PFR2, A2, HASPB1,  
vacinas de DNA ... 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

# VACINAS EM CÃES

**Particular:** Leishimune

Eficiência questionável e dificuldade de seguimento/  
diagnóstico de infecção

Opção: controle por uso de coleiras impregnadas

