

SIMPÓSIO INTERNACIONAL LEISHMANIOSE VISCERAL: DESAFIOS PARA O CONTROLE NO CONTEXTO DA DIVERSIDADE DE CENÁRIOS



Anfiteatro da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Av. Dr. Arnaldo, 455 – Bairro: Cerqueira Cesar. São Paulo – SP - Brasil.

Organização – Instituto Adolfo Lutz

Programa de Pós Graduação em Ciências – CCD/SES Coordenadoria de Controle de Doenças Secretaria de Estado da Saúde

Leishmaniose Visceral: Cenários Epidemiológicos e Desafios.

Mauro Célio de Almeida Marzochi

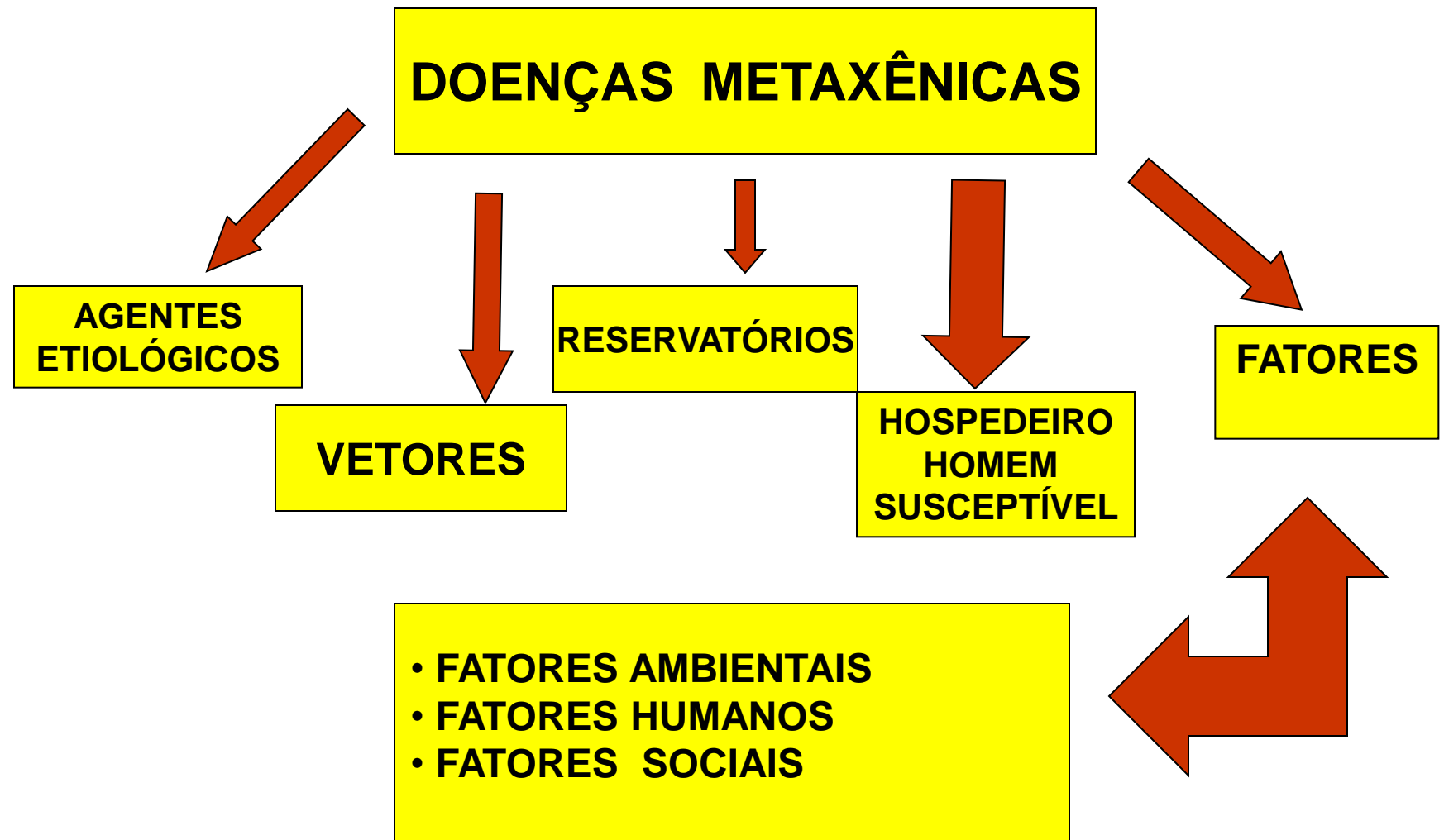
Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz, RJ

mauromarzochi@uol.com.br

mauro.marzochi@ini.fiocruz.br



LEISHMANIOSES



Leishmaniose Visceral no Mediterrâneo



Transmissão zoonótica - *L. infantum*

- Áreas rurais - aldeias localizadas em regiões montanhosas e também em algumas áreas peri-urbanas
- **Presença de cães** e outros animais de atração para os flebotomíneos no interior dos domicílios, favorecendo a transmissão para humanos
- Característica também é encontrada no Afeganistão, República Islâmica do Irã, Paquistão e na Ásia Central
- **Flebotomíneos cinofílicos (*P. perniciosus*)**
- **Epidemias progressivas, letalidade moderada CRIANÇAS**

Leishmaniose visceral em Bangladesh, Índia e Nepal

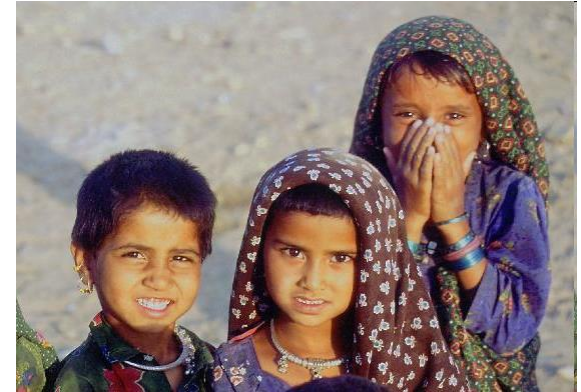
Transmissão antroponótica – *L. donovani*

zonas rurais:

- aldeias agrícolas
- casas frequentemente construídas com paredes de barro e chão de barro
- presença de gado e outros animais próximos às habitações humanas
- flebotomíneos antropofílicos (*P. Argentipes*)

humanos como reservatórios, sem participação do cão doméstico

- epidemias frequentes, difusão rápida e alta letalidade **ADULTOS**



Leishmaniose Visceral no Novo Mundo

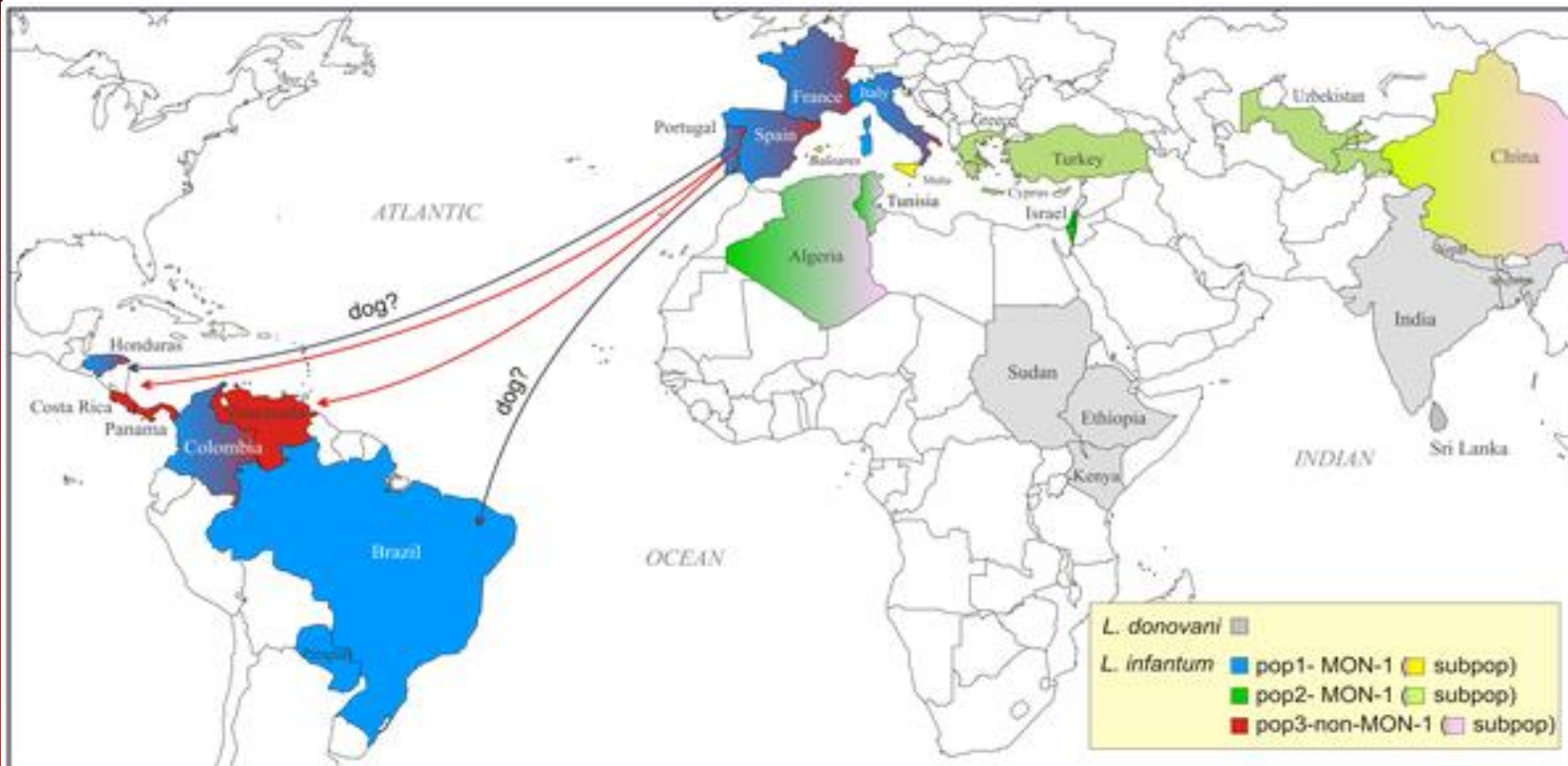
Transmissão zoonótica de *L. chagasi* (*infantum*)

Assemelha-se a epidemiologia da doença na bacia do Mediterrâneo

Fatores de risco:

- Hábito de manter cães e outros animais domésticos dentro da casa - reservatórios e atrativos para os flebotomíneos, especialmente *Lu. Longipalpis*, de hábitos ecléticos
- Importante participação do cão doméstico como reservatório
- Localização de galinheiros perto da habitação – podem constituir fonte de alimentação/abrigo para o *Lu. longipalpis*, contribuindo para a proliferação do vetor e contato com cães e seres humanos **CRIANÇAS e IDOSOS**

Figure 6. Map showing the presumable origin of NW *L. infantum*.



Kuhls K, Alam MZ, Cupolillo E, Ferreira GEM, Mauricio IL, et al. (2011) Comparative Microsatellite Typing of New World *Leishmania infantum* Reveals Low Heterogeneity among Populations and Its Recent Old World Origin. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 5(6): e1155. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001155>

<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001155>

A DESCOBERTA DA LEISHMANIOSE VISCERAL

- 1903 – W. Leishman e C. Donovan, de forma independente, viram os mesmos corpúsculos intracelulares nas vísceras de casos fatais de Kala-azar indiano



- 1903 – Laveran & Mesnil denominaram-no *Piroplasma donovani* e Ronald Ross corrigiu para *Leishmania donovani*

LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA

1913 – Migone, no Paraguai, detecta o parasita em um italiano que emigrara 14 anos antes para o Brasil (Porto Esperança, MT)

→ caso autóctone?

