

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO
DE DOIS CASOS**

Catarina Biazus Sehn

Porto Alegre

2019/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO
DE DOIS CASOS**

Autora: Catarina Biazus Sehn

**Trabalho apresentada à Faculdade
de Veterinária como requisito parcial
para a obtenção de Graduação em
Medicina Veterinária**

Orientadora: Anelise Trindade Bonilla
Gerardi

Porto Alegre

2019/1

Catarina Biazus Sehn

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO.

Aprovado em

APROVADO POR:

Anelise Bonilla Trindade Gerardi

Gabriela Reis Ledur

Mauro Riegert Borba

AGRADECIMENTOS

Agradeço antes de tudo, à minha família, especialmente à minha mãe e aos meus irmãos, companheiros de caminhada da vida e para a vida toda, e aos meus avós que tornaram tudo isso realidade. Nada disso existiria sem vocês, e é a vocês minha eterna gratidão. Ao meu namorado por toda a paciência e amor nesses anos e por ser um exemplo a me espelhar. Às minhas amigas que entenderam a ausência, me aceitaram e amaram mesmo não estando tão perto quanto gostaríamos. Vocês não devem imaginar o quão fundamentais foram durante essa jornada, que por vezes, vocês tiveram que me lembrar que valia a pena.

Aos colegas e amigos da graduação que fizeram dessa caminhada uma atividade de cooperação, e que entendem o quão profundamente realizador e intimidante pode ser esta nossa escolha de nos tornarmos Médicos Veterinários e por isso mesmo, abraçaram o desafio, todos juntos.

Aos professores que indicaram o caminho do conhecimento e da excelência, em especial à minha orientadora.

Obrigada a todos vocês, que direta ou indiretamente me ajudaram a chegar até aqui, a um passo da realização do sonho de toda uma vida.

RESUMO

A leishmaniose visceral é causada por um protozoário do gênero *Leishmania*, o qual leva a distúrbios em diversos sistemas do corpo dos mamíferos. A doença é transmitida por um vetor artrópode, um flebotomíneo do gênero *Lutzomyia* e, seu principal reservatório urbano é o cão. A ocorrência da Leishmaniose é bastante interligada ao modo como o homem interage com o ambiente e tende a ser mais presente em ambientes degradados, com pouco desenvolvimento social e com acúmulo de matéria orgânica. É considerada uma zoonose de notificação obrigatória. O diagnóstico é feito através de testes sorológicos e moleculares. O tratamento é prolongado e os infectados não apresentam cura parasitológica, tornando-se possíveis fontes de infecção para humanos e outros animais, por isso a prevenção se faz tão importante no controle da doença. A Leishmaniose Visceral é uma doença de grande prevalência em todo o mundo e, apesar de acentuada casuística no Brasil, o Rio Grande do Sul só foi apresentar casos autóctones a partir de 2008. O presente trabalho de conclusão de curso objetiva revisar os principais aspectos da doença, como epidemiologia, patologia, sinais clínicos, diagnóstico e tratamento; assim como descrever o relato de caso de dois cães acometidos por *Leishmania* sp com apresentação de sinais gastrointestinais, como diarreia, melena, hematoquezia e colite, um quadro considerado incomum na Leishmaniose Visceral Canina.

Palavras-chave: *Leishmania*, *Lutzomyia*, saúde pública, zoonose, colite.

ABSTRACT

Visceral Leishmaniasis is caused by a protozoan of the *Leishmania* genus, which causes several disturbs in various systems of infected mammals. The disease is transmitted by a mosquito called *Lutzomia longipalpis* and its main urban reservoir is the dog. Leishmaniasis occurrence is highly associated with how humans interact with the environment and tend to be more present in areas which are degraded or have low social development. It is considered a zoonosis of mandatory report. The diagnosis is trough serological and molecular tests. The treatment has a long course and leads to no parasitological cure, making the prevention so important in the decease control. Visceral Leishmaniasis is a disease of great prevalence in the whole world, despite the high casuistry in Brazil, in the state of Rio Grande do Sul there were no reports of autochthonous cases until 2008. This term paper aims to review the main aspects of the decease like epidemiology, pathogenesis, clinical signs, diagnosis and treatment; as well as report the cases of two dogs affected by *Leishmania* sp with gastrointestinal signals such as diarrhea, hematochezia, melena and colitis, an unusual presentation of Canine Visceral Leishmaniasis.

Key words: *Leishmania*, *Lutzomyia*, public health, zoonosis, colitis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - MAPA DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE INDICANDO AS ÁREAS DE COLETA DE FLEBOTOMÍNEOS EM ARMADILHAS LUMINOSAS, CÃES DIAGNOSTICADOS COM LEISHMANIOSE VISCERAL NO PERÍODO DE 2010 A 2017 E ÁREAS COM CASOS HUMANOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL.....14

FIGURA 2 - NÚMERO DE CÃES PORTADORES DE LEISHMANIOSE E COM DIFERENTES SINAIS CLÍNICOS OBSERVADOS EM UM ESTUDO COM 150 ANIMAIS.....17

LISTA DE TABELAS

**TABELA 1 – ALTERAÇÕES CLINICOPATOLÓGICAS DE LEISHMANIOSE
CANINA EM ESTUDOS COM NO MÍNIMO CEM PACIENTES.....18**

**TABELA 2 - ESTADIAMENTO CLÍNICO DA LEISHMANIOSE CANINA BASEADO
EM STATUS SOROLÓGICO, SINAIS CLÍNICOS, ACHADOS LABORATORIAIS,
TRATAMENTO E PROGNÓSTICO.....21**

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 EPIDEMIOLOGIA.....	10
2.1 Agente.....	11
2.1.1 Posição Taxonômica.....	11
2.2 Vetor.....	12
2.3 Reservatórios.....	13
3 PATOGENIA.....	15
4 SINAIS CLÍNICOS.....	16
4.1 Achados Laboratoriais.....	17
5 DIÁGNÓSTICO.....	19
5.1 Estadiamento clínico.....	21
6 TRATAMENTO.....	22
7 PREVENÇÃO E CONTROLE.....	24
8 RELATO DE CASO.....	26
9 DISCUSSÃO.....	28
10 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma zoonose primariamente de canídeos silvestres e domésticos, causada por protozoários parasitas do gênero *Leishmania*. A doença apresenta distribuição mundial e, pode ocorrer pela infecção de diversas espécies, como *Leishmania donovani*, *Leishmania chagasi* e *Leishmania infantum*. A *L. chagasi* é o agente etiológico encontrado nas Américas e causa infecção tanto em humanos quanto em cães (MARCONDES; DAY, 2019). Dependendo da espécie do parasita, a doença pode apresentar diferentes formas clínicas, sendo as principais: mucocutânea, cutânea e visceral as quais, abrangem uma ampla variedade de sinais e graus de severidade. Os principais reservatórios da doença em áreas urbanas são os cães (GONZÁLES *et al.*, 2009).

A LV é endêmica em 88 países, com um total estimado de 350 milhões de pessoas sob risco de adquirirem a infecção. A incidência estimada, em humanos, é de dois milhões de novos casos por ano no mundo. Aproximadamente 90% dos casos ocorrem em cinco países: Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil. A doença já foi descrita em pelo menos quatorze países na América Latina (SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2009; MARCONDES; DAY, 2019). A importância da Leishmaniose Visceral, no Brasil, está não só em sua elevada incidência e ampla distribuição, como também na possibilidade de assumir formas graves e letais quando associadas ao quadro de má nutrição e infecções concomitantes (MARCONDES; DAY, 2019)

O Estado do Rio Grande do Sul era considerado área indene para Leishmaniose Visceral Canina (LVC), ou seja não havia casos registrados no estado, até 2008, quando houve a notificação de um caso autóctone no município de São Borja. O primeiro caso notificado na cidade de Porto Alegre foi em 2010 (TARTAROTTI *et al.*, 2012). Até 2017, em todo o Estado do Rio Grande do Sul, foram notificados 23 casos de leishmaniose visceral em humanos (RIO GRANDE DO SUL, 2017). O que frequentemente acontece é que a Leishmaniose visceral canina antecede a doença em humanos (SILVA, 2007).

Os cães infectados pela *Leishmania chagasi* apresentam um quadro de sinais clínicos que podem variar de aparente hígidez ao estágio terminal. De modo geral, os sinais clínicos apresentados são febre irregular de longo curso, palidez de mucosas e um emagrecimento progressivo, assim como apatia, diarreia, hemorragia intestinal, edema, vômito e sinais cutâneos (RIBEIRO *et al.*, 2018).

