

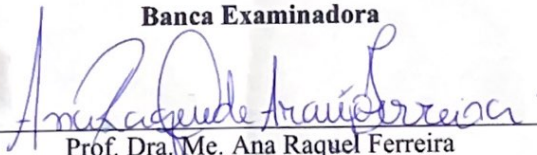
**ALEXIA YANKA TORRES DE SOUZA**

**Aspectos clínicos-terapêuticos da leishmaniose visceral canina**

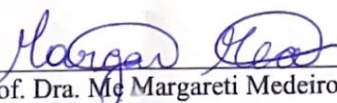
Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, novembro de 2022.

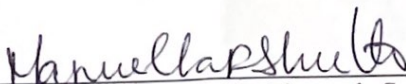
**Banca Examinadora**



Prof. Dra. Me. Ana Raquel Ferreira  
Orientador



Prof. Dra. Me Margareti Medeiros  
Examinador



Prof. Dra Me Manuella Rodrigues de Souza Mello  
Examinador



**UNICEPLAC**  
CENTRO UNIVERSITÁRIO

**Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC**  
**Curso de Medicina Veterinária**  
**Trabalho de Conclusão de Curso**

**Aspectos clínicos-terapêuticos da leishmaniose visceral canina**

Gama-DF  
2022

**ALEXIA YANKA TORRES DE SOUZA**

## **Aspectos clínicos-terapêuticos da leishmaniose visceral canina**

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Prof. Dra. Ana Raquel Ferreira

Gama-DF  
2022

# Aspecto clínicos-terapêuticos da leishmaniose visceral canina

Alexia Yanka Torres de Souza<sup>1</sup>

## Resumo:

O presente artigo visa contribuir para o entendimento dos fatores que envolvem a Leishmaniose visceral canina desde alterações clínicas causada pela doença, forma de prevenção e controle, até tratamento com o auxílio de imunomoduladores e imunoterapia. Em regiões endêmicas para leishmaniose visceral canina, o maior desafio enfrentado atualmente é a detecção de animais infectados e assintomáticos, uma vez que representam um grande fator de risco para a manutenção da infecção. Portanto, o diagnóstico baseado em testes mais sensíveis e específicos pode ser uma solução ao controle dessa doença. Exames sorológicos que possam identificar animais expostos, infectados ou infecciosos, são excelentes ferramentas para a detecção de animais nessa condição clínica nas áreas de alto risco devido a sua alta sensibilidade. Entre os marcadores clínico-patológicos que podem contribuir para a percepção de infecção por *Leishmania* estão os exames hematológicos e bioquímicos, os quais, associados a testes específicos, podem determinar o diagnóstico precoce e seguro. O tratamento de cães infectados ou infecciosos utilizando vacinas vem despertando interesse por pesquisadores em todo o mundo. O tratamento tem o objetivo de diminuir a carga parasitária do animal infectado, interrompendo, dessa forma, o ciclo de transmissão da doença. O médico veterinário deve conscientizar a população sobre as medidas preventivas da doença, alertando sobre a utilização de repelentes adequados e a vacinação preventiva dos animais.

**Palavras-chave:** leishmaniose; imunoterapia; clínico-patológicos.

## Abstract:

The present article aims to contribute to the understanding of the factors that involve canine visceral leishmaniasis, from clinical alterations caused by the disease, form of prevention and control, to treatment with the aid of immunomodulators and immunotherapy. In endemic regions for canine visceral leishmaniasis, the biggest challenge currently faced is the detection of infected and asymptomatic animals, since they represent a major risk factor for the maintenance of the infection. Therefore, diagnosis based on more sensitive and specific tests can be a solution to control this disease. Serological tests that can identify exposed, infected or infectious animals are excellent tools for detecting animals in this clinical condition in high-risk areas due to their high sensitivity. Among the clinical-pathological markers that can contribute to the perception of infection by *Leishmania* are hematological and biochemical tests, which, associated with specific tests, can determine an early and safe diagnosis. The treatment of infected or infectious dogs using vaccines has attracted interest from researchers around the world. The treatment aims to reduce the parasitic load of the infected animal, thus interrupting the disease transmission cycle. The veterinarian must make the population aware of preventive measures for the disease, warning about the use of suitable repellents and preventive vaccination of animals.

**Keywords:** leishmaniasis ; immunotherapy; therapeutic approach; clinical-pathological.

---

<sup>1</sup>Graduanda do Curso Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: alexia.yanka@hotmail.com

“Você nunca sabe a força que tem.  
Até que sua única alternativa é ser forte.”

Johnny Depp

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2. REVISÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>LESHMANIOSE VISCERAL CANINA .....</b>	<b>8</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>9</b>
<b>PATOGENIA .....</b>	<b>11</b>
<b>SINAIS CLÍNICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>16</b>
<b>TRATAMENTO.....</b>	<b>18</b>
<b>PREVENÇÃO E CONTROLE .....</b>	<b>20</b>
<b>3. CONCLUSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>22</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose visceral canina (LVC), também conhecida como Calazar (Kala-zar), é uma doença sistêmica e zoonótica de grande relevância na medicina veterinária, devido as consequências decorrentes das complicações associadas, por sua letalidade e, porque muitos animais não apresentam sinais clínicos da doença, dificultando assim um diagnóstico precoce (MAIA; CAMPINO, 2008; QUEIROZ *et al.*, 2010). É causada por um parasita protozoário digenético, obrigatoriamente intracelular, pertencente à família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*, e tem seu ciclo biológico realizado em dois hospedeiros, um vertebrado e outro invertebrado (MURPHY *et al.*, 2005; OMS, 2019).

O diagnóstico clínico da leishmaniose visceral canina é bastante complexo, em torno de 60% a 80% dos animais acometidos são assintomáticos e, podem permanecer sem sintomatologia por longos períodos (MAIA; CAMPINO, 2008; QUEIROZ *et al.*, 2010). No entanto, mesmo sendo assintomáticos, podem transmitir o parasito para flebotomíneos e, conseqüentemente, transmitir a doença (ALVAR *et al.*, 1994; MOLINA, 1994; ABRANCHES *et al.*, 1998).