- **1926 – Mazza & Cornejo detectam 2 casos autóctones de LV na Argentina**
- **1934 – Henrique Penna - febre amarela, detecta 41 fragmentos de fígado positivos para Leishmania em 4.500 viscerotomias**
- **1934- Cecílio Romãña – casos no Chaco argentino**
- **1936 – Evandro Chagas detecta o primeiro caso indubitavelmente autóctone de LV no Brasil, diagnosticado em vida, em Aracaju/SE**

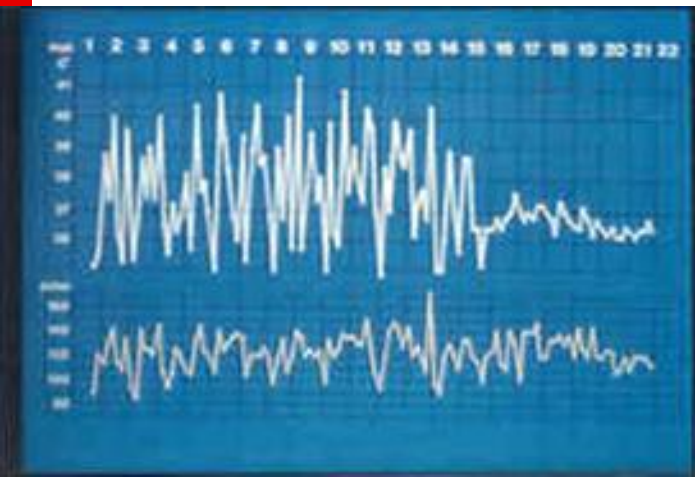
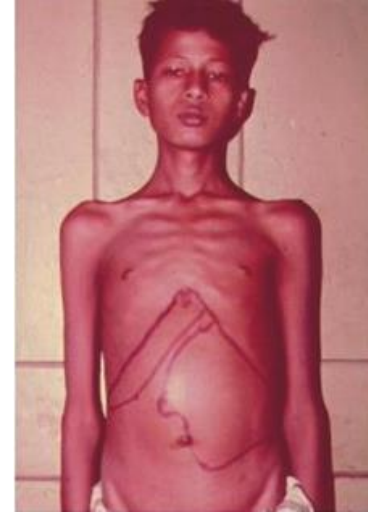


LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA

- 1936 – criada Serviço de Estudo de Grandes Endemias (CEGE) para o estudo da LV no Brasil
- 1937 – Cunha & Chagas propõem o nome *Le. chagasi* para o parasita encontrado nas Américas, (= *Le. infantum* da LV zoonótica do mediterrâneo)
- 1938 – Cunha descreve a infecção em cães
- 1940 -1950 – Casos em PE, BA, CE, PB, MG, MT, AL
- Década de 1950 – Deane, Deane & Alencar estabelecem:
 - *Parasitismo natural de raposa e cães*
 - *Infecção natural da Lu. Longipalpis*
 - *Infecção de Lu. Longipalpis em cães, humanos e raposas*

Manifestações clínicas da Leishmaniose Visceral (LV)

- Período prepatente: 3 - >100 semanas
- Febre irregular (eventualmente dois picos diários)
- Hepatoesplenomegalia
- Hiperplasia de medula óssea
- Leucopenia
- Anemia
- Caquexia
- Hipergamaglobulinemia
- Hipoalbuminemia

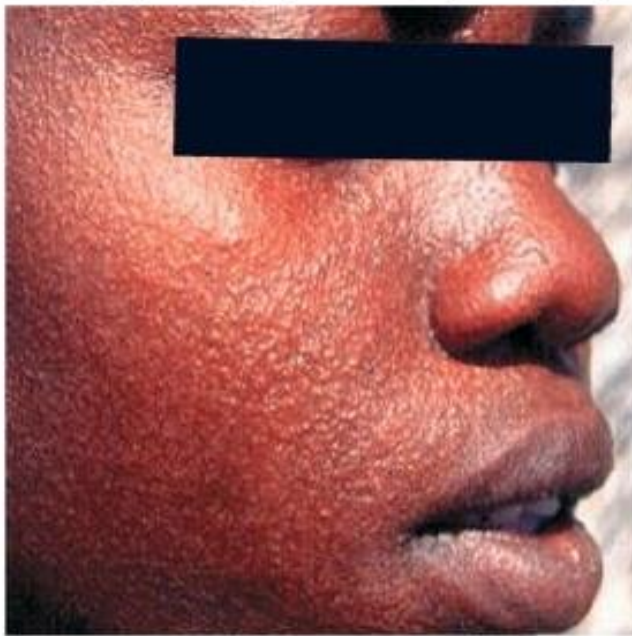


Manifestações cutâneas atípicas

Leishmaniose dérmica pós-calazar *pela L. donovani*, na Índia



Post-kala-azar dermal leishmaniasis



al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

Elsevier, Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsta

Leishmaniose cutânea (atípica) causada por *Leishmania (L) infantum* no Brasil

- Deane & Grimaldi (1985) – alterações cutâneas em LV no Brasil
- Oliveira Neto et al. (1986) – Lesão cutânea ulcerada em mulher de 35 anos no Rio de Janeiro
- Vasconcelos et al. (1993) – lesões cutâneas em área de LV no Ceará (40% de + em biópsia de pele normal)
- Lyra et al (2015) – Lesões cutâneas ulceradas em mulher de 81 anos de idade em área urbana no Rio de Janeiro
- Castro et al (2016) - Lesões cutâneas ulceradas em áreas de LV no Mato Grosso do Sul

Zeledón R, Hidalgo H, Víquez A, Urbina A 1989. Atypical cutaneous leishmaniasis in a semiarid region of north-west Costa Rica. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83: 786.



Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 81(3) :303-309, jul./set. 1986

ACTIVE CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN BRAZIL, INDUCED BY *LEISHMANIA DONOVANI CHAGASI*

M.P. OLIVEIRA NETO*, G. GRIMALDI JR.** , H. MOMEN*** , R.S. PACHECO***
M.C.A. MARZOCHI**** & D. MCMAHON PRATT*****

L.d. chagasi was isolated from active cutaneous leishmaniasis in both human and canine infections in an endemic area in Rio de Janeiro, Brazil. Both isolates were identified by molecular and immunological characterization of the parasite using three different methods: electrophoretic mobility of isoenzymes; restriction endonuclease fragment analysis of kDNA and serodeme analysis using monoclonal antibodies. This seems to be the first well documented case in the New World of a "viscerotropic" *Leishmania* inducing a case of cutaneous leishmaniasis. This observation emphasizes that the diagnosis of the etiologic agent of human or canine visceral leishmaniasis based solely upon clinical and epidemiological criteria may lead to erroneous conclusions.

Key words: leishmaniasis – cutaneous – *Leishmania donovani chagasi*

Lesão ulcerada típica de leishmaniose cutânea localizada, em membro inferior de paciente do sexo feminino com 35 anos de idade, Rio de Janeiro



CASE REPORT

FIRST REPORT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS CAUSED BY *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* IN AN URBAN AREA OF RIO DE JANEIRO, BRAZIL

Marcelo Rosandiski LYRA(1), Maria Inês Fernandes PIMENTEL(1), Maria de Fátima MADEIRA(1), Lilliane de Fátima ANTONIO(1), Janine Pontes de Miranda LYRA(1), Aline FAGUNDES(1) & Armando de Oliveira SCHUBACH(1,2)

SUMMARY

American tegumentary leishmaniasis (ATL) is an infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania*, and transmitted by sandflies. In the state of Rio de Janeiro, almost all of the cases of American tegumentary leishmaniasis (ATL) are caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*, while cases of visceral leishmaniasis (VL) are caused by *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi*. The resurgence of autochthonous VL cases in Rio de Janeiro is related to the geographic expansion of the vector *Lutzomyia longipalpis* and its ability to adapt to urban areas. We report the first case of leishmaniasis with exclusively cutaneous manifestations caused by *L. (L.) infantum chagasi* in an urban area of Rio de Janeiro. An eighty-one-year-old woman presented three pleomorphic skin lesions that were not associated with systemic symptoms or visceromegalies. Multilocus enzyme electrophoresis identified *L. (L.) infantum chagasi*, but direct smear and PCR of bone marrow were negative for *Leishmania sp.* (suggesting exclusively cutaneous involvement). We discuss the different dermatological presentations of viscerotropic leishmaniasis of the New and Old World, and the clinical and epidemiological importance of the case. Etiologic diagnosis of ATL based upon exclusive clinical criteria may lead to incorrect conclusions. We should be aware of the constant changes in epidemiological patterns related to leishmaniasis.

KEYWORDS: Cutaneous leishmaniasis; *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi*.



***Leishmania Infantum* com manifestação exclusivamente cutânea,
Rio de Janeiro**

IDRM (+) e Sorologia (+)

**Alta prevalência de LV canina e caso de LV humano confirmado
(Mais dois casos de lesões ulceradas cutâneas sem etiologia)**

Presença de *Lu. longipalpis* e cães infectados com LVC

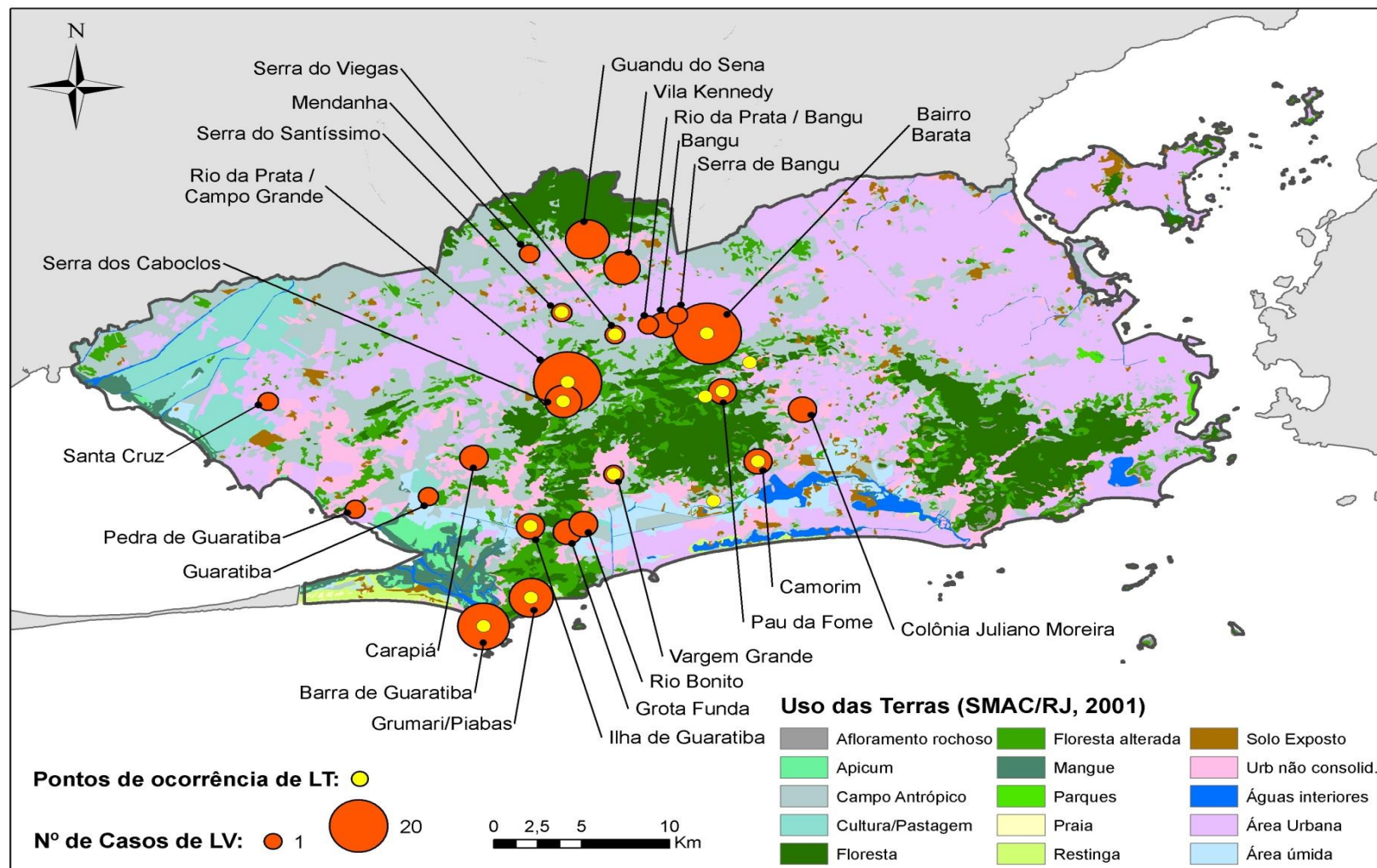


Fig. 1 - A) Ulcerative and vegetating lesion in the le



Fig. 2 - Round ulcer with infiltrated borders in the right elbow.

LV e LT no Rio de Janeiro (1977–2007)



Áreas de ocorrência de LV nas vertentes continentais (Realengo e Bangú) do Maciço da Pedra Branca - Rio de Janeiro.