O diagnóstico clínico da leishmaniose visceral canina é precário e complexo, pois os sinais clínicos da doença são variáveis e inespecíficos, comuns a outras enfermidades que acometem o cão (SILVA, 2007). Atualmente são usados os testes de reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA), assim como técnicas mais modernas e acuradas como a Reação em cadeia da polimerase (PCR) qualitativa e quantitativa (qPCR) e, biópsia aspirativa por agulha fina de órgãos linfóides para a observação do parasita (SILVA *et al.*, 2016).

O presente trabalho de conclusão de curso tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica da doença e, subsequentemente, relatar dois casos de Leishmaniose visceral em cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade federal do Rio Grande do Sul com apresentação gastrointestinal atípica.

2 EPIDEMIOLOGIA

A Leishmaniose é uma doença importante não só no Brasil, como em grande parte do mundo; é uma doença de aparecimento bastante relacionado com o meio ambiente e como o homem explora este ambiente (LIMA; GRISOTTI, 2018).

A ocorrência da doença em uma determinada área depende basicamente da presença do vetor suscetível e de um hospedeiro ou reservatório igualmente suscetível. A principal forma de transmissão do parasita para hospedeiros mamíferos é através da picada de fêmeas de flebotomíneos. A Leishmaniose Visceral 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). Dessa forma, a infecção tende a ser mais prevalente em zonas onde há baixo nível socioeconômico, nas áreas de periferia onde a urbanização é descontrolada ou em ocupações urbanas com condições precárias de saneamento, embora possa estar presente também em áreas de mais elevado padrão socioeconômico. (MARCONDES; ROSSI, 2013). Pelo fato da urbanização da doença ser um fenômeno relativamente novo, pouco se conhece sobre a epidemiologia da LV nos focos urbanos. As relações entre os componentes da cadeia de transmissão no cenário urbano parecem ser bem mais complexas e variadas do que no rural. A proximidade entre as habitações, a alta densidade populacional e a grande suscetibilidade da população à infecção contribuíram para a rápida expansão da Leishmaniose visceral no meio urbano (LIMA; GRISOTTI, 2018).

Em alguns lugares, o desequilíbrio ambiental criado pelo homem através da invasão às zonas de mata forçou uma adaptação dos vetores e reservatórios silvestres da doença a um ambiente peri-urbano e urbano. Entretanto, essa adaptação não se deu de forma uniforme entre as parasitoses, por isso seus padrões epidemiológicos são bastante diversos e dependem da região geográfica e de fatores socioculturais da população envolvida. Esta diversidade dificulta o estabelecimento de padrões epidemiológicos e ecológicos comuns para as diferentes regiões (COSTA, 2005).

2.1 Agente etiológico

O agente etiológico da doença é um protozoário tripanosomatídeo intracelular do gênero *Leishmania*. 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).

As três principais espécies causadoras da doença são *Leishmania donovani*, presente no continente asiático, *Leishmania infantum*, presente na Europa e África e *Leishmania chagasi* nas Américas (ARRUDA, 2009). Porém, estudos sugerem *L. chagasi* e *L. infantum* como uma única espécie (RIBEIRO *et al.*, 2018).

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).

2.1.1 Posição Taxonômica

Reino: Protista

Sub-Reino: Protozoa

Filo: Sarcomastigophora

Sub-Filo: Mastigophora

Classe: Zoomastigophorea

Ordem: Kinetoplastida

Sub-Ordem: Trypanossomatina

Família: Trypanossomatidae

Gênero: *Leishmania*

Sub-Gênero: *Leishmania*

Espécie: *Leishmania chagasi*

2.2 Vetor

O agente da Leishmaniose entra em contato com seu hospedeiro através da picada da fêmea infectada dos insetos flebotomíneos, do gênero *Lutzomyia*, sendo o mais comum no Brasil a espécie *Lutzomyia longipalpis*, comumente conhecidos como mosquito palha. O *L. longipalpis* tem ampla distribuição no Brasil e parece estar expandindo suas fronteiras (OLIVEIRA *et al.*, 2016; MARCONDES; ROSSI, 2013). Em 2008 foi relatado pela primeira vez sua presença no Rio Grande do Sul, no Município de São Borja (SOUZA *et al.*, 2009). O *Lutzomyia Cruzi* foi também apontado como outro transmissor do *L. chagasi* no Mato Grosso do Sul (ARRUDA, 2009). A ocorrência da LV em áreas onde o vetor usual, *L. longiplapis*, está ausente, assim como a descoberta de outros flebotomíneos naturalmente infectados pela *Leishmania sp.* sugerem que existam outros vetores na América Latina (MARCONDES; DAY 2019).

Até o ano de 2017, oito municípios gaúchos registraram a presença do principal vetor da LV, *Lutzomyia longipalpis*, todos eles na fronteira oeste do estado, são eles: Barra do Quaraí, Uruguaiana, Itaqui, São Borja, Garruchos, Pirapó, Porto Xavier e Porto Lucena. Nos municípios de Uruguaiana, Itaqui e São Borja, ocorre transmissão urbana, porque os vetores têm o seu ciclo de vida na área urbana do município, tendo como reservatório os cães domésticos. Os municípios de Viamão, Porto Alegre e Santa Cruz do Sul não registraram a presença do principal vetor, mas houve casos em canídeos e em humanos (RIO GRANDE DO SUL, 2017). No último monitoramento entomológico realizado em Porto Alegre, em 2017, foram capturados 437 flebotomíneos (179 machos e 258 fêmeas) pertencentes as seguintes espécies: *Migonemyia migonei* (183/437), *Lutzomyia gaminarai* (127/437), *Pintomyia fischeri* (89/437), *Brumptomyia sp* (34/437) e *Psathyromyia lanei* (4/437). As amostras das espécies *P. fischeri* e *M. migonei* foram encontradas infectadas por *L. infantum* por meio da técnica de PCR. A *M. migonei* faz parte das espécies de flebotomíneos permissivas competentes a várias espécies de *Leishmania spp.*, dessa forma, concluiu-se que há importantes evidências de que esta espécie seja outro vetor importante na América Latina. Já o *P. fischeri*, embora não seja tão suscetível à infecção, também pode ser um possível transmissor (SOUZA *et al.*, 2017).

Quando o mosquito se alimenta de um hospedeiro infectado, ele também ingere macrófagos contaminados por amastigotas de *Leishmania* que dentro do sistema

digestivo do flebotomíneo vão se transformar em promastigotas flagelados, que vão se multiplicar e novamente migrar para o aparelho bucal do hospedeiro e aguardar uma nova alimentação do mosquito para infectar um novo hospedeiro mamífero, fechando o ciclo (RIBEIRO *et al.*, 2018).

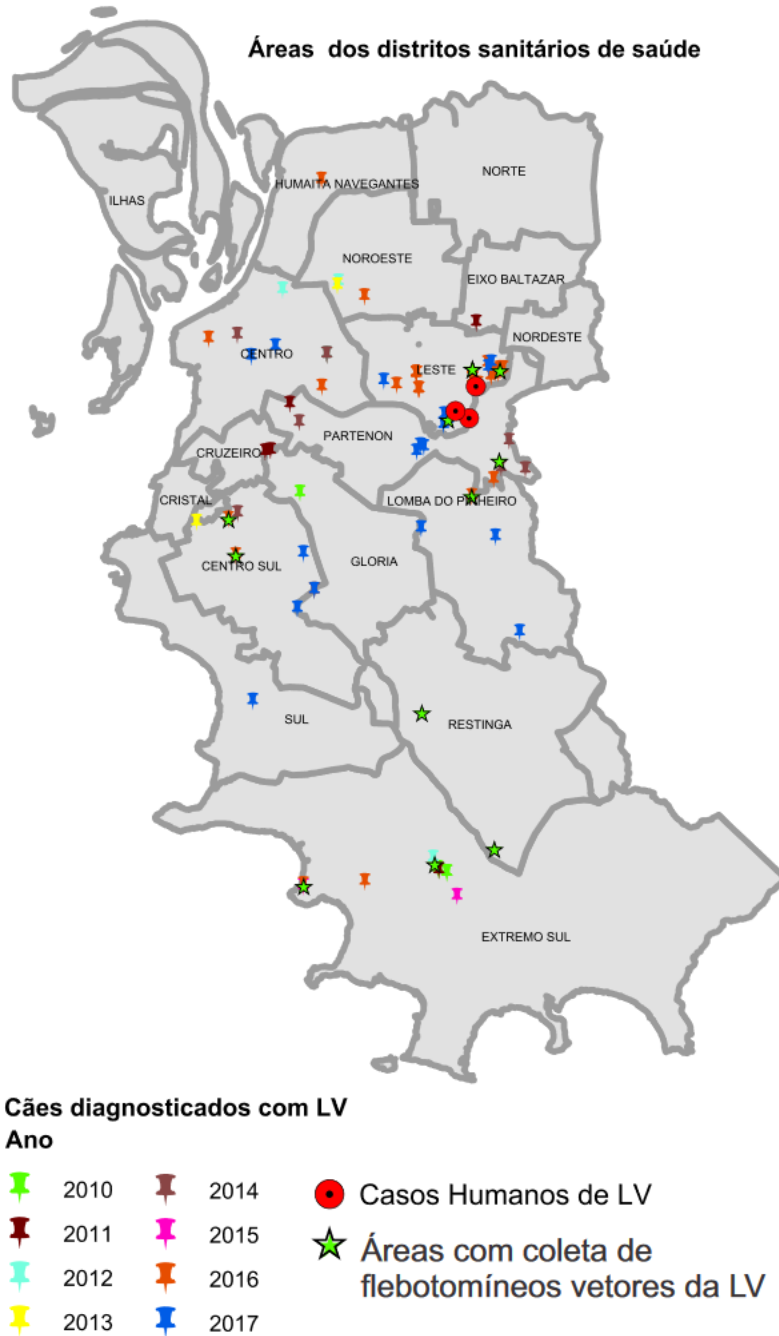
Medindo cerca de 1 a 3 mm, corpo coberto de pelos, de coloração clara (cor de palha) o *L. longipalpis* se adapta bem ao ambiente domiciliar e às variadas temperaturas, sendo comumente encontrada no interior de casas e em abrigo de animais domésticos. Possui hábitos crepusculares e noturnos (BRASIL, 2006). Durante o dia, esses insetos ficam essencialmente em repouso, em lugares sombreados e úmidos, protegidos do vento e de predadores naturais (RANGEL; VILELA, 2008). Embora o vetor seja encontrado durante todo o ano na América Latina, há evidências de que a densidade da população do mosquito aumente logo após a estação mais chuvosa (MARCONDES; DAY, 2019).