A Leishmaniose Visceral é endêmica em 76 países e, no continente americano, está descrita em pelo menos 12. Dos casos registrados na América Latina, 90% ocorrem no Brasil. Em 1913 é descrito o primeiro caso em necropsia de paciente oriundo de Boa Esperança, Mato Grosso. Em 1934, 41 casos foram identificados em lâminas de viscerotomias praticadas post-mortem, em indivíduos oriundos das Regiões Norte e Nordeste, com suspeita de febre amarela (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A doença, desde então, vem sendo descrita em vários municípios brasileiros, apresentando mudanças importantes no padrão de transmissão, inicialmente predominando em ambientes silvestres e rurais e mais recentemente em centros urbanos. Em média, cerca de 3.500 casos são registrados anualmente e o coeficiente de incidência é de 2,0 casos/100.000 habitantes. Nos últimos anos, a letalidade vem aumentando gradativamente, passando de 3,1% em 2000 para 7,1% em 2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022)

O desenvolvimento de vacinas e testes diagnósticos sorológicos mais sensíveis, tornou-se uma preocupação dos programas de controle para leishmaniose visceral canina. Entretanto, a eficácia da proteção pelas vacinas e dos testes diagnósticos dependem da disponibilidade de

antígenos com alta capacidade de produção de anticorpos anti-*Leishmania*. Por outro lado, testes sorológicos também já se encontram disponíveis, como o imunoenensaio cromatográfico rápido, baseado em um recombinante quimérico (rK28), com alta capacidade de detectar animais infectados em áreas endêmicas (BEZZERA, 2019).

A vacinação, embora aceita pela maioria dos veterinários, ainda é uma prática pouco utilizada devido à baixa disponibilidade do produto nas clínicas, somente 47,69% tem no consultório. Dentre os veterinários, 95,4% indicam o uso de coleiras de deltametrina 4% como prevenção (SANTOS EW, 2021).

## **2 REVISÃO**

### **LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA**

O agente etiológico da leishmaniose é um protozoário *trypansomatídeo* intracelular do gênero *leishmania*, espécie *leishmania ssp*, reino protista, subreino protozoa, filo sarcomastigophora, subfilo *mastigophora*, classe *zoomastigophora*, ordem *kinetoplastida*, subordem *trypanosomatina*, família *trypanosomatidae* (LEVINE *et al*, 2002).

Reuniram as espécies de *Leishmania* em 3 complexos: complexo *Leishmania braziliensis*, *Leishmania mexicana* e *Leishmania donovani*. A classificação atual das espécies deste gênero baseia-se em características clínicas e epidemiológicas, apoiada por aspectos biológicos, bioquímicos e moleculares (WHO, 1990). Os parasitas responsáveis pela leishmaniose visceral estão agrupados no complexo donovani (MARCONDES; DAY, 2019). As leishmanias possuem ciclo biológico heteroxênico, necessitando assim de dois hospedeiros, um vertebrado, como cães e humanos e um invertebrado, como o inseto vetor (SILVA, 2007). De modo geral, essas enfermidades se dividem em leishmaniose tegumentar americana, que ataca a pele e as mucosas, e leishmaniose visceral (ou calazar), que ataca órgãos internos (FIOCRUZ, 2013)

Os roedores e marsupiais também são reservatórios, sendo encontrados naturalmente infectados. O cão infectado era considerado o principal elo na cadeia de transmissão da leishmaniose visceral, pois, no ambiente doméstico, era a única fonte de infecção para os vetores. Porém, esse papel já tem sido contestado através de pesquisas, que demonstram que o ser humano também é reservatório do parasito (MELO, 2004; SILVA, 2007).



As leishmanias são organismos pleomórficos, isto é, no trato digestivo dos invertebrados encontram-se na forma flagelada de promastigota, e nos vertebrados na forma imóvel, denominada amastigota, quando são parasitas intracelulares obrigatórios, e multiplicam-se por divisão binária nos fagócitos mononucleares dos hospedeiros vertebrados (SILVA, 2007; MICHALICK: GENARO, 2005).

## **EPIDEMIOLOGIA**

A leishmaniose visceral é uma doença endêmica em cinco continentes, com casos humanos relatados em cerca de 54 países localizados em regiões tropicais e subtropicais. Mais de 90% dos casos mundiais ocorrem em Bangladesh, Índia, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil. A incidência anual estimada da doença é de cerca de 200.000 a 400.000 novos casos. Infelizmente, esses dados são subestimados, uma vez que a afecção não é de notificação compulsória em todos os países em que ocorre, e muitos países não realizam vigilância ou outras investigações e não possuem um sistema de armazenamento de dados (ALVAR *et al.*, 2012; WHO, 2012). Além disso, o número de seres humanos assintomáticos ou expostos à leishmaniose visceral é muitas vezes superior ao número de casos detectados (MORENO; ALVAR, 2002). As primeiras referências à possível existência de leishmaniose visceral na América do Sul são de Carlos Chagas que, percorrendo o vale do Rio Amazonas e seus principais afluentes, entre 1911 e 1912, suspeitou da ocorrência da doença nesta região por encontrar pacientes com esplenomegalia sem causa justificada.