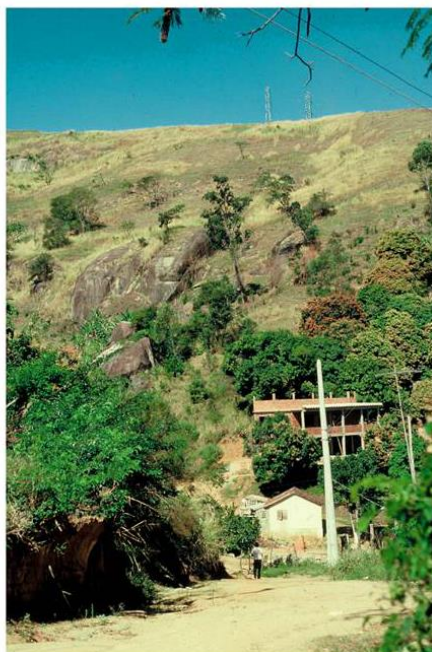


Fig. 11 - Três casos de LV em uma mesma família, acompanhados por dez anos, procedentes de Realengo - Rio de Janeiro.



Avaliação prospectiva dos casos de Leishmaniose Visceral

TABLE 2

Clinical findings among former visceral leishmaniasis patients, communicants, and neighbors.
Municipality of Rio de Janeiro, 1980-1993.

FINDINGS	FORMER PATIENTS (%)	COMMUNICANTS (%)	NEIGHBORS (%)
HEPATOMEGALY*			
Present	15 (57.7)	17 (22.4)	17 (17.1)
Absent	11 (42.3)	59 (77.6)	72 (80.9)
Examined	26 (100.0)	76 (100.0)	89 (100.0)
SPLENOMEGALY*			
Present	5 (20.0)	2 (2.6)	2 (2.3)
Absent	20 (80.0)	75 (97.4)	85 (97.7)
Examined	25 (100.0)	77 (100.0)	87 (100.0)
ART. HYPERSENSITION*			
Present	5 (19.2)	9 (12.3)	20 (22.2)
Absent	21 (80.8)	64 (87.7)	70 (77.8)
Examined	26 (100.0)	73 (100.0)	90 (100.0)
TOTAL	30	96	124

* $p < 0.05$

** $p > 0.05$

Fonte: Marzochi, Keyla BF *et al*, 1993

Cemitério do Caju - RJ





Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 49(2):147-149, Mar-Apr, 2016
<http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0442-2015>

Editorial

Visceral leishmaniasis in Southern Rio de Janeiro State and the risk of propagation to São Paulo State, Brazil

Mauro Celio de Almeida Marzochi^[1]

[1]. Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.



Secretaria de Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde



Situação epidemiológica no Estado do Rio de Janeiro (2008-2016)

LV canina e *Lu longipalpis* – Municípios:

- **Angra dos Reis**
- **Mangaratiba**
- **Paraty**
- **Maricá**
- **Niterói**
- **Barra Mansa**
- **Volta Redonda**
- **Rio de Janeiro (Bairros endêmicos + Laranjeiras e Caju)**

Volta Redonda - RJ



Barra Mansa - RJ



Angra dos Reis - RJ



Paraty - RJ





Distribuição de Casos Confirmados de Leishmaniose Visceral em Humanos e Cães, Estado do Rio de Janeiro, 2007 a 2012.

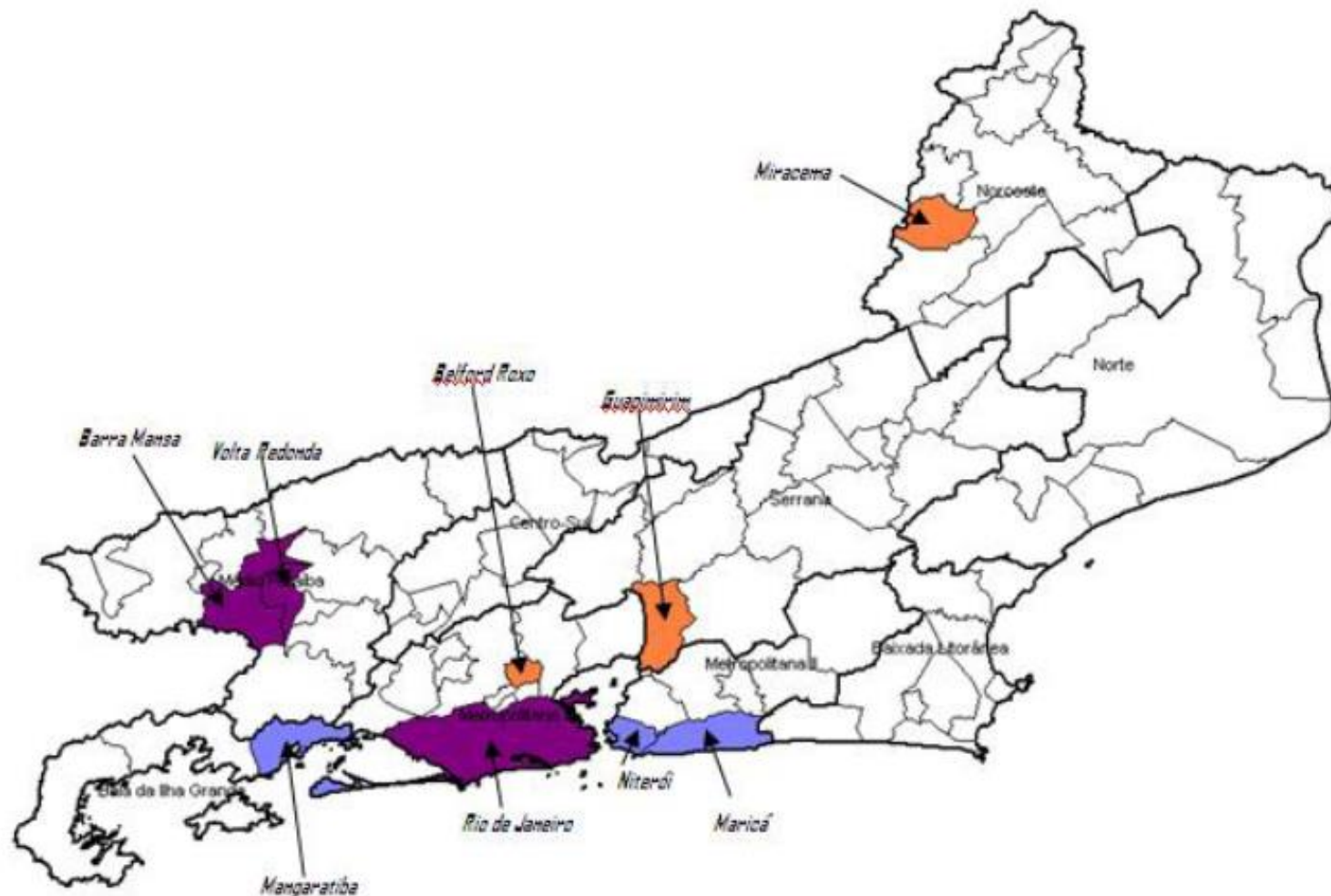
Casos LVH e LVC

Zero

Casos LVH

Casos LVC

Casos LVH e LVC



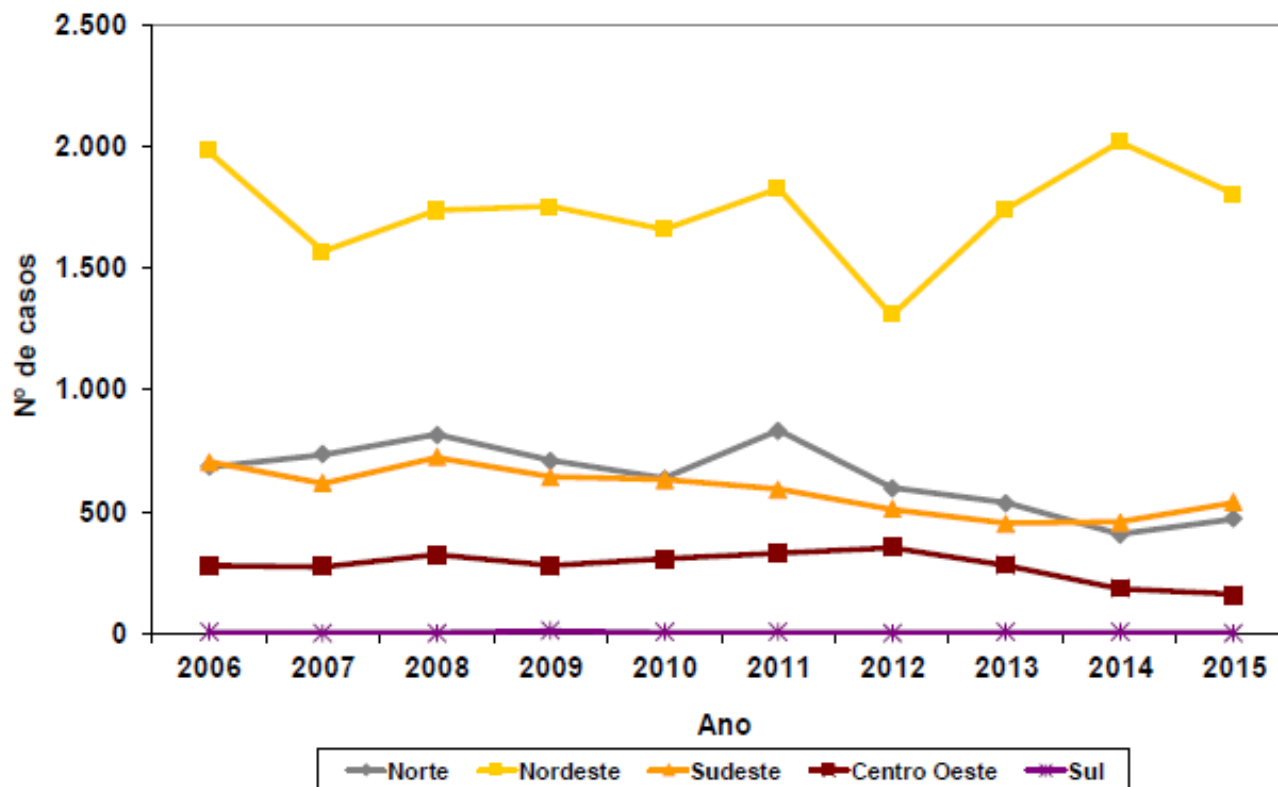
Situação Epidemiológica da LV no Brasil, 2013

- 3.253 casos
- Incidência – 1,62 casos/100.000 habitantes
- 21 UF – 5 Regiões brasileiras
- 63,9% sexo masculino
- 53,6% Região Nordeste
- 47,2% dos casos em crianças 0-9 anos
- Letalidade: 7,1%
- 2.293 mil internações e média de permanência de 14 dias
- 6,4 % de coinfectados *Leishmania*/HIV

Fonte: SVS/MS.