2.3 Reservatórios

A Leishmaniose possui ciclos silvestres e urbanos, em ambos os ciclos há diferentes reservatórios. No ciclo silvestre os principais reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*); já no ciclo urbano, os cães (*Canis familiaris*) são os mais afetados pela doença e se tornam a mais importante fonte de infecção para humanos (BRASIL, 2006). Apesar da ocorrência de infecções esporádicas, os felinos não são considerados um reservatório importante da doença e existem discordâncias na literatura com relação à susceptibilidade dos felídeos domésticos à infecção por *Leishmania* sp. Existem alguns estudos que pesquisaram a soroprevalência da infecção em populações de felinos residentes em áreas endêmicas, mas não está claro ainda se as baixas prevalências de infecção e de doença em gatos provenientes de áreas endêmicas, são devidas a falhas na detecção de anticorpos ou ao fato dos gatos apresentarem resistência natural à leishmaniose (COSTA *et al.*, 2010).

A figura 1 apresenta a localização dos cães diagnosticados com Leishmaniose Visceral Canina entre os anos de 2010 a 2017, assim como os pontos de coleta de flebotomíneos transmissores e as áreas com casos humanos de Leishmaniose visceral no município de Porto Alegre.

Figura 1- Mapa do município de Porto Alegre indicando as áreas de coleta de flebotomíneos em armadilhas luminosas, cães diagnosticados com Leishmaniose Visceral no período de 2010 a 2017 e áreas com casos humanos da Leishmaniose Visceral.



Fonte: SOUZA et al., 2017

3. PATOGENIA

A Leishmaniose é transmitida ao cão e ao homem pela picada da fêmea de flebotomíneo contaminada; O mosquito infecta o hospedeiro durante o repasto sanguíneo, assim como o sangue contaminado do hospedeiro infecta o vetor, fechando o ciclo. No mosquito, o parasita tem uma forma flagelada chamada de promastigota. Uma vez inoculada no mamífero, a leishmania é fagocitada ou penetra nas células do sistema fagocítico mononuclear, onde perde o flagelo e se transforma na forma amastigota. Se o sistema imune falhar em destruir as células invasoras, elas se multiplicarão, causando eventualmente a ruptura e morte da célula hospedeira. Ao se romper, a célula hospedeira libera novos parasitas que infectarão novas células, mantendo assim um ciclo de invasão e lise celular. A perpetuação do ciclo e consequente propagação da infecção leva a um parasitismo intenso dos órgãos do sistema retículo-endotelial e, conseqüentemente, ao quadro crônico da doença (BACELLAR, 2005). Muitos aspectos da patogênese da doença são atribuídos aos anticorpos produzidos, que formam imunocomplexos que se depositam em diversos tecidos, gerando lesões inflamatórias (SILVA, 2007). O organismo intracelular induz respostas imunológicas extremas; são comuns gamopatias policlonais, proliferação de macrófagos, histiócitos, plasmócitos e linfócitos em órgãos linforreticulares e formação de imunocomplexos resultando em glomerulonefrite e poliartrite (LAPPIN, 2015).

O mecanismo de imunidade responsável pela resistência ou susceptibilidade à infecção ainda não é conhecido. A ação do sistema imune é um aspecto fundamental da patogenia da doença e sua progressão, tendo um papel crucial nas manifestações de LVC (RIBEIRO *et al.*, 2018). O padrão de resposta Th na Leishmaniose Visceral Canina não está muito bem estabelecido, entretanto sabe-se que, em animais sintomáticos, há maior produção de IL-10, IL-4, TGF- β e IL-6, um importante mediador de resposta aguda. Estas informações indicam uma tendência à resposta do tipo Th 2. A ativação da resposta tipo Th2 estimula proliferação de linfócitos B e a produção das imunoglobulinas IgE e IgG1, que estão associadas a um alto desenvolvimento de anticorpos específicos e baixa resposta celular. Porém estudos indicam que a resistência do hospedeiro está associada com a ativação seletiva e diferenciação das células efectoras Th do tipo Th1, que secretam um padrão de citocinas específicas, entre elas, IL-2 e IFN γ . Os INF têm como principal papel a eliminação de

agentes intracelulares. Os cães infectados também apresentam diminuição de células TCD4+ em comparação aos animais saudáveis; a imunossupressão é uma consequência em parte pela diminuição de células TCD4+ (BARBIERI, 2006; LIMA *et al.*, 2003; SILVA *et al.*, 2013). Estudos realizados também indicam fatores genéticos, o gene *Slc11a1* (NRAMP1) parece estar envolvido com o desenvolvimento da resistência, já que cães com mutações neste gene tendem a ser mais suscetíveis à doença (SANCHEZ-ROBERT *et al.*, 2009).

O período de incubação nos cães pode ser bastante variável, de 3 meses a vários anos, com média de 3 a 7 meses (BRASIL, 2006).