Mesmo com grande parte dos casos de leishmaniose visceral americana subnotificados, o Brasil é, atualmente, responsável por cerca de 90% dos casos da América Latina. Somente no ano de 2012 foram notificados 3.038 casos da doença em humanos, com uma incidência da ordem de 1,57 casos/100.000 habitantes e uma taxa de letalidade de 7,1%. Crianças com até nove anos de idade são as mais acometidas, compreendendo 41,9% dos casos humanos no país. Um fator preocupante é a ocorrência de coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que já atinge 8,5% dos pacientes no Brasil. Além dos elevados índices de letalidade e mortalidade, a leishmaniose visceral americana vem apresentando grande expansão geográfica no território

brasileiro. De acordo com o Ministério da Saúde, dos 27 estados brasileiros 21 já notificaram casos autóctones da enfermidade em humanos, principalmente nas regiões norte, sudeste e nordeste, com mais de 1.300 municípios apresentando casos da doença (BRASIL, 2012)

A ocorrência da doença em uma determinada área depende basicamente da presença do vetor suscetível e de um hospedeiro ou reservatório igualmente suscetível. Costumava ser uma doença de ciclo silvestre de ambientes quentes e úmidos das florestas tropicais e subtropicais, ou seja, ocorria mais em áreas de mata e zonas rurais devido aos hospedeiros aos quais o parasita era adaptado, como os canídeos silvestres e os marsupiais. Entretanto, nos últimos tempos, a prevalência em áreas urbanas tem sido cada vez maior devido a mudanças ambientais e a consequente adaptação ao cão como principal reservatório urbano (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A ocorrência da leishmaniose visceral canina precede ou está correlacionada com a infecção em seres humanos (OLIVEIRA *et al.*, 2011). No Brasil, a prevalência da enfermidade canina varia de 4% a 75%, dependendo da região avaliada e do método de diagnóstico utilizado (CORTADA *et al.*, 2011).

Cabe lembrar, que muitos estudos epidemiológicos são realizados com base em avaliação sorológica, no entanto, muitos cães infectados não fazem soroconversão, de modo que a prevalência da enfermidade é sempre maior do que a soroprevalência (BANETH *et al.*, 2008). A importância do cão na epidemiologia da doença não reside somente no fato do mesmo apresentar altas prevalências de infecção quando comparadas à espécie humana, mas também pelo elevado número de animais assintomáticos, que pode chegar a 80% da população infectada (DANTAS TORRES *et al.*, 2011). Esses servem de fonte de infecção para o vetor e, muitas vezes, deixam de ser identificados numa população devido à ausência de sintomas, ou ainda, em função de resultados falso-negativos nos exames sorológicos (BANETH *et al.*, 2008).

A principal forma de transmissão do parasita para hospedeiros mamíferos é através da picada de fêmeas de flebotomíneos. A expansão da doença está ligada, principalmente, a mudanças ambientais e migrações. Grandes áreas são ocupadas de forma desordenada e sem que haja condições sanitárias para manter a saúde ambiental, animal e humana (BRASIL, 2014; LOPES *et al.*, 2010).

Características individuais ou biológicas, tais como a idade e o sexo, podem ser um fator de risco para a infecção por *Leishmania sp.* em cães. A maior predisposição em machos tem sido observada (DANTAS TORRES *et al.*, 2008). A leishmaniose visceral pode acometer animais de

qualquer idade, entretanto, a enfermidade em cães caracteriza-se por ocorrer de forma bimodal. O primeiro pico ocorre em animais com menos de três anos de idade e o segundo mo que estão na faixa entre oito a dez anos (PALTRINIERI *et al.*, 2010). Dantas Torres, Brito e Brandão Filho (2006), observaram que no Estado de Pernambuco, os cães jovens, com idade inferior a um ano, apresentaram alto risco de infecção por *L. infantum chagasi*. O estado imunológico ainda imaturo do animal, associado às condições ambientais, pode ser um fator determinante. Além disso, em áreas endêmicas ocorre a reposição de cães submetidos à eutanásia, ou que vieram a óbito, por animais jovens, o que torna a população canina mais susceptível a diversas enfermidades infecciosas, entre elas a leishmaniose visceral. (ANDRADE *et al.*, 2007).

O aumento da ocorrência de surtos urbanos de leishmaniose visceral e a expansão geográfica da doença podem ser explicados por vários fatores, e nesse contexto o ambiente desempenha um importante papel na dinâmica de transmissão da doença. O desmatamento é um fator preponderante, uma vez que reduz a disponibilidade de fonte alimentar para os flebotomíneos, expondo o cão e o homem, que passam a ser as fontes mais acessíveis. Além disso, o intenso processo migratório provoca o deslocamento de pessoas que levam seus animais domésticos, muitas vezes infectados, o que também contribui para a expansão e urbanização da doença (BRASIL, 2006).

## PATOGENIA

A infecção por *Leishmania sp.* nos cães é clinicamente semelhante à infecção humana. Geralmente, os cães acometidos apresentam, além das lesões viscerais, lesões cutâneas (SILVA, 2007). Quando o parasita é inoculado no cão, através do repasto sanguíneo da fêmea do vetor, os macrófagos realizam fagocitose. Após, ocorre diferenciação da forma promastigota em amastigota, pois aquela é sensível à acidez e ação de enzimas líticas do vacúolo fagocítico. Em seguida, o parasita se multiplica, por divisão binária, até que haja rompimento celular (ECKERT, 2013)

A leishmaniose visceral é uma doença crônica, sistêmica e fatal. Quando o sistema imune elabora uma resposta imune celular efetiva, os parasitas não se multiplicam. Caso contrário, o parasita se dissemina da pele para os órgãos, via fagócitos mononucleares. Portanto, de acordo com a capacidade do indivíduo em desenvolver uma resposta imune adequada, a doença poderá se apresentar nas formas assintomática, oligossintomática e sintomática (MELO, 2004).

O eritrograma de cães soropositivos para leishmaniose visceral canina, apresenta anemia leve a moderada. Essa alteração pode ocorrer por eritropoiese diminuída, perda de sangue, lise de hemácias e diminuição eritrocitária por sequestro esplênico. Como o parasito pode estar presente na medula óssea e em suas células, pode ocorrer aplasia medular, levando a anemia não regenerativa. Outra alteração frequente é a hiperproteinemia, por ativação dos linfócitos B e elevada produção de anticorpos (MEDEIROS *et al.*, 2008). O quadro clínico é variável e depende da resposta imune do cão e da cepa do parasita inoculado pela picada do inseto vetor (MICHALICK E GENARO, 2005).