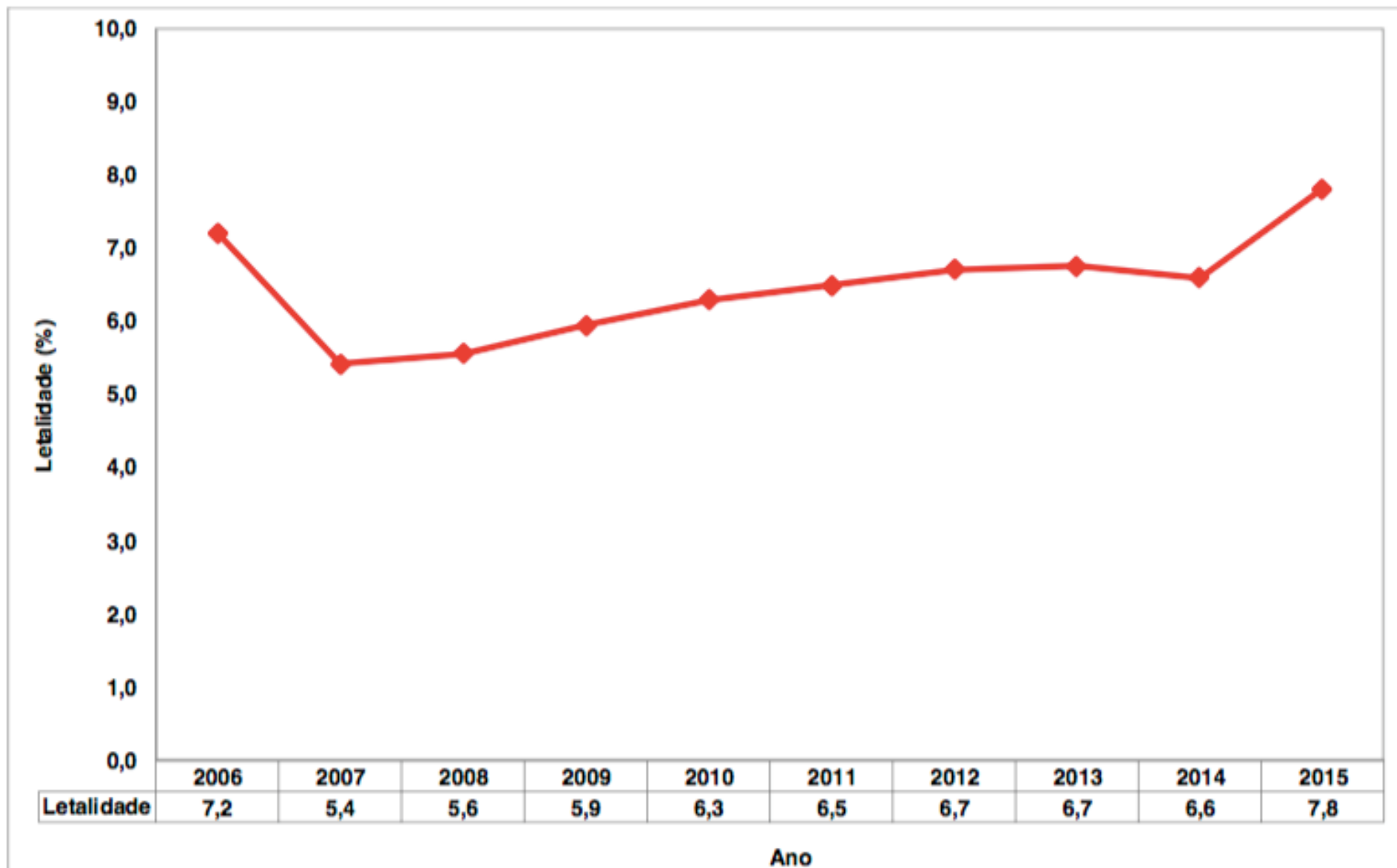
Leishmaniose visceral – Epidemiologia



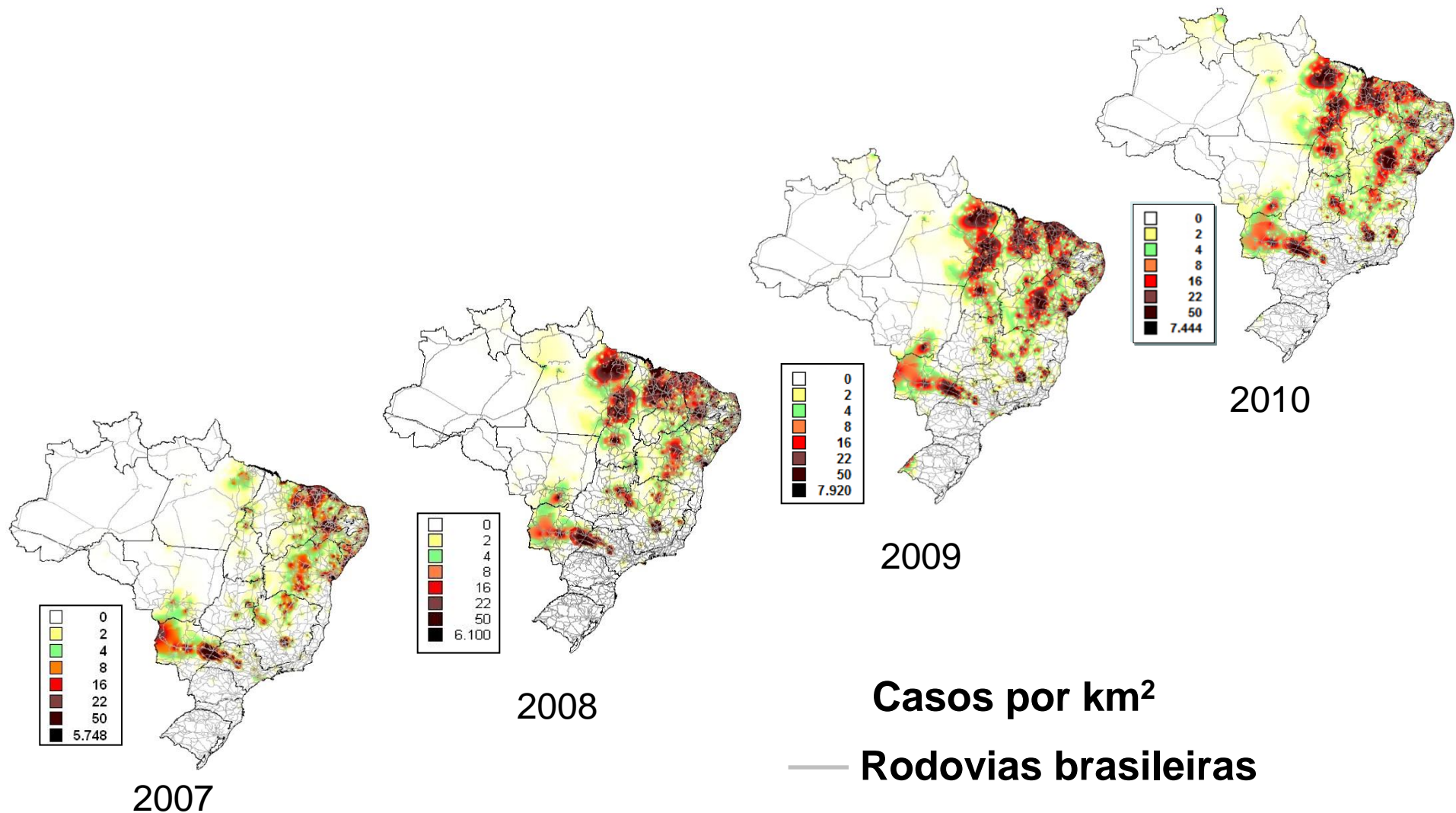
Fonte: SVS/MS.

Figura 27. Casos de leishmaniose visceral no Brasil, por regiões brasileiras, 2006 a 2015. Fonte: Brasil/MS (2015).

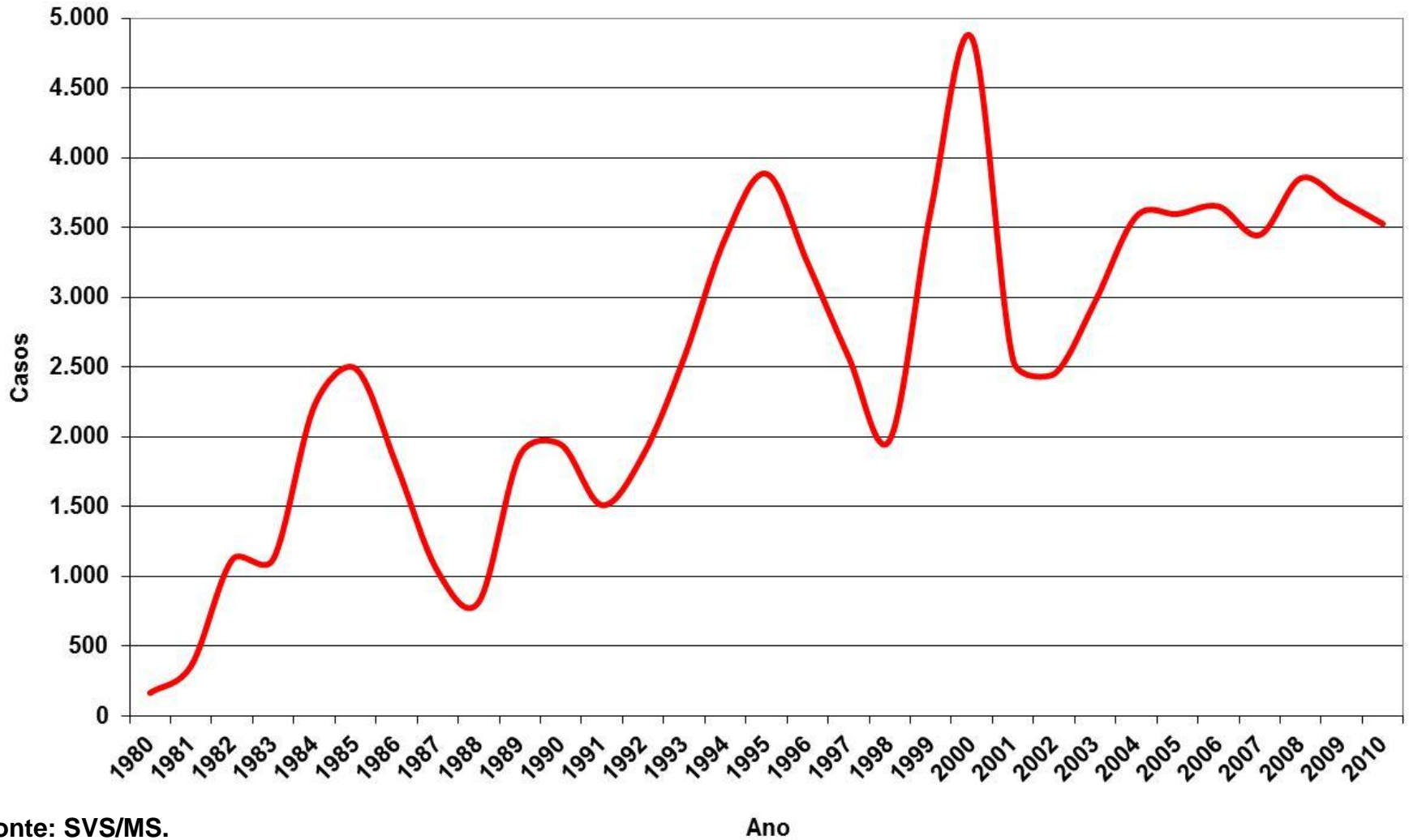
Taxa de Letalidade por LV, Brasil, 2006 a 2015



Mapa Grid da densidade de casos de LV e rodovias, 2007 a 2010, Brasil



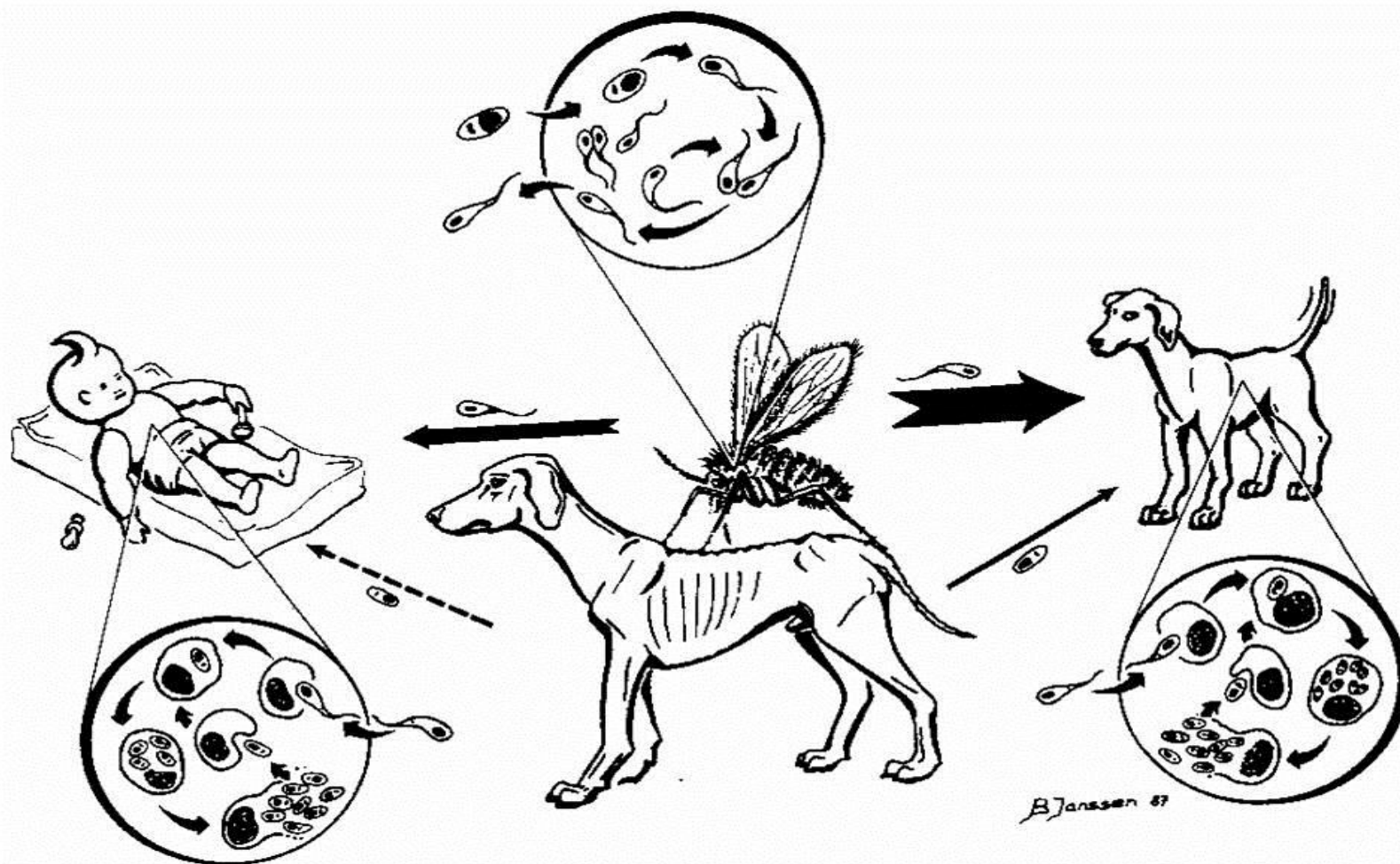
Casos de leishmaniose visceral no Brasil, 1980 a 2010



Fonte: SVS/MS.