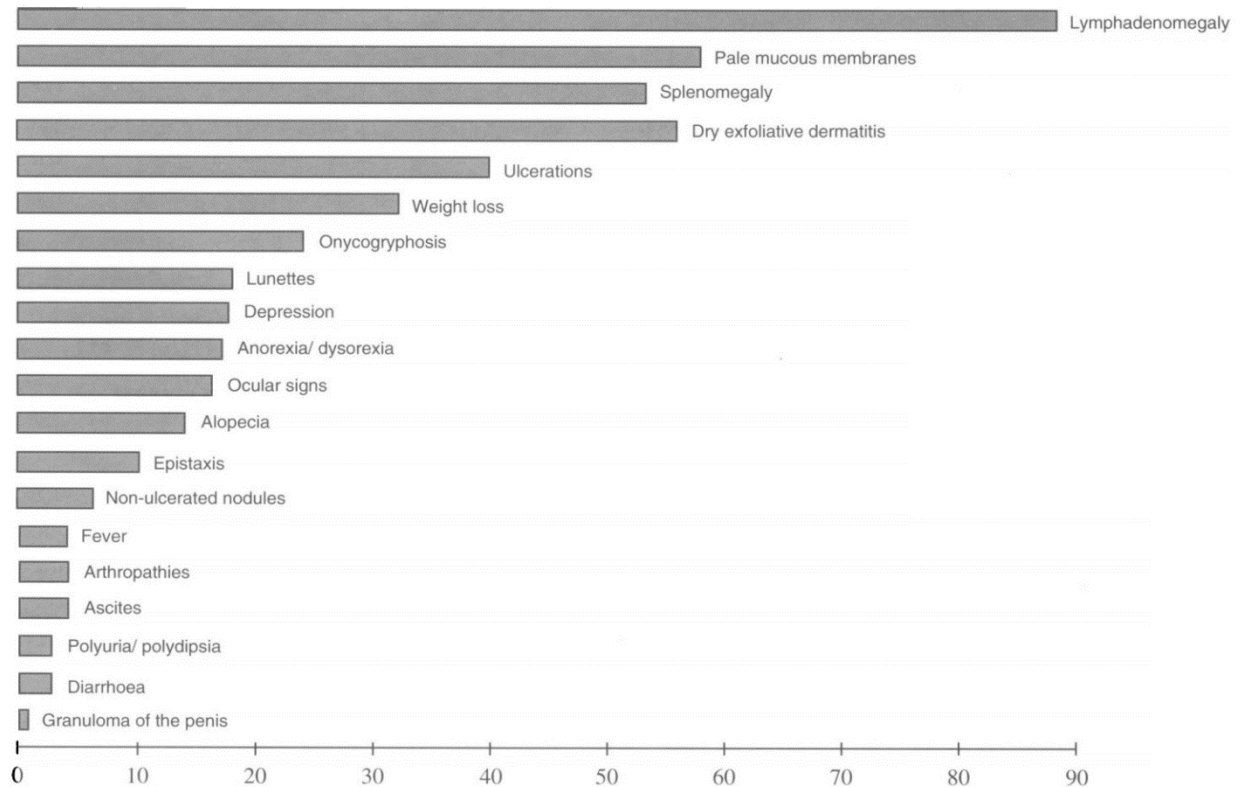
4 SINAIS CLÍNICOS

A LVC é uma doença crônica, fatal e sistêmica, sendo os principais sinais clínicos no cão representados pela 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).

Na figura 2, foram compilados os sinais clínicos apresentados por 150 cães portadores de Leishmaniose.

Figura 2 – Número de cães portadores de leishmaniose e com diferentes sinais clínicos observados em um estudo com 150 animais.



Fonte: (CIAMARELLA *et al.*, 1997)

4.1 Achados Laboratoriais

A análise laboratorial de parâmetros relacionados a hematopoiese e função renal deve ser usada na rotina clínica como uma ferramenta complementar do diagnóstico (FARIA; ANDRADE, 2012).

A anemia é um dos principais achados no hemograma. O fato de 50% a 70% dos pacientes apresentarem anemia normocítica normocrômica não regenerativa sugere, pelo menos, a participação da inflamação da doença crônica ou de problemas na eritropoiese devido a lesões na medula óssea ou rins, causados pela infecção (RIBEIRO *et al.*, 2013).

Problemas no balanço proteico também são considerados uma das mais importantes mudanças nos exames do animal doente; esse desbalanço é representado pelo aumento das proteínas séricas e globulinas e baixa albuminemia, que também determina a inversão na proporção albumina/globulina. A diminuição dos níveis de

albumina é em parte, resultado da excreção pelos rins devido ao dano glomerular causado pela doença e também pela baixa produção do fígado em casos de lesões hepáticas. O aumento da globulinemia é resultado da resposta imune construída pelo paciente (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Uma avaliação da função renal através da mensuração da concentração de ureia e creatinina no sangue é de grande importância já que a azotemia, quando presente, terá grande impacto nas decisões terapêuticas e prognóstico (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014).

Dessa forma, a Leishmaniose visceral canina é frequentemente caracterizada por anemia normocítica normocrômica, aumento na proteína total, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, aumento de creatinina e ureia e manutenção da atividade de enzimas hepáticas (RIBEIRO *et al.*, 2018). A Tabela 1, apresenta a frequência das principais alterações encontradas nos exames laboratoriais de cães portadores de leishmaniose.

Tabela 1 – Alterações clinicopatológicas de Leishmaniose canina em um estudo com 150 pacientes.

Número de cães	150 (100%)
Anemia	58-60%
Leucocitose	24%
Neutrofilia	24%
Trombocitopenia	29%
Aumento de proteína total	63%
Hipoalbuminemia	68%
Hiperglobulinemia	71%
Aumento da ureia e creatinina	16%
Aumento das enzimas hepáticas	16%

Fonte: (CIAMARELLA *et al.*, 1997)

5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da LVC é bastante complexo devido à ausência de sinais patognomônicos. A maioria dos sinais observados é comum a outras patologias caninas, como por exemplo, erlichiose e babesiose. Além disso, a imunossupressão causada pela infecção pode gerar infecções oportunistas, dificultando ainda mais o

diagnóstico clínico. Desta maneira, a associação entre os parâmetros clínicos, epidemiológicos, parasitológicos e sorológicos faz-se necessária para o diagnóstico definitivo (FARIA; ANDRADE, 2012).

Dessa forma, é fundamental o uso de técnicas laboratoriais para a confirmação da doença. Os testes laboratoriais mais utilizados no diagnóstico da LVC são o ensaio imunoenzimático (ELISA), a imunofluorescência indireta (RIFI), a Reação em cadeia da polimerase (PCR) e o aspirado de agulha fina em órgão linfóide (FARIA E ANDRADE, 2012).

A RIFI utiliza o próprio parasita como antígeno e é comumente usada em estudos epidemiológicos. Porém, sua realização requer alto nível de habilidade, experiência e também equipamento especializado e de alto custo. A sensibilidade varia de 68 a 100% e sua especificidade é de 80% para amostras de soro. Um grande problema desse método é que pode apresentar reações cruzadas com leishmaniose tegumentar americana e tripanossomíase. No Brasil, os títulos obtidos na RIFI, sendo iguais ou superiores a 1:40, são considerados positivos. Entretanto há variação nestes valores dependendo do autor (FARIA; ANDRADE, 2012).

Comparativamente ao teste de RIFI, o teste ELISA tem várias vantagens, como um procedimento mais simples e rápido, necessita apenas uma diluição de soro e sua sensibilidade vai de 60% a 100% e especificidade varia entre 85% a 100%. O ELISA é um teste rápido, de fácil execução e leitura e permite a detecção de baixos títulos de anticorpos, mas é pouco preciso na detecção de casos subclínicos ou assintomáticos (FARIA; ANDRADE, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Ambos os testes, de RIFI e ELISA, podem ter reações cruzadas com outros parasitos, devido ao tipo de antígeno utilizado que são geralmente derivados de promastigotas de cultura, parasitos intactos ou moléculas solúveis. Estes antígenos podem apresentar reações cruzadas com outras espécies prejudicando a especificidade dos testes já que esses tipos de antígenos podem compartilhar epítomos comuns a outros parasitos como o *Trypanosoma cruzi*, *Erlchia*, *Babesia* e *Neospora canis*. Por isso, no diagnóstico da Leishmaniose, é sempre importante considerar diagnósticos diferenciais, com o uso de técnicas moleculares e exames parasitológicos diretos (LUCIANO *et al.*, 2009. SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2009. ZANETTE, 2006).

Em dezembro de 2011, as autoridades de saúde pública brasileira substituíram os testes de ELISA e RIFI como método de triagem pelo teste rápido de imunocromatografia em plataforma de duplo percurso. Este teste rápido tem a

sensibilidade variando entre 82,3% a 91% e a especificidade entre 70,2% a 96%, e funciona hoje como triagem. Os casos positivos devem ser confirmados através de ELISA, PCR ou biópsia de tecido linfoide (MARCONDES; DAY 2019).

Testes sorológicos embora amplamente utilizados, tem muitas limitações, podendo apresentar resultados falso-negativos ou falso-positivos, podendo manter cães infectados e assintomáticos como reservatórios em áreas endêmicas, no caso de falso-negativo ou indicar uma eutanásia desnecessária em caso de falso-positivo. Por isso, é cada vez mais importante a utilização de técnicas moleculares como a PCR, que é comprovadamente mais sensível para diagnóstico da leishmaniose visceral canina sendo capaz de detectar um número muito baixo de parasitas em amostras de linfonodos e medula óssea. Recentemente a PCR avançou muito com o uso da PCR quantitativa em tempo real (qPCR) que promove uma rápida e certa quantificação de antígenos e auxilia na confirmação do diagnóstico de animais com resultados inconclusivos em outros métodos diagnósticos como animais ainda não soroconvertidos. Além disso é possível usar a qPCR para determinar a queda na carga parasitária no animal infectado, demonstrando o sucesso do tratamento (SILVA *et al.*, 2016).

O diagnóstico parasitológico é o único método definitivo, por ser baseado na observação de amastigotas de *Leishmania*, preferencialmente em órgãos linfoides, com amostras obtidas através de punção de agulha fina em linfonodos, baço, fígado ou medula óssea. A biópsia aspirativa pode ser avaliada por esfregaço corado com os métodos Giemsa ou Panótico (RIBEIRO *et al.*, 2018). Este é um teste minimamente invasivo, relativamente fácil de realizar e permite o diagnóstico definitivo da infecção quando há a visualização dos parasitas, embora não indique a ausência da infecção se os mesmos não forem visualizados. (NOLI; SARIDOMICHELAKI, 2014).