Nos hospedeiros definitivos, está presente a forma amastigota dentro dos leucócitos e das células do sistema fagocítico mononuclear (SFM). Dentro destas células, o parasito se divide por cissiparidade simples destruindo-as. Já o hospedeiro intermediário, que são as fêmeas dos flebotomíneos, se infectam através da ingestão das formas amastigotas presentes no sangue do vertebrado (GREENE E VANDEVELDE, 2021). A saliva do *Lutzomyia* é inoculada com as formas promastigotas do parasito, que caem na circulação e migram para os órgãos do sistema retículo endotelial, como fígado, baço, medula óssea e linfonodos, sendo fagocitados pelos macrófagos. No intestino do mosquito, as amastigotas se transformam em promastigotas, e por cissiparidade simples se multiplicam rapidamente. Em seguida, os protozoários são inoculados nos vertebrados mediante a picada do flebotomíneo (FORTES, 2004).

Um ponto chave para a infecção por *Leishmania spp.* está na capacidade de evasão do parasita ao sistema imune do hospedeiro, levando a uma maior susceptibilidade no estabelecimento dos sintomas característicos da doença (SRIVASTAVA *et al.*, 2016; DE MORAIS *et al.*, 2015). O curso da infecção por *L. infantum* em cães depende da resposta imune do hospedeiro, persistência e multiplicação do parasita (COSTA-PEREIRA *et al.*, 2015). Os macrófagos e as células dendríticas, células da imunidade inata, possuem um papel crucial mediando resistência ou susceptibilidade à infecção por *Leishmania spp.* (SRIVASTAVA *et al.*, 2016).

Estudos recentes vêm demonstrando o envolvimento dos neutrófilos no início da infecção. Estas células ao serem recrutadas para o local da picada do flebotomíneo, são infectadas por *Leishmania spp.* e levadas à apoptose (ALMEIDA *et al.*, 2013; DE MORAIS *et al.*, 2015). Macrófagos são recrutados e fagocitam os corpos apoptóticos desencadeando a sinalização de vias anti-inflamatórias (DE MORAIS, *et al.*, 2015). Esse processo permite a entrada dos parasitos de forma silenciosa e o sucesso da infecção (CARLSEN *et al.*, 2015). Apesar da necessidade de

melhor entendimento sobre a função dos neutrófilos na leishmaniose visceral, já foi descrito por Almeida *et al.* (2013) que o fenótipo dessas células varia de acordo com a gravidade da doença em cães. Os animais com quadro clínico grave, são mais propensos à apoptose por possuírem um fraco processo oxidativo, favorecendo a multiplicação parasitária (ALMEIDA *et al.*, 2013).

De um modo geral, o quadro clínico e a resposta imune são semelhantes quando comparamos cães e humanos. Por outro lado, os mecanismos de resistência ou susceptibilidades, em ambos os casos, ainda não foram completamente elucidados (SRIVASTAVA *et al.*, 2016). A imunidade protetora gerada pela resistência à infecção é predominantemente mediada por imunidade celular, e tem sido associada com a ativação do perfil de resposta do tipo Th1, através da secreção de citocinas como IFN- $\gamma$  e IL-2. Estas citocinas, atuam na ativação de macrófagos, o quais produzem óxido nítrico (ON), promovendo a atividade leishmanicida para o controle da disseminação parasitária (DUARTE *et al.*, 2016). A produção de IL-12 por células dendríticas auxilia na diferenciação as células T virgens para células do tipo Th1, e estimulam o aumento de secreção de IFN- $\gamma$  por estas células (DUARTE *et al.*, 2016; SRIVASTAVA *et al.*, 2016).

Cães assintomáticos possuem elevados níveis de IFN- $\gamma$ , sendo esta citocina considerada protetora evitando o aparecimento de sintomas (REIS *et al.*, 2010). Além da proliferação de células TCD4+, o envolvimento de células TCD8+ no processo de proteção e controle da infecção, também foi observado em cães assintomáticos infectados experimentalmente por *L. infantum*, sendo este envolvimento ligado ao aumento e manutenção da resposta do tipo Th1 (SCHAUT *et al.*, 2016). Em contrapartida, o perfil de resposta celular, que leva a secreção de citocinas como IL-4 e TGF- $\beta$ , promove uma resposta predominantemente humoral, induzindo o aparecimento dos sintomas da doença, sendo associada a alterações imunológicas envolvendo células T. Como consequência da produção dessas citocinas, tem-se a inibição da produção de ON por macrófagos e diferenciação dos linfócitos T para um perfil Th1, assim como diminuição na produção de IFN- $\gamma$  e TNF (DUARTE *et al.*, 2016). Além destas citocinas anti-inflamatórias, a IL-10, encontrada em grande concentração no baço, levam a formação de um granuloma celular que auxilia na manutenção e sobrevivência do parasito no hospedeiro (SRIVASTAVA *et al.*, 2016). Alguns autores identificaram a presença de células T regulatórias (Tregs) durante a infecção por *L. infantum* em cães (CORTESE *et al.*, 2014). Os linfócitos Tregs atuam na produção de citocinas imunoregulatórias como IL-10 e TGF- $\beta$ , destacando o seu papel durante o perfil de susceptibilidade a infecção (Th2), favorecendo assim a multiplicação parasitária (KHADEM; UZONNA, 2014).