Ano

Ciclo da leishmaniose visceral



Ciclo infeccioso de *Leishmania chagasi*. Fonte: Greene, p.452, 1998.

PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DA LV

- Os cães são o principal reservatório doméstico
- Prevalência significativa da doença canina
 - Casos sintomáticos, oligossintomáticos ou assintomáticos
 - Elevadas taxa de infecção para os vetores



PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DA LV

- A infecção no cão precede o aparecimento de casos humanos.
- **Para cada caso humano = 20 a 200 casos caninos.**
- No âmbito doméstico, a maioria dos cães que tem sorologia positiva, não apresenta sinais ou sintomas clínicos, atuando, no entanto, como bons reservatórios, com grande poder de infectar o vetor da doença.



Questões

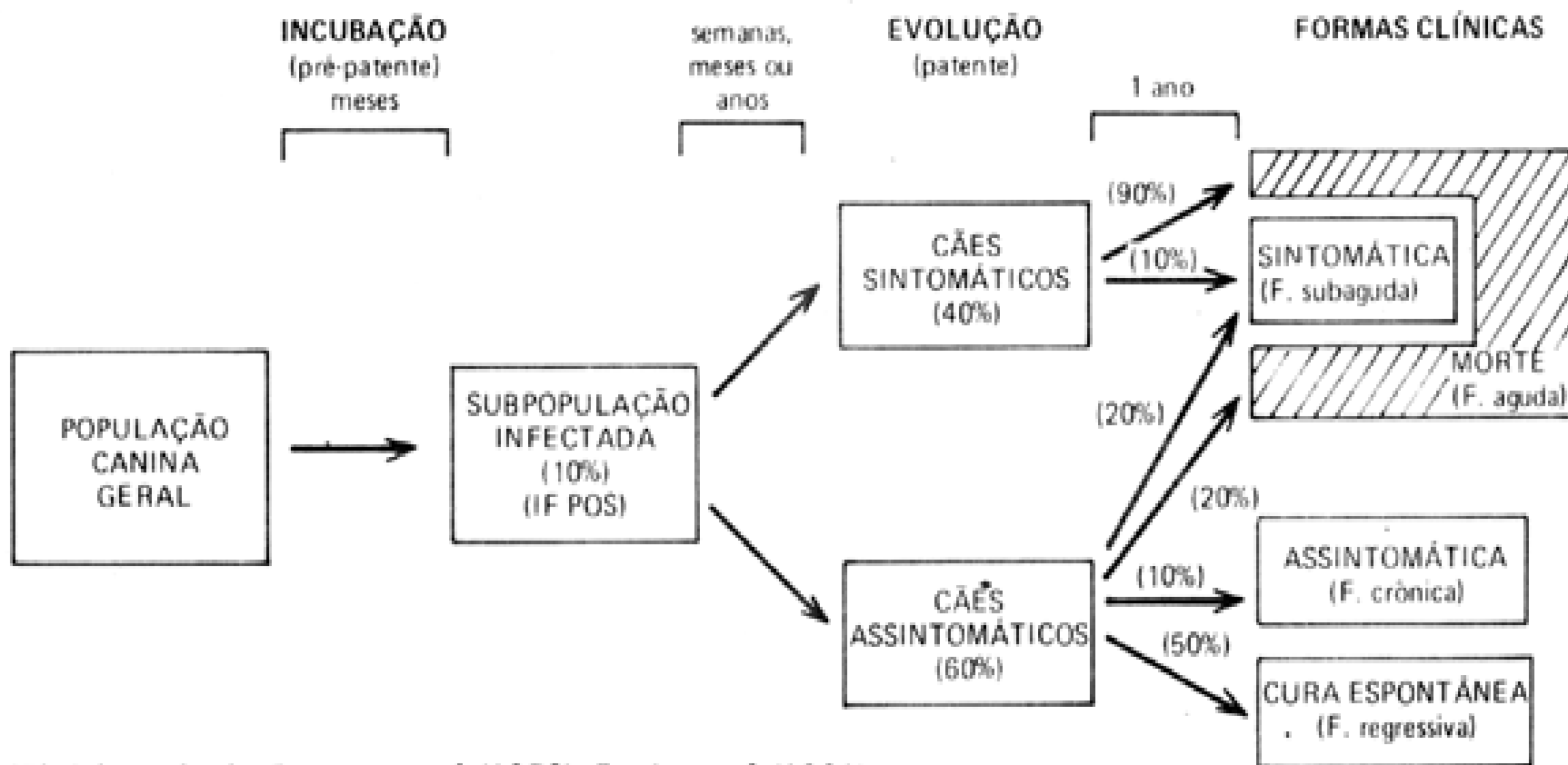
Quais são os determinantes da infecciosidade em cães para o vetor?

Quais são os determinantes da suscetibilidade dos cães para a infecção?

Qual a eficácia da vacinas para prevenir a doença nos cães e reduzir a infecciosidade para os vetores?

Qual a efetividade das coleiras inseticidas para prevenir a infecção canina e humana?

Fig. 3 – Tendência evolutiva da Leishmaniose visceral canina *



(*) Adaptado de: Lanotte et al (1979); Pozio et al (1981)

A eutanásia dos cães parece ser a intervenção menos aceitável a nível comunitário por razões óbvias e tem baixa eficiência devido à alta taxa de substituição de cães eliminados com animais jovens suscetíveis



Acta Tropica

Volume 69, Issue 1, March 1998, Pages 75-83



Cohort study on canine emigration and *leishmania* infection in an endemic area for american visceral leishmaniasis. Implications for the disease control

M Paranhos-Silvaab, E.G Nascimento, M.C.B.F Melroab, G.G.S Oliveiraa, W.L.C dos Santosa, L.C Pontes-de-Carvalhoa, A.J Oliveira-dos-Santosa



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Veterinary Parasitology 122 (2004) 245–252

veterinary
parasitology

www.elsevier.com/locate/vetpar

Assessment of an optimized dog-culling program in the dynamics of canine *Leishmania* transmission

Edson Duarte Moreira, Jr.^{a,b,c,*}, Verena Maria Mendes de Souza^a, Meera Sreenivasan^d, Eliane Góes Nascimento^c

Am. J. Trop. Med. Hyg., 59(1), 1998, pp. 53–57
Copyright © 1998 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

STUDIES ON CONTROL OF VISCERAL LEISHMANIASIS: IMPACT OF DOG CONTROL ON CANINE AND HUMAN VISCERAL LEISHMANIASIS IN JACOBINA, BAHIA, BRAZIL

DAVID A. ASHFORD, JOHN R. DAVID, MIRALBA FREIRE, ROBERTA DAVID, ITALO SHERLOCK, MARIA DA CONCEIÇÃO EULÁLIO, DIANA PEDRAL SAMPAIO, AND ROBERTO BADARO

Department of Tropical Public Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil; Fundacao Oswaldo Cruz-Bahia, Salvador, Brazil; Cornell University Medical College, New York, New York

Effect of Eliminating Seropositive Canines on the Transmission of Visceral Leishmaniasis in Brazil

Reynaldo Dietze, Geisa Baptista Barros, Luciléia Teixeira, Jason Harris, Kelly Michelson, Aloisio Falqueto and Ralph Corey

Clinical Infectious Diseases

Vol. 25, No. 5 (Nov., 1997), pp. 1240-1242

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
31(5):419-424, set-out. 1998.

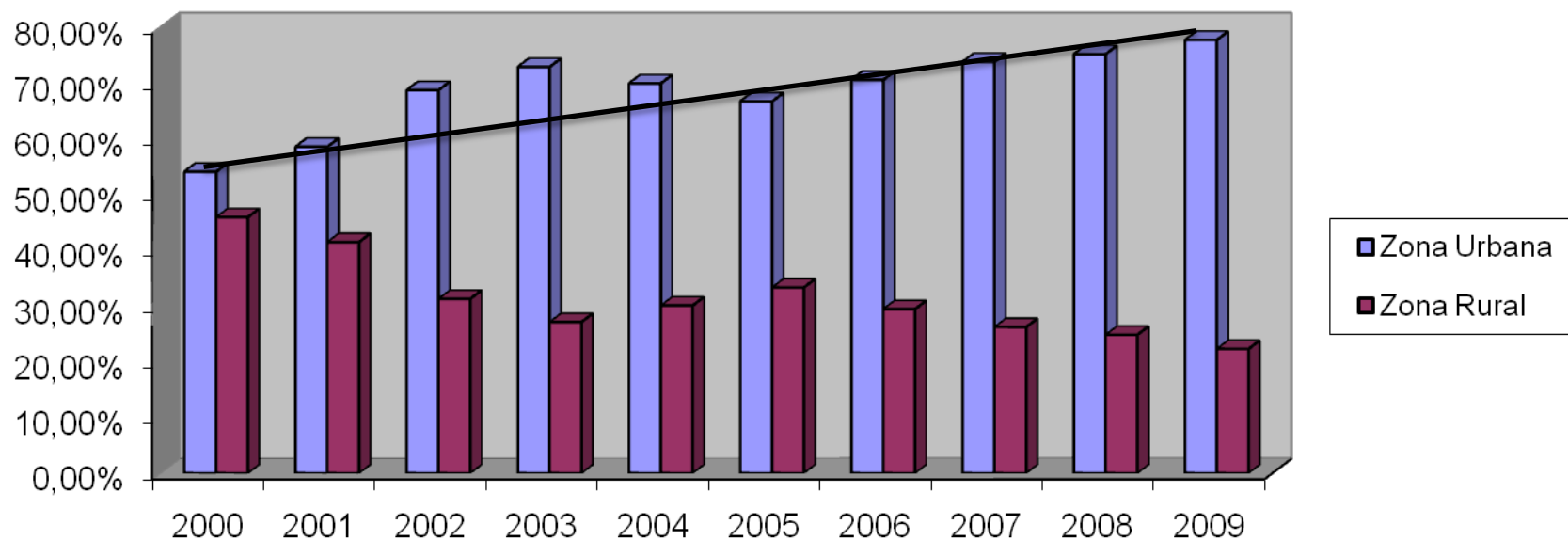
ARTIGO

Controle do calazar canino: comparação dos resultados de um programa de eliminação rápida de cães sororreagentes por ensaio imuno-enzimático com outro de eliminação tardia de cães sororreagentes por teste de imunofluorescência indireta de eluato de papel filtro

Canine kala-azar control: aftermath comparison of a fast deletion program of serum-reactive dogs by immuno-enzimatic essay with another of late deletion program of serum-reactive dogs by indirect immunofluorescence of filter paper eluate