Quando o animal for diagnosticado com leishmaniose, o caso deve ser notificado aos órgãos públicos competentes, visto que esta é uma doença de notificação compulsória (CRMV/PR, 2015).

5.1 Estadiamento clínico

O estadiamento clínico da doença é o passo final no processo do diagnóstico, ele deve prover informações clínicas úteis para as decisões terapêuticas e para a definição do prognóstico (NOLI; SARIDOMICHELAKI, 2014). Os estágios são baseados no *status* sorológico, sinais clínicos, achados laboratoriais, tipo de terapia e prognóstico conforme observado na Tabela 2 (SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2009).

Tabela 2 – Estadiamento clínico da Leishmaniose canina baseado no *status* sorológico, sinais clínicos, achados laboratoriais, tratamento e prognóstico.

Estágios	Status sorológico (níveis de anticorpos)	Sinais clínicos	Achados laboratoriais	Tratamento	Prognóstico
Estágio I Brando	Negativo à baixo	Sinais leves, como linfadenopatia ou dermatite	Sem anormalidades, perfil renal normal. Creatinina <1.4mg/dL Sem proteinúria, RPC < 0.5	Somente Alopurinol, Alopurinol associado a miltefosina ou antimoniato de meglumina	Bom
Estágio II Moderado	Baixo à moderado	Lesões cutâneas difusas, dermatite esfoliativa, ulcerações, anorexia, perda de peso, febre, epistaxe.	Anemia branda, hiperglobulinemia, hypoalbuminemia. Creatinina < 1.4 mg/dL, RPC = 0.5-1	Alopurinol associado a miltefosina ou antimoniato de meglumina	Bom a reservado
Estágio III Grave	Médio à alto	Além dos sinais de estágio I e II, podem apresentar vasculites, artrite, uveíte e glomerulonefrite.	Além das do estágio II, apresentam doença renal crônica. Creatinina = 1.4-2 RPC >1	Alopurinol associado a miltefosina ou antimoniato de meglumina	Reservado a ruim
Estágio IV Muito Grave	Médio à alto	Além dos sinais anteriores, podem apresentar tromboembolismo pulmonar, síndrome nefrótica e doença renal terminal	Além das do estágio III, cretinina > 2 Síndrome nefrótica com marcada proteinúria, RPC >5	Somente alopurinol	Ruim

Fonte: SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2009

6 TRATAMENTO

A Leishmaniose canina é bastante resistente ao tratamento, diferentemente da leishmaniose humana; dificilmente os animais são considerados curados e as recidivas são frequentes. Mesmo assim, existem alguns fármacos que podem ser usadas no tratamento da doença, como o antimoniato de n-metilglucamina, anfotericina B, pentamidina, aminosidina, miltefosina. Entretanto, o antimoniato de n-metilglucamina e a anfotericina B não são liberadas para o tratamento de cães com LV, no Brasil (SALZO, 2008).

Antigamente, de acordo com a Portaria Interministerial nº 1.426, de 11 de julho de 2008 e a resolução nº 1000, de 11 de maio de 2012 do Conselho Federal de Medicina Veterinária – CFMV, todo cão com sorologia positiva deveria ser submetido à eutanásia (CRMV/PR, 2015). Entretanto, em 2016, o Ministério da Pecuária e Abastecimento (MAPA) permitiu o registro de um novo fármaco para tratamento da Leishmaniose em cães, em conformidade com a Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 MAPA/MS, o Ministério da Saúde deferiu o registro do fármaco Miltefosina, utilizado para o tratamento de cães com leishmaniose visceral canina. Em consonância com a Portaria Interministerial nº 1.426 de 11 de julho de 2008, que regulamenta o tratamento de cães, e proíbe o tratamento da leishmaniose visceral com produtos de uso humano ou não registrados no MAPA, o tratamento de cães com LVC com o referido medicamento passou a ser uma possibilidade legal. Dessa forma, surgiu uma alternativa aos tutores de cães portadores da doença que se recusavam a permitir a eutanásia do animal (BRASIL, 2016).

O mecanismo de ação da miltefosina ainda não está bem estabelecido. Estudos de espectroscopia eletrônica de ressonância paramagnética indicam que a interação do fármaco com as proteínas de membrana tem semelhanças com a dos íons surfactantes, e causam mudanças na membrana dos parasitas. Os íons surfactantes, por sua vez, funcionam saturando a membrana celular que se rompe e quebra em micelas devido a solubilização dos complexos de lipídeo, proteína e surfactante. Foi observado que a miltefosina age não só inibindo o crescimento da população de parasitos no hospedeiro, como também como leishmanicida, dependendo da concentração. Entretanto, a miltefosina tem alto potencial hemolítico, e sua toxicidade gastrointestinal limita sua dose máxima diária administrada por via oral (ALONSO *et*

al., 2019). Sua administração é por via oral, devendo ser feita durante 28 dias ininterruptos (SALZO, 2008).

O Alopurinol é o único medicamento recomendado pela Organização Mundial de Saúde para o tratamento da Leishmaniose Canina (RIBEIRO *et al.*, 2018) sendo muito utilizado no tratamento à longo prazo; seu uso é muitas vezes combinado com o uso de antimoniato de meglumina ou da miltefosina (SOLANO-GALLEGO; KOUTINAS, 2009). O metabolismo de purinas das Leishmanias e dos mamíferos é diferente. Nos protozoários, certos análogos de purina são aaminados em análogos de nucleotídeos de adenosina e incorporados no RNA. Quando isso ocorre, a síntese de proteína é suspensa. Para explorar essa diferença no metabolismo, análogos de purina podem ser utilizados no tratamento da leishmaniose. Dessa forma, a ação anti-leishmania do Alopurinol é atribuída à formação do ribonucleotídeo trifosfato de 4-amino-pirazolopirimidina, um análogo de ATP altamente tóxico que é incorporado no RNA do parasita inibindo assim sua síntese proteica gerando um efeito parasitostático. Em associação, também é indicado o uso de domperidona, que age como um imunoestimulante auxiliando o sistema imune do paciente a montar sua defesa; (KOUTINAS *et al.*, 2001).

Na Europa, o antimoniato de meglumina é a substância mais utilizada pelos Médicos Veterinários para o tratamento da doença em associação com o Alopurinol. A substância age em vários pontos do metabolismo do parasito causando uma fragmentação do DNA que conseqüentemente leva a apoptose da forma amastigota intracelular (REGUERA *et al.*, 2016).

Existem outras substâncias passíveis de serem usadas quando os fármacos de primeira escolha como a miltefosina e o antimoniato não estão disponíveis ou não podem ser utilizadas no tratamento de um determinado paciente, como a aminosidina ou paromomicina, um antibiótico que age inibindo a síntese de proteínas nos ribossomos do parasita e a anfotericina B, um antifúngico que age aumentando a permeabilidade da membrana da Leishmania, causando a ruptura da célula (REGUERA *et al.*, 2016).

Existem ainda relatos de uso de pentamidina, marbofloxacina e metronidazol associado com espiamicina que parecem ter efeito no controle da evolução da doença, mas ainda precisam de mais estudos para elucidar sua real efetividade (REGUERA *et al.*, 2016)

Para avaliar o efeito do tratamento e verificar se há sucesso na terapia, é importante realizar exames de acompanhamento nos animais. O sucesso do tratamento pode ser avaliado com a repetição de exames de sangue, perfil bioquímico e urinálise com determinação da relação de proteína/creatinina a partir de trinta dias depois do início do tratamento e depois a cada seis ou doze meses. O teste sorológico (ELISA) avalia se houve diminuição nos níveis de anticorpos, que indicam que a infecção pode estar controlada e deve ser realizado somente após seis meses do início do tratamento. Testes moleculares como o qPCR avaliam a quantidade de antígeno circulante no animal e determinam a diminuição da população do parasita, podem ser realizados após os trinta primeiros dias do tratamento e então a cada seis ou doze meses, para acompanhamento (SOLANO-GALLEGU *et al.*, 2009. SOLANO-GALLEGU *et al.*, 2011).

7 PREVENÇÃO E CONTROLE

As grandes mudanças no sistema brasileiro de saúde ocorridas nas últimas décadas, relacionadas com a descentralização e unificação das ações na área da saúde pública, trouxeram novas expectativas em relação ao controle da LV. As doenças transmitidas por vetores são especialmente difíceis de se controlar, especialmente quando envolvem reservatórios domésticos e silvestres e os aspectos ambientais, incluindo aspectos físicos de utilização do espaço habitado (MARCONDES; ROSSI, 2013)

É preciso criar uma estratégia que envolva fatores de prevenção ligados ao ambiente e aos animais acometidos. Como, por exemplo, a colocação de telas finas em portas e janelas de canis, e o uso de repelentes e vacinas (WYLIE *et al.*, 2014).