No entanto, o papel dos linfócitos Tregs na leishmaniose visceral canina ainda requer mais estudos para avaliar o seu real envolvimento durante o processo de infecção (HOUSEIN *et al.*, 2017). A diferença na proporção da produção de citocinas dos perfis Th1 e Th2, diferencia os cães sintomáticos dos assintomáticos. Dentre os fatores que influenciam essa produção de citocinas está a variação genética do hospedeiro e do parasita, ou ainda fatores do acaso como localização, tamanho do inóculo e número de picadas (SRIVASTAVA *et al.*, 2016). Segundo HOSEIN *et al.* (2017), esse mix de respostas Th1/Th2 é observado em diferentes órgãos de cães com leishmaniose visceral canina, tendo correlação com a presença ou ausência dos sintomas e os dados de carga parasitária.

Durante todo seu tempo de vida, os seres vivos entram em contato com diferentes parasitos, de modo sequencial ou simultâneo e raramente a interação parasito-hospedeiro envolve somente um e outro. Podem existir situações em que ocorram concomitantemente infecções por diferentes amostras de uma mesma espécie, diferentes espécies de um mesmo gênero, ou ainda, parasitos de grupos taxonômicos distintos (COX 2001; MCKAY 2006). Embora pouco considerado, este é um aspecto básico do fenômeno parasitismo uma vez que dependendo da dinâmica da associação, um ou outro parasito pode ser favorecido ou desfavorecido ou ainda, ambos podem não ser afetados nesta relação. Do mesmo modo, os parasitos co-ocorrendo podem causar prejuízo ou benefício ao hospedeiro (GRAHAM 2007).

A infecção dos cães pela leishmaniose visceral canina (LVC), *Ehrlichia canis* e *Babesia canis* coexistem, devido à atividade de seus vetores e períodos de transmissão serem semelhantes, como também a abundância de artrópodes vetores e cães nas áreas endêmicas. Considerando que a *E. canis* e a *B. canis vogeli* são transmitidas principalmente por carrapatos da espécie, *Rhipicephalus sanguineus*, e *L. chagasi* por flebotomíneos, ambos disseminam agentes infecciosos a partir da pele para o fígado, baço e medula óssea, e ativam mecanismos imunes que induzem várias respostas imunopatológicas (MEKUZAS *et al.*, 2009).

## SINAIS CLÍNICOS

As manifestações clínicas dependem da resposta imunológica expressa pelo organismo do animal infectado. Podem ocorrer de três formas: cães assintomáticos ausência de sinais clínicos sugestivos da doença. cães oligossintomáticos: adenopatia linfoide, discreta perda de peso e pelos

opacos. cães sintomáticos: todos ou alguns sinais clínicos sugestivos da doença. Normalmente, as lesões cutâneas envolvem descamação, principalmente no espelho nasal e orelhas; úlceras rasas nas orelhas, cauda, articulações e no focinho; e pelos opacos (BRASIL, 2006). Numa fase mais adiantada da doença, ocorre onicogribose, esplenomegalia, linfadenopatia, alopecia, dermatites, úlceras de pele, ceratoconjuntivite, coriza, apatia, diarreia, hemorragia intestinal, edema de patas, vômito e hiperqueratose. Na fase final, ocorre paresia de membros posteriores, caquexia, inanição e morte (BRASIL, 2006). Conforme Mattos Jr. *et al.* (2004), 88,8% dos cães soropositivos para *Leishmania sp.* apresentam mais de um sinal clínico e, o mais frequente, é a linfadenopatia, presente em 66,6% desses animais.

É uma doença crônica, fatal e sistêmica, sendo os principais sinais clínicos no cão perda de peso, apesar do apetite normal ou aumentado, poliúria, polidipsia, perda de massa muscular, depressão, vômitos, diarreia, tosse, petéquias, equimoses, epistaxe, espirros e melena. Esplenomegalia, linfadenopatia, febre, rinite, sons pulmonares aumentados, icterícia, articulações inchadas e doloridas, uveíte e conjuntivite são sinais comumente identificados no exame físico (LAPPIN, 2015). Na pele são comuns alopecia e úlceras crostosas na orelha, focinho e região periorbital, descamação e alopecia multifocal (SILVA, 2007). O número e intensidade de sinais clínicos são determinados por um conjunto de fatores que envolvem a cepa do parasita, genética e sistema imune do hospedeiro. Dessa forma, alguns cães são capazes de controlar a infecção por muitos anos, sem o aparecimento de sinais clínicos e, por vezes, até mesmo desenvolver uma cura espontânea. Por outro lado, alguns cães infectados apresentam uma evolução rápida e severa da doença, ou um curso progressivo de lesões que pode levar até à morte do hospedeiro (RIBEIRO *et al.*, 2018)

A forma visceral se manifesta a partir do sistema imune do animal, que podem variar de assintomáticos para um estado crítico de letargia e caquexia (MEGID, RIBEIRO E PAES, 2018). A forma visceral é relatada por Nelson e Couto (2015) normalmente com queixas comuns de perda de peso, poliúria, polidipsia, perda de massa muscular, vômitos, diarreia e depressão. Podendo aparecer no exame físico linfadenomegalia generalizada, alopecia, febre, icterícia, esplenomegalia, uveíte e conjuntivite.

O estadiamento clínico é de grande importância tendo em vista o tratamento, acompanhamento e estabelecimento de prognóstico (BRASILEISH, 2018). Animais que apresentam estádios mais avançados da doença, possuem prognóstico ruim e podem vir a óbito

(ROURA *et al.*, 2013). A insuficiência renal é uma das causas mais comuns de morte em cães com LVC (PINEDA *et al.*, 2017). Os principais exames laboratoriais solicitados são o hemograma, perfil bioquímico, proteinograma e urinálise (ETTINGER *et al.*, 2002; GREENE E VANDEVELDE, 2015); porém, os achados clínicos são muito semelhantes aos de outras enfermidades, o que torna estes exames pouco específicos para o diagnóstico (SCHIMMING E SILVA, 2012).

O diagnóstico baseia-se no encontro do parasita em tecido de medula óssea, baço, fígado ou linfonodo. Quando não há possibilidade de diagnóstico laboratorial, o início do tratamento é baseado nos achados clínicos epidemiológicos (QUEIROZ *et al.* 2004.)