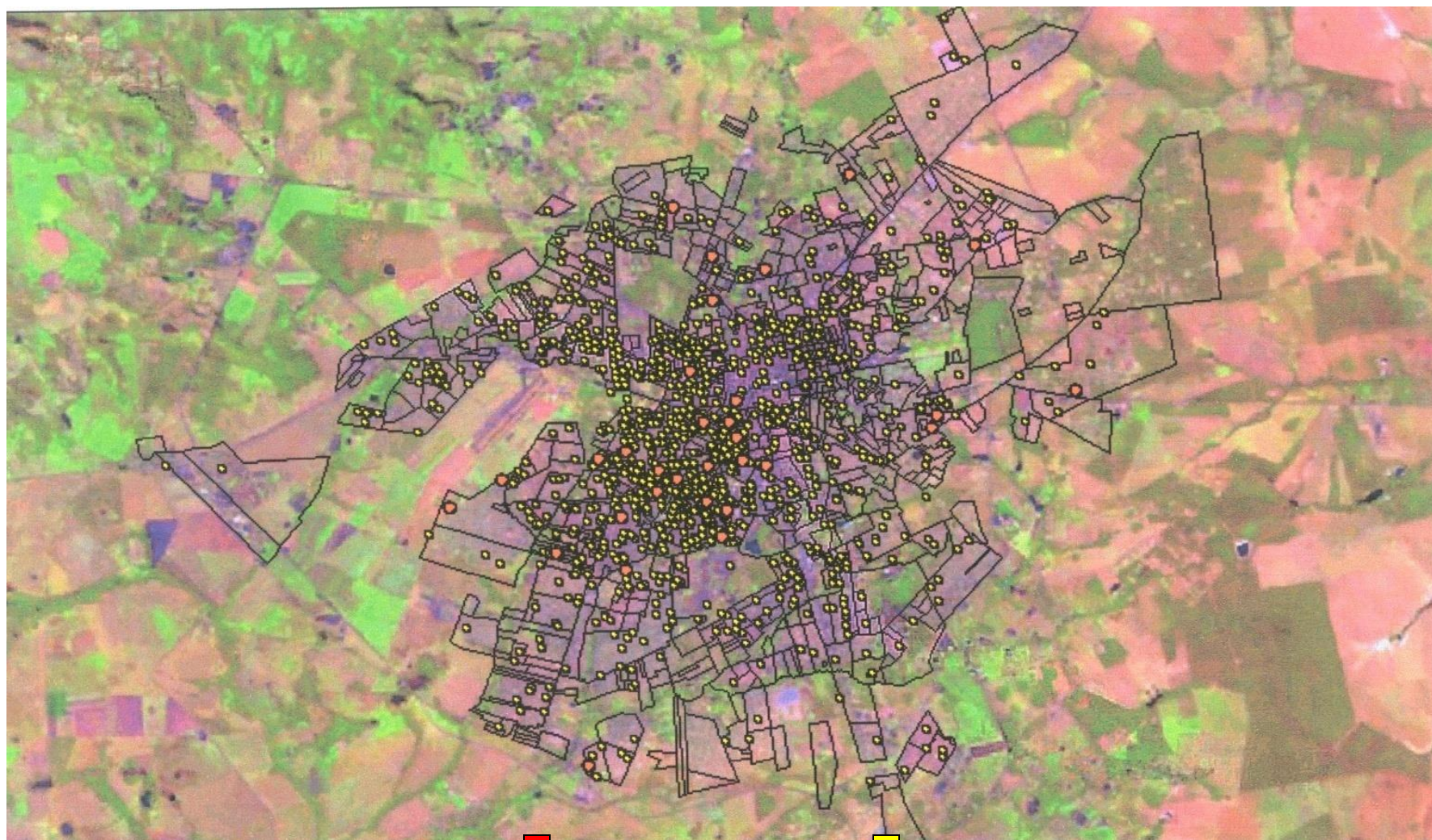
Marcus Davis Machado Braga, Ivo Castelo Branco Coêlho, Margarida Maria Lima Pompeu, Thomas G. Evans, Isabel Tavares MacAullife, Maria Jania Teixeira e José Wellington de Oliveira Lima

Percentual de casos de LV por Zona Urbana e Rural, Brasil, 2000-2009



Fonte: Sinan- SVS/MS

Casos de LV humana e canina, distribuídos por setor censitário em imagem satélite - Campo Grande-MS, 2003



Fonte: SINAN - SESAUC- Grande

■ Casos humanos

■ Casos caninos

Ações de vigilância e controle:

- **Diagnóstico precoce (BUSCA ATIVA) e tratamento adequado dos casos humanos,**
 - **vigilância e monitoramento canino com eutanásia de cães com diagnóstico sorológico ou parasitológico positivos,**
 - **vigilância entomológica, saneamento ambiental e controle químico com inseticida de efeito residual e ações de educação em saúde (MS, 2006)**
- Indicação da eutanásia de cães infectados e a não recomendação do tratamento canino, como forma de controle por meio de inquéritos censitários apenas para municípios com transmissão moderada e intensa.**

CARTA DE VOTUPORANGA

Indicativos de como trabalhar com busca ativa garantindo o diagnóstico precoce

Exemplo com base na Equipe de Saúde da Família:

Visitação domiciliar pelo Agente de Saúde e/ou Enfermeiro às residências da área em torno de 300 m do caso índice humano e/ou canino.

Preparação:

a) Atualização do Médico e capacitação da equipe de Saúde sobre LV, incluindo Educação em Saúde para a população;

b) Elaboração de Ficha clínica-epidemiológica - para aplicação a cada morador da residência visitada. Identificação e encaminhamento dos casos suspeitos de LV.

Definição de casos humanos suspeitos e conduta na LV

Caso suspeito de LV :

- Relato de febre contínua ou variável com duração igual ou maior que 2 semanas, com ou sem outras manifestações;**
- Relato de emagrecimento, tosse, palidez, diarreia e/ou aumento do volume abdominal, sem ou com outras manifestações.**

Encaminhamento:

Imediato ao Posto de Saúde para consulta médica para investigação clínico-laboratorial de LV e diagnósticos diferenciais.

Condições essenciais e orientações gerais

Ao atendimento no Posto de Saúde:

Acesso fácil aos exames inespecíficos e específicos – sorologia para LV (entre outros).

Associação de hepatoesplenomegalia, ao exame físico, e sorologia positiva para LV =>

=> Encaminhamento imediato a Internação hospitalar.

Ao atendimento Hospitalar:

Punção de medula óssea para evidenciação do parasito. Se positiva, início do tratamento antimonial/anfoterecina com controle estrito de efeitos adversos e eventual resistência.

BUSCA ATIVA NA ATENÇÃO BÁSICA (AGENTES DE SAÚDE/PSF):

“Apresenta tosse por mais de 4 semanas”?

-Pode ser **Tuberculose** – Encaminhe para um Serviço de Saúde

“Apresenta febre por mais de 4 semanas?”

-Pode ser **Leishmaniose Visceral** – Encaminhe para um Serviço de Saúde

**“QUANDO NÃO PUDERMOS EVITAR A DOENÇA,
DEVEMOS EVITAR OS ÓBITOS”**

MEDIDAS DE VIGILÂNCIA

Dirigidas à população canina

- **Capacitação dos profissionais de saúde incluindo médicos veterinários na BUSCA ATIVA de casos humanos e caninos.**
- **Educação e sensibilização das clínicas veterinárias/ONGS/Soc. protetoras dos animais sobre o problema.**
- **Notificação obrigatória de casos caninos pelas clínicas e laboratórios privados.**
- **Fiscalização dos CRMVs sobre os veterinários clínicos quanto ao tratamento com drogas de uso humano ou não registradas.**
- **Controle população canina errante e de populações carentes**
- **Doação de animais – posse responsável**
- **Uso de telas em canis individuais ou coletivos**
- **Avaliação do uso de coleiras impregnadas-Deltametrina a 4%**

Tratamento dos casos humanos de LV no Brasil

DROGA DE PRIMEIRA ESCOLHA:

- **Antimoniato de N-metil glucamina**

DROGAS DE SEGUNDA ESCOLHA:

- **Anfotericina B**
- **Anfotericina B Lipossomal – casos graves, tendendo a uma generalização por parte do MS**



Tratamento canino

- Executado em países europeus desde 1950. Brasil passa a considerar na década de 90 (urbanização).
- No Brasil, Portaria Interministerial n.º 1.426, de 11 de julho de 2008, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Ministério da Saúde (MS), que proíbe a utilização de **produtos de uso humano ou não registrados no MAPA** para o tratamento de cães infectados por *Leishmania infantum* (sin.: *Leishmania chagasi*).

Quadro 80.2 Principais medicamentos e protocolos de tratamento da leishmaniose visceral canina.

Antimoniato de n-metilglucamina (Glucantime®), 50 mg/kg, 2 vezes/dia, via subcutânea, por 30 dias;³⁷ alopurinol, 10 a 20 mg/kg, 2 vezes/dia, via oral, por tempo indeterminado³⁶

Estibogliconato de sódio (Pentostam®), 15 mg/kg, 2 vezes/dia, via subcutânea, por 30 dias;³⁸ e alopurinol, 10 a 20 mg/kg, 2 vezes/dia, via oral, por tempo indeterminado³⁶

Anfotericina B (Fungison®), 0,6 mg/kg, intravenosa, diluído em 100 mL de dextrose a 5%, 2 vezes/semana, por 8 semanas*;²² e alopurinol, 10 a 20 mg/kg, 2 vezes/dia, durante tempo indeterminado³⁶

Anfotericina B lipossomal (Ambisome®), 4 mg/kg, intravenosa, 1 vez/dia, por 5 dias;⁴² e alopurinol, 10 a 20 mg/kg, 2 vezes/dia, durante tempo indeterminado³⁶

Imunoterapia (Leishmune®), dois liofilizados com um diluente, em três aplicações, a cada 21 dias, via subcutânea, com reforços a cada 6 meses com uma aplicação;⁴³⁻⁴⁵ e alopurinol (Zilorick®), 10 a 20 mg/kg, 2 vezes/dia, via oral, por tempo indeterminado³⁶

Aminosidina (Aminofarma®), 10 mg/kg, 2 vezes/dia, via subcutânea, por 30 dias;⁴⁶ e alopurinol, 10 a 20 mg/kg, 2 vezes/dia, via oral, por tempo indeterminado³⁶

Miltefosine (Milteforan®), 2 mg/kg, 1 vez/dia, via oral, por 28 dias;⁴⁷ e alopurinol, 10 a 20 mg/kg, 2 vezes/dia, durante tempo indeterminado³⁶

Sobre os efeitos das drogas...

- Drogas leishmaniostáticas - exercem efeito inibitório no crescimento das Leishmanias. Ex: Alopurinol - controle das recidivas
- Drogas leishmanicidas - conduzem a melhorias clínicas, bem como a uma redução na carga parasitária, embora não consigam alcançar a cura parasitológica. Ex: antimoniais, **miltefosina**, etc.
- A combinação de fármacos leishmaniostáticos e leishmanicidas têm ação sinérgica e complementares
- Immunoterapia - estimular resposta imune e aumentar a capacidade fagocítica dos macrófagos afetados.



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO
COORDENAÇÃO DE FISCALIZAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS-DFIP-SDA - CPV
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - Bairro Zona Cívico-Administrativa - DF,
CEP 70043900

Tel: 61 32182704 - <http://www.agricultura.gov.br>

NOTA TÉCNICA Nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA

PROCESSO Nº 21000.042544/2016-94

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.

SVS

Secretaria de Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde



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.

Número de identificação	Título	Periódico	Autor	Ano	Local
Miltefosina					
26	Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis	Veterinary Dermatology	Miró et al.	2009	França, Itália e Espanha
27	Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis	Parasitology Research	Mateo et al.	2009	Espanha

Veterinary Dermatology

DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00824.x

Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis

Parasitol Res (2009) 105:155–162
DOI 10.1007/s00436-009-1375-3

ORIGINAL PAPER

Guadalupe Miró^{*}, Gaetano Oliva[†], Israel Cruz[‡],
Carmen Cañavate[‡], Michele Mortarino[§],
Claudia Vischer[¶] and Paolo Bianciardi^{**}

^{*}Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense, Madrid, Spain

[†]Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy

[‡]WHO Collaborating Centre for Leishmaniosis-Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

[§]Dipartimento di Patologia Animal, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Milano, Milan, Italy

[¶]Virbac S.A., Carros, France

^{**}Via dell'Usignolo, Milan, Italy

Correspondence: Dr Guadalupe Miró, Facultad de Veterinaria, Dpto. Sanidad Animal, Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, Spain.

Email: gmiro@vet.ucm.es

Source of Funding

Virbac S.A., Carros, France.

Conflict of Interest

Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis

Marta Mateo · Laurence Maynard · Claudia Vischer ·
Paolo Bianciardi · Guadalupe Miró

Received: 1 July 2008 / Accepted: 10 February 2009 / Published online: 24 February 2009

© Springer-Verlag 2009

Estudos com Miltefosina

A melhora clínica foi descrita nos dois estudos, porém um estudo ponderou que esta melhora não foi significativa entre os grupos testados.