Produtos repelentes que contenham piretroides sintéticos como deltametrina e permetrina, isolados ou combinados com outros inseticidas que tenham algum tipo de efeito sinérgico nos insetos podem ser utilizados como forma de prevenção da infecção. Essas substâncias podem ser utilizadas tanto na forma tópica quanto em coleiras que devem ser usados por cães infectados ou não; a duração dos efeitos repelentes costuma ser de duas a quatro semanas para produtos tópicos e de quatro a oito meses para as coleiras de policloreto de vinil (WYLIE *et al.*, 2014). Entretanto, a

logística da manutenção e troca de dispositivos repelentes pode se mostrar complicada, o que pode levar a falhas no protocolo (ALVES *et al.*, 2012).

Outra forma de prevenção em cães são as vacinas disponíveis no mercado que embora sejam uma opção considerável, ainda apresentam baixa eficácia protetiva, em torno de 70% (PALATNIK-DE-SOUSA, 2012).

O controle mais focado no vetor tem sido baseado no uso de inseticidas direcionado para as formas adultas, uma vez que os criadouros da espécie são pouco conhecidos. O inseticida de ação residual é aplicado no interior das casas e abrigos de animais, sendo esta medida considerada eficaz para reduzir a população de flebotomíneos e, conseqüentemente, os níveis de transmissão (WYLIE *et al.*, 2014).

No Brasil, segundo a Resolução nº 1000, de 11 de maio de 2012 do Conselho Federal de Medicina Veterinária – CFMV, Capítulo 1, Artigo 3, inciso II, era preconizado a eutanásia de animais diagnosticados com Leishmaniose (CRMV/PR, 2015), porém o impacto do controle canino através da remoção e sacrifício dos cães soropositivos tem sido discutido por se mostrar trabalhoso e de eficácia duvidosa (MARCONDES; DAY, 2019).

Os desafios do controle da Leishmaniose visceral na América Latina incluem a correta identificação dos cães infectados (particularmente dos cães com infecção subclínica), a controvérsia em torno da ética e eficácia do sacrifício de animais soropositivos, a eficácia limitada das vacinas disponíveis atualmente e seu potencial de interferência na interpretação de testes sorológicos, ao alto custo da distribuição de coleiras com inseticidas e o custo e acessibilidade ao tratamento médico da leishmaniose canina para a população em geral (MARCONDES; DAY, 2019).

8 RELATO DE CASO

Foram atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HVC-UFRGS), dois cães com sinais clínicos semelhantes de prostração, anorexia, melena, hematoquezia e dermatite com alopecia.

O paciente 1 era um canino fêmea da raça Fila brasileiro, com três anos de idade e pesando 45,9 kg. O animal residia no município de Viamão, em uma casa com pátio e mais dois cães aparentemente hígidos. O tutor relatou a ocorrência de vômitos e fezes sanguinolentas com forte odor, perda de peso e hiporexia progressiva. Ao exame físico o animal apresentava apatia, a temperatura retal era de 38,2°C, com mucosas hipercoradas. A inspeção oral revelou presença de sangue na cavidade oral, havia sangue também nas narinas do paciente, caracterizando epistaxe. À auscultação foi percebido abafamento dos sons cardíacos. A frequência cardíaca era de 120 bpm, com pulso normocinético, pressão sistólica de 140 mmHg e respiração taquipneica.

O animal realizou exames de sangue e de imagem. No exame de ultrassonografia foi observado fígado com ecogenicidade diminuída, estômago com paredes espessadas assim como o cólon, que apresentava além de espessamento da parede, conteúdo líquido e peristaltismo de fluxo e contra fluxo. O pâncreas estava com ecogenicidade aumentada e parênquima heterogêneo de aspecto rendilhado. Os linfonodos jejunais estavam bastante evidentes. O exame laboratorial apontou trombocitopenia (80.000 / μ L), policromasia (1+), anisocitose (1+) e reticulocitose (2,98%) nas células de linha vermelha e leucocitose (27.000/ μ L) por neutrofilia (17820/ μ L) e monocitose (4320/ μ L) no leucograma, além de um plasma levemente icterico, ureia aumentada (196 mg/dL) e hipoalbuminemia (20 g/L), entretanto os níveis de proteína sérica total encontravam-se dentro dos padrões de normalidade (60g/L). Foi também realizado um exame rápido cromatográfico para Leishmaniose com resultado positivo. Foram então recolhidas amostras encaminhadas para teste sorológicos de RIFI e ELISA, que também retornaram positivos para *Leishmania* sp. O animal permaneceu internado durante três dias consecutivos recebendo omeprazol, cobavital, doxiciclina e Amoxicilina com clavulanato via oral, ranitidina e tramadol subcutâneo, imidacloprida, dipirona e enrofloxacino 10% via intravenosa. Após uma melhora nos sinais clínicos o paciente recebeu alta, mas o tutor decidiu não iniciar o tratamento para Leishmaniose.

O paciente 2, era um cão macho castrado da raça Pitbull, com quatro anos e pesando 19,2 kg. O animal residia em uma casa em Porto Alegre, no bairro Menino Deus, sem outros animais contactantes. O animal porém tinha sido adotado, e seu bairro de origem era a Lomba do Pinheiro, local onde já havia registros de outros cães com Leishmaniose. O tutor relatou que o animal estava com perda de peso progressiva e produzindo diarreia sanguinolenta, escurecida e fétida, e urina com forte odor.

Ao exame físico o animal se apresentava deprimido, a temperatura retal era de 37,1°C, com mucosas hipocoradas. À palpação, os linfonodos poplíteos estavam aumentados bilateralmente. Foram requisitados exames de sangue, urinálise e realizada uma citologia por aspiração de agulha fina dos linfonodos poplíteos. O exame de sangue revelou um hematócrito baixo (19%), com presença de metarrubricitos (48/100 leucócitos), rubricitos, macroplaquetas, policromasia e anisocitose; a proteína plasmática total estava dentro dos padrões estabelecidos (78g/L); trombocitopenia (32.000/ μ L), leucopenia (4300/ μ L) por neutropenia com presença de linfócitos bastonetes e ureia aumentada (103,20mg/dL). A urinálise demonstrou presença de proteínas (1+), bactérias (2+) e células caudatas (0-2) e renais (0-1).

O resultado da citologia por agulha fina dos linfonodos poplíteos foi a presença de estruturas parasitárias amastigostas com cinetoplasto com 2 μ m de diâmetro compatíveis citomorfologicamente com *Leishmania* sp. no citoplasma de histiócitos.

O animal permaneceu internado durante três dias consecutivos recebendo amoxicilina com clavulanato de potássio, escopolamina, dipirona, sucralfato via oral e retal, probiótico e metronidazol, ao final dos três dias, foi encaminhado para casa para continuar o tratamento.

Foi também realizado uma qPCR de medula óssea do esterno, com resultado positivo para *Leishmania chagasi* (171.423.232,00 cópias de DNA patógeno/ μ L). O tratamento então foi iniciado com Miltefosina 2% (2mg/kg), Alopurinol (10mg/kg) e domperidona (1mg/kg).

Ao retornar vinte e oito dias após o início do tratamento, foi realizada uma nova coleta de material da medula óssea do paciente 2 para o teste de qPCR onde foi revelado uma grande diminuição na carga parasitária (2.686,40 cópias de DNA patógeno / μ L), indicando a eficiência do protocolo terapêutico escolhido.

9 DISCUSSÃO

A infecção do trato gastrointestinal por *Leishmania* tem sido raramente documentada em cães, mesmo assim, alguns casos já foram relatados e estudos foram conduzidos para explicar sua patogenia. Estes estudos afirmam que a colite, hematoquezia e melena presente em ambos os pacientes é causada pela inflamação da mucosa intestinal, principalmente do cólon e reto, decorrente da presença do parasito que vai causar um processo inflamatório crônico da mucosa e submucosa e decorrente degeneração das mesmas, assim como tumefação dos enterócitos e microerosões multifocais. O emagrecimento progressivo, segundo autores, é decorrente de lesões também no intestino delgado, onde normalmente há menor presença do parasito. A presença da *Leishmania* no intestino delgado causa distorção das criptas de Lieberkühn e vilosidades, perda de integridade, edema e fibrose da lâmina própria, diminuindo a capacidade absorptiva do órgão. Nestes casos, ambos os animais apresentaram sinais de inflamação do cólon e emagrecimento progressivo (VILLA *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2016; PINTO *et al.*, 2011; CASANOVA *et al.*, 2019). Por isso, foi instaurado antibioticoterapia, de modo a evitar infecções oportunistas dado o estado imunológico dos pacientes e as lesões na mucosa intestinal. Também foi prescrito o uso de protetores gástricos para diminuir o desconforto dos animais e evitar novas lesões na mucosa, assim como probióticos que restaurassem a microbiota intestinal dos pacientes (NELSON; COUTO, 2015).