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da leishmaniose visceral canina é similar ao realizado em humanos, podendo ser parasitológico, sorológico e molecular (FERREIRA *et al.*, 2013). O teste parasitológico baseia-se na visualização do parasita, por microscopia ótica, em amostras de punções hepática, linfonodos, esplênica, demedula óssea e biópsia ou escarificação de pele. Porém, este método é bastante invasivo e causa risco aos animais (BRASIL, 2006). Por recomendação do Ministério da saúde, outras metodologias são utilizadas, como testes sorológicos, através da realização de imunofluorescência indireta (RIFI), e confirmação por ensaio imunoenzimático (Enzyme Linked ImunoSorbent Assay- ELISA) (FERREIRA *et al.*, 2013). O teste rápido imunocromatográfico DPP® (Biomanguinhos, Rio de Janeiro/Brasil), realizado para triagem dos cães, é o mais utilizado por produzir um resultado rápido, mas devido a sua alta taxa de reações cruzadas, faz-se necessário uma confirmação por ELISA (FRAGA *et al.*, 2016). Devido a limitações destes testes, o uso de técnicas moleculares como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e suas variações, vem sendo exploradas para um diagnóstico específico e sensível, mas ainda estão restritas a centros de pesquisa e laboratórios de referência em doenças negligenciadas (ALMEIDA *et al.*, 2013).

O diagnóstico parasitológico consiste na visualização de formas amastigotas do parasito através do microscópio. O material biológico a ser analisado, pode ser de esfregaços sanguíneos,



citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da medula óssea, linfonodos, baço ou fígado (TEIXEIRA *et al.*, 2010). A aspiração do linfonodo ou medula óssea, é um dos métodos de eleição para o diagnóstico da leishmaniose visceral quando a infecção está estabelecida no organismo. Dentre as vantagens estão: elevada especificidade, baixo custo, fácil e rápida execução (JERICÓ *et al.*, 2015). A desvantagem é que a sensibilidade é baixa, podendo ser influenciada por muitos fatores como: presença de infecções concomitantes, falta de experiência do profissional para a coleta da amostra, tempo transcorrido entre a coleta do material e leitura da lâmina, carga e intensidade do parasitismo (GREENE E VANDEVELDE, 2015).

O diagnóstico sorológico é realizado quando tem elevada quantidade de anticorpos, principalmente a imunoglobulina G (IgG), produzidas pelos animais infectados. Todavia, não apresentam uma satisfatória sensibilidade e especificidade. Dentre os exames sorológicos mais utilizados, estão o Teste de aglutinação direta (TAD), RIFI, ELISA (Brasil, 2006a), sendo que no Brasil as técnicas recomendadas para os cães pelo Ministério da Saúde (2015), são estas duas últimas (GREENE E VANDEVELDE, 2015).

A RIFI em diluição total é considerada o teste padrão para o diagnóstico da leishmaniose visceral, cuja sensibilidade é de aproximadamente 90% e a especificidade de 80% (ALVES E BEVILACQUA, 2004). Este teste é de fácil execução e baixo custo, porém sua especificidade é afetada por reações cruzadas devido à presença de infecções concomitantes, como *Babesia canis*, *Ehrlichia canis*, *Neospora caninum* e *Toxoplasma gondii* (JERICÓ *et al.*, 2015). Em cães com leishmaniose visceral, o teste é considerado reagente, quando são observados títulos de anticorpos iguais ou superiores a diluição de 1/40, mas o teste deve ser repetido dentro de 30 dias para a confirmação do diagnóstico (Brasil, 2006a). O teste de ELISA é o mais utilizado para o diagnóstico de leishmaniose visceral, dentre suas vantagens estão a maior sensibilidade que o RIFI, possibilita realizar muitos exames em um curto período de tempo, fácil execução e leitura (SOUZA *et al.*, 2013). A sua sensibilidade permite a detecção de baixos títulos de anticorpos, porém ela diminui em casos assintomáticos e oligo sintomáticos (GONTIJO E MELO, 2004). Outra desvantagem, é a sua menor especificidade em comparação ao RIFI, podendo resultar em maior número de reações cruzadas (JERICÓ *et al.*, 2015). O resultado do teste é considerado reagente quando o valor da densidade óptica é igual ou acima de três desvios-padrão do cut-off (Brasil, 2006a).

O diagnóstico molecular realizado pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), é considerada a mais específica e sensível para o diagnóstico da leishmaniose, pois possibilita

identificar o Ácido desoxirribonucleico (DNA) dos protozoários do gênero *Leishmania sp.*, porém apresenta como grande desvantagem o seu custo elevado (SOUZA *et al.*, 2013). Dentre os materiais biológicos que podem ser analisados, estão o sangue, líquidos corporais, aspirados do baço, medula óssea e linfonodos (GONTIJO E MELO, 2004). A sensibilidade deste exame, é afetada por diversos fatores como metodologia utilizada para extração do DNA e amostras biológicas utilizadas (NUNES *et al.*, 2007). A especificidade e sensibilidade, são maiores para amostras de materiais obtidas de linfonodos, baço, medula óssea e pele (GREENE E VANDEVELDE, 2015).

O diagnóstico diferencial é quando apresentam similaridade nos sinais clínicos apresentados pelos animais, dentre as principais estão: demomicose e piodermite bacteriana para alopecia e descamação de pele; infecção fúngica e Lúpus Eritematoso Sistêmico para ulcerações cutâneas. Quando os sinais clínicos são sistêmicos, deve suspeitar de erliquiose, babesiose e hepatozoonose (SILVA *et al.*, 2019).