Houve um decréscimo na carga parasitária nos dois estudos, porém destacaram que essa diferença não foi significativa entre os grupos.

Um estudo declarou não ter observado efeitos adversos. No outro estudo, foi relatado que 23,2% dos animais apresentaram eventos adversos relacionados com o trato gastrointestinal.

Melhor evidência – medicamento ainda sem uso em humanos no país

Rediscutir pontos importantes

CAPÍTULO VI

Seção I

DAS EXIGÊNCIAS E LIMITAÇÕES DO TRATAMENTO CANINO

Art. 17. O tratamento canino não é recomendado como medida de controle para leishmaniose visceral, estando proibido, o tratamento de cães que apresentem exames laboratoriais positivos com clínica compatível de leishmaniose visceral.

Art. 18. Será considerado animal com clínica compatível àquele que apresentar sinais clínicos como febre irregular, apatia, emagrecimento, descamação furfurácea e úlceras na pele, em geral no focinho, orelhas e extremidades, conjuntivite, paresia pélvica, fezes sanguinolentas e crescimento exagerado das unhas, desde que descartado pelo médico veterinário responsável pelo animal, diagnósticos diferenciais ou infecções intercorrentes;

Art. 19. Fica autorizado o tratamento da leishmaniose visceral canina em animais infectados quando o proprietário optar pelo mesmo, devendo obedecer as seguintes exigências, sob pena de caracterização de exposição de risco à saúde:

a) Permitir a entrada do agente de saúde pública para fins de ações de vigilância e controle da leishmaniose visceral devendo apresentar, quando solicitado, os documentos relacionados abaixo:

b) Apresentar a autoridade sanitária competente, os documentos abaixo, referentes à avaliação periódica do tratamento e acompanhamento do cão, no primeiro ano a cada três meses, no segundo a cada quatro meses e, a partir do terceiro ano, semestralmente.

1. Cópia de termo de esclarecimento e adesão ao tratamento do animal, conforme modelo disposto no Anexo deste Regulamento;

2. Declaração de acompanhamento veterinário físico e laboratorial do animal, assinada e carimbada pelo médico veterinário responsável pelo tratamento do animal; e

3. Laudos de exames laboratoriais específicos (sorológico e parasitológico de pele) e inespecíficos (hemograma completo, função renal e proteínas séricas).

4. Nota fiscal da coleira impregnada com deltametrina a 4%, emitida em nome do proprietário do cão;

5. Comprovante de execução de serviço de controle de vetores e pragas urbanas a ser realizado semestralmente; e

3. Relatório de avaliação física e laboratorial emitido pelo médico veterinário responsável pelo tratamento do animal.

c) Manter o cão permanentemente com coleira impregnada com deltametrina a 4%, que deverá ser trocada a cada 4 (quatro) meses;

d) Manter o cão restrito ao ambiente domiciliar;

e) Manter o ambiente definitivo ou provisório do animal em tratamento, com condições de limpeza voltadas ao controle do vetor;

f) Manter o abrigo do animal higienizado;

g) Realizar o controle químico com inseticida de ação residual, comprovadamente eficiente no controle de flebotômicos, conforme normas técnicas da Secretaria de Vigilância em Saúde/MS e executado por empresas privadas autorizadas pela vigilância sanitária local.

A liberação do Milteforam (Virbac)

- 1). Permitiria maior controle, comparada à situação anterior;
- 2). Maior fiscalização de como e onde está sendo feito o tratamento e das medidas que precisam ser feitas conjuntamente;
- 3). Propiciaria de forma sistematizada o encoleiramento de cães, acompanhamento permanente do veterinário, etc,

Agravantes:

- 1). O alto custo do tratamento: A parcela que pode pagar é muito pequena, considerando a doença como de forte determinação social. A maior parcela acometida não irá custear um tratamento caro e para a vida toda dos cães doentes (já que **não existe cura parasitológica comprovada**).
- 2). **A recente recomendação de uso da Miltefosina no Tratamento da LTA humana!**

AS VACINAS CANINAS



Vacinas

- Proteínas secretadas de *L. infantum* e saponina - CaniLeish
- Proteína quimérica de *L. infantum* sem adjuvantes - Letidefend
- Antígeno FML e saponina - Leishmune
- Proteína recombinante A2 e saponina - LeishTec



SUSPENSÃO





MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO
Secretaria de Defesa Agropecuária
Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários

NOTA TÉCNICA Nº 038/2014/DFIP/SDA

Assunto: Suspensão da Licença de Fabricação e Comercialização do Produto **Leishmune - Vacina Contra Leishmaniose Visceral Canina**

A vacina contra leishmaniose visceral canina **LEISHMUNE**, de propriedade da empresa Zoetis Saúde Animal encontra-se com a licença de fabricação e comercialização suspensa, por determinação do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento - MAPA, devido ao não cumprimento ao **Regulamento Técnico para Pesquisa, Desenvolvimento, Produção, Avaliação, Registro e Renovação de Licenças, Comercialização e Uso de Vacina contra a Leishmaniose Visceral Canina, aprovado pela Instrução Normativa Interministerial nº 31/2007.**



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Field randomized trial to evaluate the efficacy of the Leish-Tec[®] vaccine against canine visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil




Shara Regina-Silva^a, Ana Maria Leonardi Tibúrcio Feres^b, João Carlos França-Silva^c, Edelberto Santos Dias^a, Érika Monteiro Michalsky^a, Héliida Monteiro de Andrade^c, Eduardo Antonio Ferraz Coelho^d, Gustavo Meirelles Ribeiro^e, Ana Paula Fernandes^f, George Luiz Lins Machado-Coelho^{e,*}

Resultados observados em Porteirinha MG:

- Redução significativa de novos casos de LVC
- Eficácia parasitológica de 71,4%
- Redução de transmissão pelo xenodiagnóstico em 46,6%
- Eficácia combinada (parasitológico+xenodiagnóstico) 58,1%



Field trial of efficacy of the Leish-tec[®] vaccine against canine leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in an endemic area with high transmission rates

Gabriel Grimaldi Jr , Antonio Teva, Claudiney B. dos-Santos, Fernanda Nunes Santos, Israel de-Souza Pinto, Blima Fux, Gustavo Rocha Leite, Aloísio Falqueto

Published: September 27, 2017 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185438>

A eficácia esperada para a vacina na indução de proteção clínica não foi evidente, pois 43% dos receptores de vacinas desenvolveram a doença ao longo do tempo.



Governo do Estado de São Paulo

Secretaria da Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico

O Governo do Estado de São Paulo confere

Mencão Honrosa

ao inventor

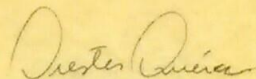
Mauro Célio de Almeida Marzochi

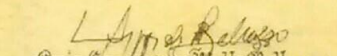
pelo mérito de seu invento

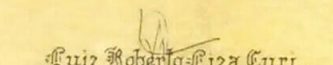
Processo de Preparação do Antígeno Particulado de *Leishmania braziliensis braziliensis* para Teste Intradérmico de Hipersensibilidade Retardada na Leishmaniose Mucocutânea Canina e Vacinação das Leishmanioses Mucocutânea e Visceral Caninas, Composição do Antígeno para Ambos os Fins, "Kit" de Diagnóstico por Teste Intradérmico, para Aplicação Individual e em Inquéritos Epidemiológicos e "Kit" de Vacinação para o Controle das Leishmanioses Mucocutânea e Visceral Caninas, em Áreas Endêmicas.

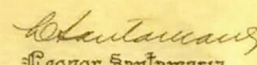
apresentado no XVIII Concurso Nacional do Invento Brasileiro - Ano de 1990,
realizado pelo Serviço Estadual de Assistência aos Inventores - S I E D A I.

São Paulo, 12 de março de 1991.


Orestes Quêrcia
Governador do Estado


Luiz Gonzaga de Mello Belluzzo
Secretário da Ciência, Tech e Des Econ


Luiz Roberto Fiza Curi
Diretor do Dep de Ciência e Tecnologia


Leonor Sant'Amara
Diretora do S I E D A I



A Vaccine Therapy for Canine Visceral Leishmaniasis Promoted Significant Improvement of Clinical and Immune Status with Reduction in Parasite Burden

Bruno Mendes Roatt^{1,2,3*}, Rodrigo Dian de Oliveira Aguiar-Soares¹, Levi Eduardo Soares Reis¹, Jamille Mirelle de Oliveira Cardoso¹, Fernando Augusto Siqueira Mathias¹, Rory Cristiane Fortes de Brito¹, Sydnei Magno da Silva⁴, Nelder De Figueiredo Gontijo⁵, Sidney de Almeida Ferreira¹, Jesus G. Valenzuela⁶, Rodrigo Corrêa-Oliveira^{1,3}, Rodolfo Cordeiro Giunchetti⁷ and Alexandre Barbosa Reis^{1,3*}

The results obtained in this study highlighted the strong potential for the use of this heterologous vaccine therapy as an important strategy for VL treatment.

As vacinas caninas

Não há ainda evidências suficientes que:

- Comproven a eficácia vacinal para prevenção da infecção canina;
- Avaliem a eficácia em termos da competência do cão vacinado como fonte de infecção para o flebotomíneo;
- Avaliem o bloqueio da transmissão através de flebotomíneos infectados em cães vacinados;
- Comproven a existência de testes diagnósticos válidos que discriminem cão vacinado de cão naturalmente infectado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

- **Autoriza a comercialização da vacina Leish-Tec por ter cumprido a exigência de realização da Fase III de estudo mas não recomenda seu uso em campanhas de Saúde Pública, embora, a nosso ver, apresente resultados interessantes e poderia entrar na rotina das vacinações caninas anuais para animais recém-nascidos e oportuno follow up.**



JUDICIALIZAÇÃO DO CONTROLE

Termos de Ajustamento de Conduta (TACs)

e Ações Judiciais

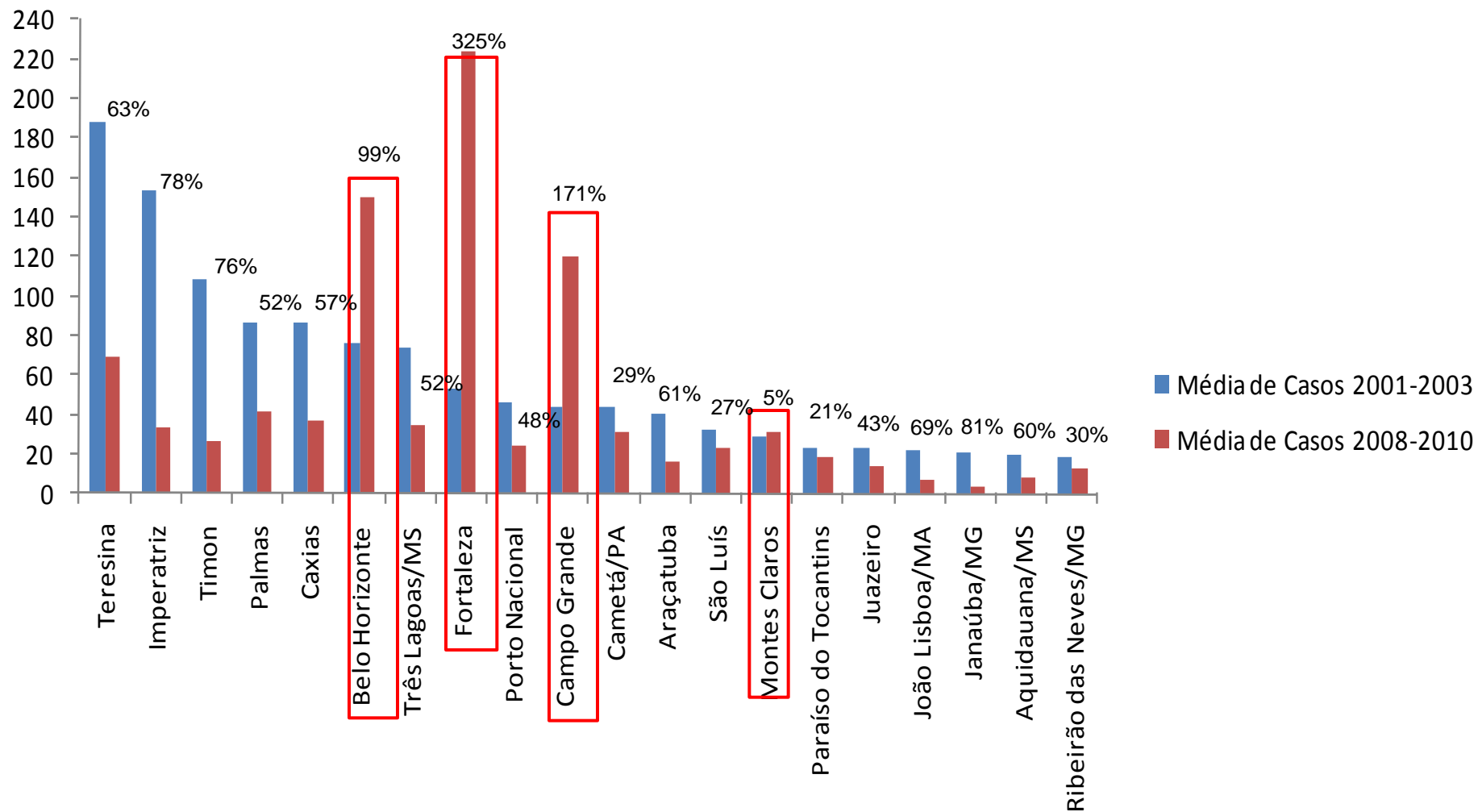
- **Suspensão das eutanásias**
- **Suspensão da proibição (liberação) do tratamento e das vacinas caninas**
- **Diagnóstico confirmatório pela demonstração do parasito no lugar dos testes sorológicos (RIFI, ELISA).**

Limitam-se à defesa dos direitos difusos consubstanciados nos direitos dos animais, visando a evitar procedimentos de eutanásia, considerados desnecessários, e a liberar tratamento de uso humano e vacinas caninas.