Uma alteração bastante comum nos portadores de leishmaniose ocorreu com o paciente 1, que é a diminuição da concentração de albumina plasmática enquanto os níveis de proteína plasmática total se encontram normais ou aumentados, isso pode ser explicado pelo fato de haver perda renal de albumina enquanto há aumento da resposta imune humoral policlonal de linfócitos B, onde se observa um aumento de gamaglobulina (VILLA *et al.*, 2016; VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

No paciente 1, foi encontrada resposta medular, caracterizada pela presença de reticulócitos, policromasia e anisocitose na amostra, isso pode indicar uma resposta da medula a uma anemia já solucionada, já que os níveis de hematócrito e eritrócitos se mantiveram normais, já o paciente 2 demonstrou anemia normocítica normocrômica com trombocitopenia, entretanto a presença de policromasia, anisocitose, metarubríctos e macroplaquetas, indica que há resposta medular, devido ao aumento na produção de hemácias e plaquetas demonstrados por estas alterações. A anemia

regenerativa é raramente encontrada e é decorrente de hemólise imunomediada (HARVEY, 2012; BARETH, 2006).

A epistaxe, como apresentou o paciente 1, acontece devido á formação de úlceras e lesões inflamatórias na mucosa nasal e também devido aos distúrbios hemostáticos causados pela trombocitopenia decorrente da lise de plaquetas por circulação de imunocomplexos ou anticorpos, achado comum em doenças inflamatórias crônicas (BARETH, 2006).

Em relação ao leucograma, o paciente 2 apresentava leucopenia por neutropenia, provavelmente por depressão, comum em doenças crônicas ou por depleção, normalmente observado em processos inflamatórios, como a colite que o paciente apresentava. A presença de neutrófilos imaturos demonstra que há resposta da medula para produção de leucócitos, sendo um bom sinal para o prognóstico do paciente (GONZÁLEZ; SILVA, 2008; HARVEY, 2012).

Ambos os pacientes tinham níveis aumentados de ureia,. Valores elevados de ureia sérica indicam nefropatia inicial ou incipiente e, provavelmente, os rins destes cães, ainda que competentes para filtrar e eliminar a creatinina, estão sofrendo lesões gradativas pela ação dos imunocomplexos e pela proteinúria. O paciente 2 apresentou proteinúria, que é frequentemente observada quando há doença glomerular e é reflexo do aumento da permeabilidade capilar glomerular a proteínas do plasma, especialmente à albumina. As lesões glomerulares acontecem principalmente devido á deposição de imunocomplexos na membrana basal do glomérulo. Porém, há evidências que a resposta imune celular também possa estar envolvida no surgimento da nefropatia da doença. A presença de células caudatas e renais na urinálise do paciente 2 reforçam a indicação de processo inflamatório nos rins (SOARES *et al.*, 2005; GONZÁLEZ; SILVA, 2008; VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

Em questões epidemiológicas, embora ambos os pacientes tenham acesso ao ambiente externo, um deles residia em zona rural, mais propensa ao aparecimento da doença, entretanto o outro paciente reside em zona totalmente urbanizada, mais uma vez demonstrando a dificuldade do estabelecimento de padrões epidemiológicos e ecológicos da Leishmaniose Visceral Canina (COSTA, 2005).

De acordo com a apresentação dos pacientes e resultados dos exames laboratoriais, ambos os cães se encontram no estágio II da doença, e dependendo do protocolo de tratamento e da conduta dos tutores, devem ter prognóstico bom a reservado (SOLANO-GALLEGO, 2011).

Não foi possível estabelecer contato com o tutor do paciente 1, e não há informações sobre sua condição atual; O paciente 2 segue com acompanhamento médico, realizando exames periódicos e utilizando o Alopurinol para o controle do parasitismo.

10 CONCLUSÃO

Ambos os pacientes apresentavam uma manifestação incomum da Leishmaniose visceral, com sinais de melena, hematoquezia e colite, mas que mesmo assim puderam ser corretamente diagnosticados e tratados de acordo com a autorização dos tutores.

A Leishmaniose Visceral Canina é uma doença multissistêmica, com uma ampla gama de sinais clínicos possíveis, difícil diagnóstico clínico e epidemiologia variável, por isso se torna tão fundamental a contínua atualização dos conhecimentos do Médico Veterinário em relação a esta doença, visando estabelecer sempre a melhor conduta no diagnóstico e tratamento dos pacientes.

A Leishmaniose, além de importante na saúde animal, tem grande impacto na saúde pública, podendo trazer risco à toda população. Portanto, o Médico Veterinário também tem um papel a desempenhar no controle desta doença, atuando juntamente com outros profissionais em prol da saúde de toda a população.

REFERÊNCIAS

- ALONSO L., CARDOSO, E. J. S., MENDANHA, S. A., ALONSO A. Interactions of miltefosine with erythrocyte membrane proteins compared to those of ionic surfactants. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 180, p. 23-30, 2019.
- ALVES, E. B., FIGUEIREDO, F. B., ROCHA, M. F., WERNECK, G. C. Dificuldades operacionais no uso de coleiras caninas impregnadas com inseticida para o controle da leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2012. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n.4. 2018.
- ARRUDA, M. M. Leishmanioses. In: **Programa de zoonoses Região Sul: manual de zoonoses**. Curitiba: Conselho Regional de Medicina Veterinária do Paraná, Conselho Regional de Medicina Veterinária de Santa Catarina, Conselho Regional de Medicina Veterinária do Rio Grande do Sul, 2010. p. 68-90. Disponível em: < <https://www.crmv-pr.org.br/uploads/publicacao/arquivos/manual-zoonoses-1.pdf>>. Acesso em 30 de abril de 2019.
- BACELLAR, O., CARVALHO, E.M. Imunopatogênese da Leishmaniose Visceral. **Gazeta Médica da Bahia**, v.75, n. 1, p. 24-34, 2005.
- BARBIÉRI, C.I. Immunology of canine leishmaniasis. **Parasite immunology**, v.28, n.7, p.329-337, 2006.
- BARETH, G. Leishmaniasis *In.*: Greene, E. C. **Infectious diseases of the dog and cat**. 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, Cap. 73, p. 685-696, 2006.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e Ministério da Saúde. Registro do produto de uso veterinário denominado Milteforan 2% Solução Oral para cães. Nota técnica conjunta nº001/2016- MAPA/MS, de 17 de agosto de 2016. Disponível em < <http://www.sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf>>. Acesso no dia 12 de Abril de 2019.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Ed. do Ministério da Saúde, 2006.
- C. E. WYLIE, M. CARBONELL-ANTONANZAS, E. AIASSA. A systematic review of the efficacy of prophylactic control measures for naturally occurring canine leishmaniosis. Part II: Topically applied insecticide treatments and prophylactic medications. **Preventive Veterinary Medicine**, vol. 117, n. 1, p. 19-27, 2014.
- CASANOVA, M. L., MARTÍN, S., MARCO, A., SOLANO-GALLEGO, L. Detection of *Leishmania* spp. infection by immunohistochemistry in archived biopsy samples from dogs with colitis in an area endemic for Leishmaniosis. **Journal of Comparative pathology**, v. 167, p. 12-17, 2019.
- CIAMARELLA, P., OLIVA, G., DE LUNA, R., GRADONI, L., AMBROSIO, R., CORTESE L., SCALONE, A., PERSECHINO A. A retrospective clinical study of

canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **The Veterinary Record**, v. 141, p. 539-543, 1997.

COSTA, J. M. L. Epidemiologia das Leishmanioses no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 75, n.1, p.3-17, 2005.

COSTA, T. A. C., ROSSI, C. N., LAURENTIS, M. D., GOMES, A. A. D., VIDES, J. P., SOBRINHO, L. S. V.; MARCONDES, M. Ocorrência de leishmaniose em gatos de área endêmica para leishmaniose visceral. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 3, p. 213-217, São Paulo, 2010.

CRMV/PR. **Manual Técnico de Leishmanioses Caninas**. Curitiba – PR, 2015, 44p. Disponível em: < <https://www.crmv-pr.org.br/uploads/noticia/arquivos/20160415100326.pdf>>. Acesso em 30 de abril de 2019.