## TRATAMENTO

Apesar da diminuição na carga parasitária em cães infectados, os 25 medicamentos disponíveis hoje não são capazes de promover uma cura parasitológica (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014). Em países onde é permitido o tratamento dos cães infectados, independente do fármaco utilizado, a escolha da droga e o sucesso da terapia variam de acordo com o estado clínico e imunológico do animal, sendo necessário um monitoramento de fatores bioquímicos para acompanhar as funções renal e hepática, aspectos hematológicos e acompanhamento da carga parasitária, a fim de confirmar a eficácia da medicação aplicada (CORTESE *et al.*, 2015; REGUERA *et al.*, 2016). Dentre as drogas mais utilizadas, a Miltefosina, interfere no metabolismo de ácidos graxos e esteróis da membrana plasmática de amastigotas, induzindo assim a morte desses parasitas por mecanismos de apoptose (RAKOTOMANGA *et al.*, 2007; REGUERA *et al.*, 2016; ULIANA *et al.*, 2016). Esta droga já é utilizada como de primeira escolha para tratamentos de leishmaniose visceral canina em países do sul da Europa (REGUERA *et al.*, 2016). No Brasil, uma nota técnica emitida pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários – DFIP-SDA – CPV, autorizou a comercialização do Milteforan® (Virbac, França/Brasil) para o tratamento da LVC

(BRASIL, 2016). Esta droga que tem como princípio inibir a síntese da membrana celular do parasito, interrompendo as vias de sinalização celulares (ULIANA *et al.*, 2016). O Alopurinol, administrado sozinho ou combinado com outros compostos, administrado para tratamento em humanos, está sendo utilizado também em cães com leishmaniose visceral, agindo na inibição da transcrição e tradução de proteínas da *Leishmania* (REGUERA *et al.*, 2016). A Domperidona tem sido utilizada em países Europeus, a fim de reduzir os riscos da infecção em casos de contato com *L. infantum* em estágios iniciais da leishmaniose visceral, atuando como um imunomodulador, capaz de induzir o aumento de citocinas do perfil Th1 como IFN- $\gamma$ , TNF e IL-12, necessárias para o combate ao parasito, por ativar macrófagos e células natural killers (SABARÉ *et al.*, 2014). Outras drogas como Aminosidina/paromomicina e anfotericina B, que auxiliam na redução dos sinais clínicos, também são utilizadas. No entanto, estas possuem efeitos colaterais tóxicos para o animal (REGUERA *et al.*, 2016).

As drogas imunossupressoras são utilizadas no tratamento de distúrbios secundários à LVC provocados pela deposição de imunocomplexos. Essa deposição está associada ao aparecimento de poliartrite, vasculite e trombocitopenia imunomediados. Nesses casos, pode-se optar pelo uso de corticoides, como a prednisona e a dexametasona. Essa terapia diminui a fagocitose por macrófagos de plaquetas opsonizadas, possivelmente aumenta a produção de plaquetas e eventualmente diminui a produção de anticorpos.

O paciente tratado deve ser acompanhado durante seis meses. Ao final desse período, se o estado do paciente permanecer estável, ele será considerado clinicamente curado. Será considerada recidiva quando houver recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após término do tratamento (BRASIL, 2011).

A vacina disponível e licenciada no Brasil atualmente (Leish-Tec®-CEVA), é composta pelo ativo A2 (proteína recombinante) capaz de induzir resposta com anticorpos IgG anti-A2 em cães infectados e com infecção ativa. Alguns estudos têm demonstrado que a vacina associada ou não a outros fármacos têm o mesmo índice de cura em relação ao tratamento padrão, reduzindo o número de fármacos e consequentemente reduzindo os efeitos colaterais (MAYRINK *et al.*, 2006). A vacina é administrada em um total de três doses com intervalos de vinte e um dias e induz uma resposta imunitária celular caracterizada por atividade de linfócitos Th1 no período de três semanas após a primeira dose, que consequentemente reduz a carga parasitária de *L. infantum* nos macrófagos (NASCIMENTO, 2015; MORENO *et al.*, 2012). É realizada imunoterapia com a

vacina Leish-Tec®: um frasco aos 0, 14 e 28 dias em animais infectados (TOEPP et al., 2018) ou dois frascos nos dias 0, 21 e 42, em monoterapia ou associada ao alopurinol, com reforços semestrais. (RIBEIRO *et al.*, 2017)

## PREVENÇÃO E CONTROLE

Assim como é necessário um diagnóstico eficiente, medidas de prevenção e tratamento são de extrema importância para o controle da leishmaniose visceral canina. O uso de inseticidas, tratamento com drogas, vacinas e a eliminação de cães infectados, são algumas das estratégias utilizadas em regiões endêmicas para interromper o ciclo de transmissão do parasito (FOROUGHIPARVAR; HATAM, 2014; REGUERA *et al.*, 2016).

As medidas de prevenção e controle consistem em: investimento na educação de saúde para conscientizar a população sobre a doença, redução da população de mosquitos, diagnóstico precoce, vacinação e tratamento. Entretanto, essas medidas apresentam limitações pelo alto custo e pela dificuldade de serem realizadas, o que as tornam pouco eficazes. (SOLANO *et al.*, 2011).

Na prevenção da leishmaniose visceral, os avanços incluem o uso de coleiras impregnadas ou aplicações tópicas de inseticidas em cães de áreas endêmicas e vacinação em cães saudáveis (BOURDOISEAU *et al.*, 2009). O uso de inseticidas tópicos ou de coleiras impregnadas protege os cães das picadas de fêmeas de flebotomíneos durante o repasto sanguíneo e interrompe o ciclo de transmissão da *Leishmania* (MAROLI *et al.*, 2010). Atualmente, as preparações à base de piretróides sintéticos são as mais utilizadas, devido a sua eficácia contra os flebotomíneos e baixa toxicidade para o hospedeiro canino (ALEXANDER; MIRÓ *et al.*, 2011). Os piretróides, além do efeito tóxico, provoca também irritação e desorientação nos flebotomíneos, resultando na diminuição da taxa de alimentação (REITHINGER, TEODORO, DAVIES, 2013).