JUDICIALIZAÇÃO DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE 2005 - 2009 (Lane et al, 2013)

- **Belo Horizonte-MG**
- **Campo Grande-MS**
- **Fortaleza-CE**
- **Palmas-TO**

Comparação das médias de casos de LV (2001-2003 x 2008-2010), em municípios com maior média de casos



Coleiras impregnadas com inseticida

Efeito de repelente/inseticida - Uso em Programas de Saúde Pública

Coleiras

Coleiras impregnadas com insecticida parecem ter um efeito residual mais longo e vantagens em relação aos outros métodos, portanto devem ser estudados em ensaios controlados maiores e melhor delineados.



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

International Journal for Parasitology 34 (2004) 55–62



www.parasitology-online.com

Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil?

Richard Reithinger^{a,b,*}, Paul G. Coleman^a, Bruce Alexander^b,
Edvar Paula Vieira^c, Geraldo Assis^c, Clive R. Davies^a

[Vet Ther.](#) 2002 Winter;3(4):485-92.

Evaluation of 65% permethrin spot-on for prevention of canine visceral leishmaniasis: effect on disease prevalence and the vectors (Diptera: Psychodidae) in a hyperendemic area.

[Giffoni JH](#)¹, [de Almeida CE](#), [dos Santos SO](#), [Ortega VS](#), [de Barros AT](#).

[Med Vet Entomol.](#) 2007 Jun;21(2):168-76.

Deltamethrin-impregnated bednets reduce human landing rates of sandfly vector *Lutzomyia longipalpis* in Amazon households.

[Courtenay O](#)¹, [Gillingwater K](#), [Gomes PA](#), [Garcez LM](#), [Davies CR](#).

Volume 2017 (2017), Article ID 4797051, 21 pages

<https://doi.org/10.1155/2017/4797051>

Research Article

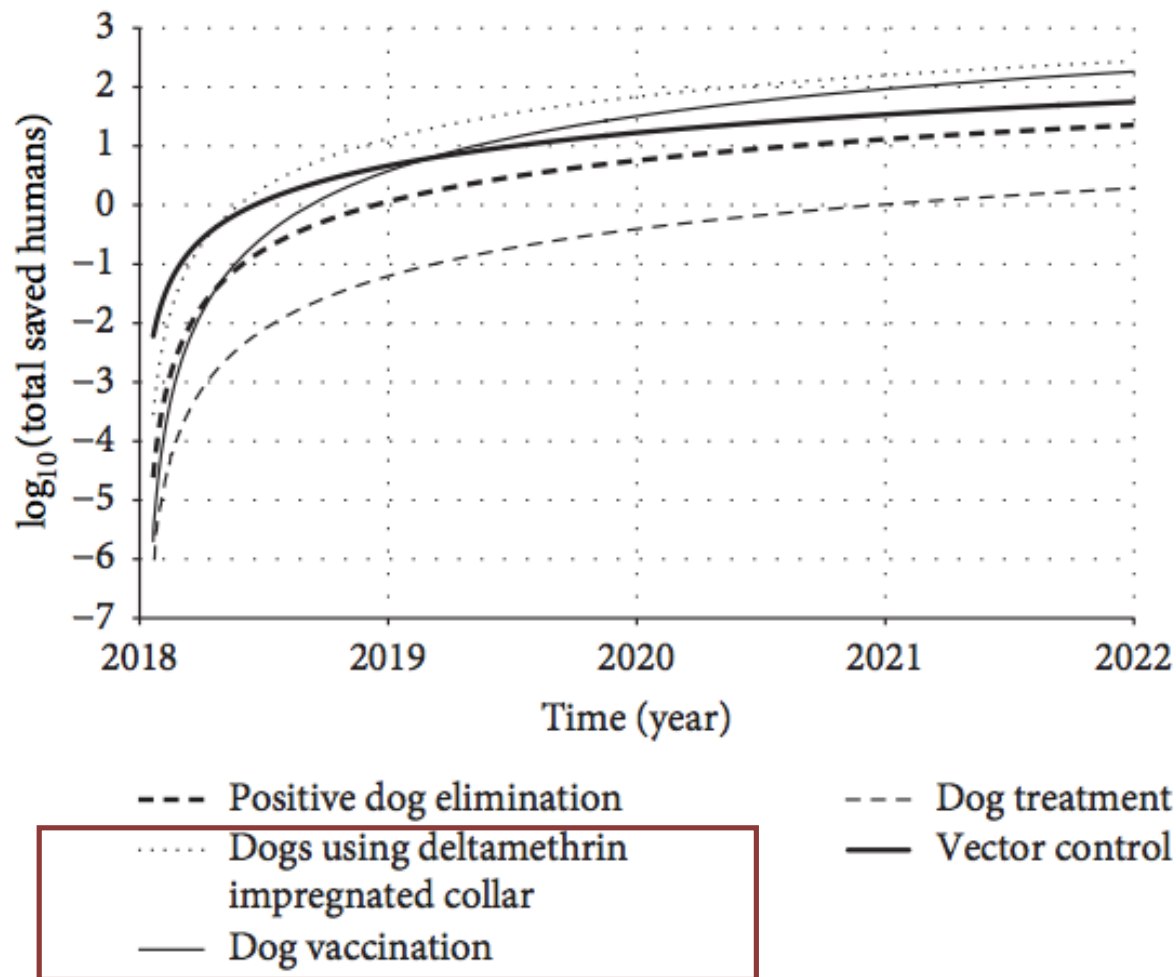
The Preventive Control of Zoonotic Visceral Leishmaniasis: Efficacy and Economic Evaluation

Helio Junji Shimozako,¹ Jianhong Wu,² and Eduardo Massad^{1,3}

¹Faculty of Medicine, University of São Paulo and LIM 01-HCFMUSP, Avenida Dr. Arnaldo 455, 01246-903 São Paulo, SP, Brazil

²Centre for Disease Modelling, York Institute for Health Research, York University, 4700 Keele Street, Toronto, ON, Canada M3J 1P3

³London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, London, UK



Total de indivíduos salvos ao longo do tempo, de acordo com cada estratégia. **Uso de colar impregnado com deltametrina e vacinação foram as estratégias que salvaram mais indivíduos. Por outro lado, o tratamento para cães salvou cerca de cem vezes menos indivíduos, se comparado às duas melhores estratégias.**

Table 8: Summary of average costs for strategy controls

Meaning	Cost	Cost dimension	Source
Elimination of positive dog	170.71	USD/dog	Estimated as Camargo-Neves [31]
Deltamethrin 4% impregnated dog collar	12.00	USD/dog	Estimated as Camargo-Neves et al. [47]
Dog treatment with allopurinol and meglumine antimoniate	265.76	USD/dog	Estimated as Miró et al. [45]
Vaccine	33.00	USD/dog	F. F. Gonzales (Personel communication, 2016)
Sandfly population control	23.24	USD × sandfly/(house) ²	Estimated as Camargo-Neves [31]
Human patient treatment	397.25	USD/patient	Estimated as Akhavan [46]

Avanços e perspectivas – Política

- **Reconhecimento das leishmanioses como problema saúde pública**
- **Políticas de investimentos em pesquisas e desenvolvimento tecnológico de alternativas diagnósticas e terapêuticas, bem como, novas ferramentas de prevenção e controle para as leishmanioses humanas e caninas**

Avanços e perspectivas – Diagnóstico e tratamento

- **Registro e validação de testes rápidos para LV**
 - **Kalazar detect (humano e canino)**
 - **Optleish (humano)**
 - **DPP (canino)**
- **Disponibilidade da Anfotericina B lipossomal na rede para tratamento humano**
- **Licenciamento da vacina canina Leish-Tec – após estudo de FIII**
- **Liberação da Miltefosina - tratamento canino, supervisionado**
- **Realização de ensaios clínicos para avaliar a eficácia de novas drogas e de imunoterapias associadas para uso humano e para uso canino no País**

Implicações no controle

Combinação de táticas



Não há, provavelmente, meios de reduzir a transmissão se não forem utilizados vários procedimentos, preferencialmente focalizados em áreas/grupos de alto risco com

CONTINUIDADE

Fatores de instalação da LV urbana

- a) Fluxo migratório rural-urbano (população humana e canina)**
- b) Crescimento desordenado das cidades**
- c) Adaptação da *Lu. longipalpis* ao ambiente urbano, provavelmente introduzido através de adubos orgânicos, plantas ornamentais; transporte rodoviário e ferroviário de fezes de animais e de resíduos de cereais produzidos em áreas endêmicas, contendo ovos, larvas e pupas do flebotomíneo (Marzochi et al, 2014)**
- d) Transferência de cães infectados de uma área endêmica à outra área indene (Estado de Mato Grosso do Sul – Oeste do Estado de São Paulo)**

Importante lembrar:

- Em todas as áreas conhecidas de transmissão, pelo vetor, a enzootia canina precede o aparecimento dos casos humanos.
- Ainda não se conhece nenhuma área de ocorrência frequente de LV humana em que não hajam cães infectados e flebotomíneos envolvidos.

PROCURANDO UM VILÃO?

Nas regiões Sudeste e Centro-Oeste poderíamos considerar como grandes vilões os agentes do moderno agronegócio, moradores das cidades e donos de veículos utilitários, ao transportar cães infectados entre o meio urbano e suas propriedades rurais, e vice-versa, muitas vezes visando driblar a fiscalização sanitária, além da possibilidade de transportar adubos orgânicos contendo ovos, larvas e pupas de *Lu. longipalpis*.

Por ex: Fazendeiros do Oeste de São Paulo, proprietários de terras nos estados de Mato Grosso do Sul e Mato Grosso, contribuindo para a dispersão da *Leishmania infantum* e da *Lutzomyia longipalpis* para municípios vizinhos, seguindo o trajeto das vias terrestres de locomoção. MCA Marzochi, 2017

O maior desafio:

Como abstrair o papel do cão infectado, vacinado, em tratamento ou “judicializado”, como fonte de infecção para outros cães e para humanos?



Temos que encontrar uma Solução,



Confiando nos nossos Pesquisadores!

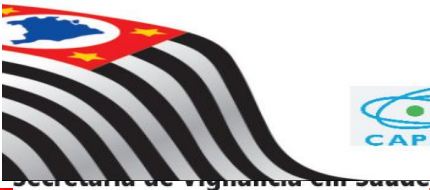


Agradecimentos

À Organização – Instituto Adolfo Lutz - Programa de Pós Graduação em Ciências – CCD/SES - Coordenadoria de Controle de Doenças Secretaria de Estado da Saúde, nossos agradecimentos pelo convite.

À Equipe do Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância das Leishmanioses – LaPClin Vigileish, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ, e

Ao Prof. David Soeiro Barbosa, do Departamento de Parasitologia - ICB/UFMG, pela disponibilização de dados aqui apresentados.



Obrigado!