FARIA, A. R., ANDRADE, H. M. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v.3, n.3, p. 47-57, 2012.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira Epidemiologia**, São Paulo, Vol. 7, n.3, p.338-349, Nº 3, 2004.

GONZÁLEZ, F. H. D., SILVA, S. C. **Patologia clínica veterinária: texto introdutório**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 342p., 2008.

GONZÁLEZ, U.A. et al. Interventions for american cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v.15, n. 2, 2009.

HARVEY, J.W. **Veterinary hematology: a diagnostic guide and color atlas**. St. Louis, Missouri, Elsevier, 2012.

KOUTINAS, A. F., SARIDOMICHELAKIS, M. N., MYLONAKIS, M. E., LEONTIDES, L., POLIZOPOULOU, Z., BILLINIS, C., ARGYRIADIS, D., DIAKOU, N., PAPADOPOULOS, O. A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, v. 98, p. 247–261, 2001.

LAPPIN, M. R. Doenças infecciosas *In.*: NELSON, R. W., COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 96, p. 1367-1383, 2015.

LIMA, C. C., GRISOTTI, M. Relação humano-animal e leishmaniose: repercussões no cotidiano de indivíduos inseridos em região endêmica. **Revista Saúde e Sociedade**. v. 27, n.4, 2018.

LIMA, V.M.F., GONÇALVES, M. E., IKEDA, F.A., LUVIZOTTO, M.C.R., FEITOSA, M.M. Anti-leishmania antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with

visceral leishmaniasis. **Brazilian Journal of Medicine and Biological Research**, 36: 485-489, 2003.

LUCIANO, R. M., LUCHEIS, S. B., TRONCARELLI, M. Z., LUCIANO, D. M., LANGONI, H. Avaliação da reatividade cruzada entre antígenos de *Leishmania* spp e *Trypanosoma cruzi* na resposta sorológica de cães pela técnica de imunofluorescência indireta (RIFI). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 46, n.3, p.: 181-187, São Paulo, 2009.

MARCONDES, M., DAY, M. J. Current status and management of canine leishmaniasis in Latin America. **Research in Veterinary Science**. no prelo, 2019.

MARCONDES, M., ROSSI, C. N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013.

MICHALICK, M.S.M; GENARO, O. Leishmaniose Visceral Americana. In: NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARDI, P.M.; VITOR, R.W.A. (Ed) **Parasitologia humana**. 11° ed., Ed. Atheneu, p. 56-72, São Paulo, 2005.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 1468p.

NOLI, C, SARIDOMICHELAKI M. N. An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *leishmania infantum* (syn. *l. chagasi*). **The Veterinary Journal** v. 202 n.3 p. 425-435, 2014.

OLIVEIRA, A. M., VIEIRA, C.P., DIBO, M.R., GUIRADO, M.M., RODAS, L.A.C., CHIARAVALLLOTI-NETO, F. Dispersal of *Lutzomyia longipalpis* and expansion of canine and human visceral leishmaniasis in São Paulo State, Brazil. **Acta tropica**, v. 164 p. 233–242, 2016.

OLIVEIRA, L., JULIÃO, F., SOUZA, V., FREITAS, D., SOUZA, B., PAULE, B., AGUIAR, P., MELO, S., FRANKE, C. A utilização da imunofluorescência indireta no diagnóstico de rotina da leishmaniose visceral canina e suas implicações no controle da doença. **Ciência Animal Brasileira**, v. 6, n. 1, p. 41-47, 2005.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B. Vaccines for canine leishmaniasis, **Frontiers in Immunology**, vol. 3, article 69, p.1-15, 2012.

PINTO, A. J. W., FIGUEIREDO, M. M., SILVA, F. L., MARTINS, T., MICHALICK, M. S. M., TAFURI, W. L., TAFURI, W. L. Histopathological and parasitological study of the gastrointestinal tract of dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.67, n. 53, p. 1-8, 2011.

RANGEL, E.F.; VILELA, M.L. *Lutzomyia longipalpis* (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.24 n.12, p. 2948-2952. 2008.

REGUERA, R. M., MORÁN, M., PÉREZ-PERTEJO, Y., GARCÍA-ESTRADA, C., & BALAÑA-FOUCE, R. Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v.227, p. 98–114, 2016.

RIBEIRO R. R., SILVA S. M., FULGENCIO G., MICHALICK M.S., FREZARD F. J., Relationship between clinical and pathological signs and severity of canine leishmaniasis. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria**, v. 22, no. 3, p. 373–378, 2013.

RIBEIRO, R. R., et al. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. **BioMed Research International**, v. 2018, p 1-12, 2018.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Nota informativa: Situação epidemiológica da leishmaniose visceral no Rio Grande do Sul. Novembro, 2017. Disponível em: <
<https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201712/08165117-nota-informativa-lvh-30-12-2017.pdf>>. Acesso em 15 de Abril de 2019.

SANCHEZ-ROBERT, E.; ALTET, L; UTZET-SADURNI, L.; GIGER, L.; SANCHEZ, A.; FRANCINO, O. Slc11a1 (formerly Nramp1) and susceptibility to canine visceral leishmaniasis. **Veterinary Research Journal**. v. 39, n.3, p. 1-17, 2009.

SALZO, P. S. Aspectos dermatológicos da leishmaniose canina. **Nosso Clínico**, v. 11, n. 63, p. 30-34, 2008.

SILVA, F. S. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. **Revista Trópica – Ciências Agrárias e Biológicas**, Boa Vista, V.1, n. 1, p. 20-31, 2007.

SILVA, K.L.O., SANTOS, D.P., COELHO, N.M.D., SILVA, D.C., OKAMOTO, A.C., GAETTI-JARDIM JUNIOR, E. Vacinas contra Leishmaniose: Uma revisão. **Arch Health Invest**, v.2, n.4, p. 18-28, 2013

SILVA, R. C., RICHINI-PEREIRA, V. B., KIKUTI, M., MARSON, P. M., LANGONI, H. Detection of *Leishmania (L.) infantum* in stray dogs by molecular techniques with sensitive species-specific primers. **Veterinary Quarterly**, v.37, n. 1, p. 23–30, 2016.

SOARES, M. J. V., MORAES, J. R. E., BORGES, V. P., MIYAZATO, L. G., MORAES, F. R. Renal involvement in visceral leishmaniasis dogs. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 11, n.4, p. 579-593, 2005.

SOLANO-GALLEGO, L., KOUTINAS, A., MIRÓ, G., CARDOSO, L., PENNISI, M. G., FERRER, L., BOURDEAU, P., OLIVA, G., BANETH, G. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, v.165, p.1-18, 2009.

SOLANO-GALLEGO, L., KOUTINAS, A., MIRÓ, G., CARDOSO, L., PENNISI, M. G., FERRER, L., BOURDEAU, P., OLIVA, G., BANETH, G. LeishVet guidelines

for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites & Vectors**. v. 4, n. 86, p. 1-16, 2011.

SOUZA G.D., SANTOS E., ANDRADE-FILHO J.D. The first report of the main vector of visceral leishmaniasis in America, *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Nevis) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. n.104, v.8, p. 1181-1182, 2009.

SOUZA, G. D., KUNZ, L. F., CARVALHO, R. M., FETZER, L. O. Estudo dos Flebotomíneos (diptera: psychodidae) em área com Leishmaniose Visceral Humana, no Bairro Morro Santana - Porto Alegre- RS. **Boletim Epidemiológico**. Secretaria municipal de saúde de Porto Alegre, n.65, 2017. Disponível em: <http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu_doc/boletimespecial_leish_65.pdf>. Acesso em 24 de abril de 2019.

TARTAROTTI, A.L., DONINI, M.A., DOS ANJOS, C., RAMOS, R.R., Secretaria da saúde do Rio Grande do Sul. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. v.13, n.1, 2011. Disponível em: <<https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201812/27124724-n-1-marco.pdf>> acesso em 24 de abril de 2019.

VIEIRA NETO, F. A., SOUSA, A. K. S., MARQUES, M. V., ARRUDA, D. S., SILVA, L. A. Avaliação de parâmetros bioquímicos em cães infectados por *Leishmania chagasi*. **Revista De Ciências Da Saúde**, v. 13, n.2, p. 131-140, 2011.

VILA, A., MOVILLA, R., LLORET, A., MAJÓ, N., MARCO, A. J., ROURA, X. Chronic small bowel diarrhea due to granulomatous duodenitis by *Leishmania* in two dogs. **Journal of Veterinary Medicine and Research**, v.3, n.1, p. 1-5, 2016.

ZANETTE, M. F. **Comparação entre os métodos de ELISA, imunofluorescência indireta e imunocromatografia para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina**. 2006. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Curso de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Araçatuba, 2006.