A vacina Leish-Tec® (CEVA Saúde Animal, Brasil), atualmente o único imunógeno comercial disponível contra a leishmaniose visceral canina, é constituída pelo antígeno recombinante A2 (rA2) associado a uma saponina. Foi obtida a partir de genes de *Leishmania donovani* e confirmada pela presença de proteínas imunogênicas específicas de amastigotas, otimizando assim o nível de imunidade e proteção induzidas pela vacina contra a leishmaniose visceral. Essa capacidade protetiva tem incentivado seu uso em imunizações contra a leishmaniose visceral. (FERNANDES AP, *et al.*, 2008) (SOLANO GALLEGU, *et al.*, 2017). Disponível no

mercado desde 2009. Para regulamentar a pesquisa, produção e comercialização de vacinas anti-*Leishmania* no Brasil, os Ministérios da Saúde e da Agricultura publicaram a Instrução Normativa Interministerial 19 31/2007 (D.O.U. 10/07/2007). Esse documento estabeleceu as diretrizes para a pesquisa e as exigências mínimas para ensaios de fase III destinados à realização de estudos controlados, randomizados e mascarados para avaliar a eficácia de vacinas anti-*Leishmania* (SILVA *et al.*, 2019). Ainda, por promover o estímulo predominante da resposta celular, não torna a sorologia do animal positiva após a vacinação por induzir apenas a produção de anticorpos anti-A2 (não detectado nas sorologias convencionais disponíveis para o diagnóstico da enfermidade). As vacinas não proporcionaram a soroconversão dos cães (FIOCRUZ, 2017).

### 3 CONCLUSÃO

A leishmaniose é uma grave zoonose de caráter mundial que compromete a saúde e qualidade de vida de cães acometidos, além de representar um grande desafio quanto as medidas de prevenção e controle.

Por apresentar sinais inespecíficos, a confirmação de seu diagnóstico depende sempre da realização de exames laboratoriais. O tratamento tem o objetivo de diminuir a carga parasitária do animal infectado, interrompendo o ciclo de transmissão da doença. O médico veterinário deve conscientizar a população sobre as medidas preventivas da doença, alertando sobre a utilização de repelentes adequados e a vacinação preventiva dos animais.

O tratamento é motivo de muita polêmica, contudo ainda não existe protocolo que possibilite a cura clínica do animal. Sendo assim, o animal mesmo depois de tratado, permanece como reservatório da enfermidade, resultado este que é comprometedor à saúde pública. Portanto, as medidas de vigilância e controle ainda são as melhores opções no controle da leishmaniose visceral. Medidas estas que envolvem a proteção dos animais contra picada de insetos, vacinação, remoção de matéria orgânica que possa servir como criadouro do vetor, aplicação estratégica de inseticida de poder residual e remoção de animais infectados, que constituem os reservatórios da Leishmaniose Visceral.

### 3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVERSA, L. et al. Human leishmaniasis in Brazil: A general review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, p. 281-289, 2018.

BATISTA, F.M.A.; MACHADO, F.F.O.A.; SILVA, J.M.O.; MITTIMANN, J.; BARJA, P.R.; SIMIONI, A.R. **Leishmaniose: Perfil epidemiológico dos casos notificados no estado do piauí entre 2007 e 2011**. Revista Univap. v. 20, n. 35. 2014

BRASIL. (2014). **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, Brasil.

BRASILEISH, 2018. **Diretrizes para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção da leishmaniose canina**. Disponível em: [https://www.brasileish.com.br/assets/files/diretrizes\\_TODOS.pdf](https://www.brasileish.com.br/assets/files/diretrizes_TODOS.pdf). Acesso em: setembro de 2022.

COSTA, C.H.N. Are dogs important reservoirs of visceral leishmaniasis in Brazil? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 30: 155, 1997

DEANE, L.M. **Leishmaniose visceral no Brasil: estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará**. 1956. 162p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

MATIAS, E. P., SANTOS, F. F., GUIMARÃES, J. P., & CHUCRI, T. M. (2020). **Efeitos adversos da vacina LEISHTEC® em cães soronegativos para Leishmaniose Visceral**. Brazilian Journal of Development, 6(7), 53019–53028. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-810>

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2022 Jun 16]. Available from:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica-da-leishmaniose-visceral>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmanioses Informe Epidemiológico das Américas.** Washing, 2022 [cited 2021 Mai 19]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53091>

**Pan American Health Organization, World Health Organization. Plan of action to strengthen surveillance and control of leishmaniasis in the americas 2017 –2022**[Internet]. Washington: PAHO, WHO; 2017 [citado 10 outubro 2022]. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34147/PlanactionLeish20172022-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

RIBEIRO, V.M.; MICHALICK, M.S.M. **Protocolos terapêuticos e controle da leishmaniose visceral canina.** Nosso clínico, São Paulo, ano 24, p.10-20, 2001.

SANTOS, M. N. **Leishmaniose visceral canina: análise parasitológica e histopatológica de segmentos de pele de cães naturalmente infectados no município de Nossa Senhora do Socorro, Sergipe.** Dissertação de mestrado em Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, 2019.

SOUZA, Y. C. P., CARVALHO, A. F. S., CARVALHO, L. A. R., & MANSUR, V. F. R. (2013). **Testes diagnósticos para leishmaniose visceral: atualidade e perspectivas.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, 11(21), 1–16

VARELLA, P.P.V.; FORTE, W.C.N. Citocinas: revisão. **Revista Brasileira de Alergia e Immunopatologia**, 24: 146-154, 2001.

XAVIER, S.C.; CHARELLI, I.M.; LIMA, W.G.; GONÇALVES, R.; TAFURI, W.L. Canine visceral leishmaniasis: a remarkable histopathological picture of one asymptomatic animal reported from Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 58: 994-1000, 2006.