

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

RAUL DE SOUZA BOSSLER

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

Porto Alegre

2012

RAUL DE SOUZA BOSSLER

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Veterinária
da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Veterinária

Orientadora: Prof.^aDr.^a Enefer Rosana Oberst
Co-orientador: Dr. Ricardo Araújo da Costa

Porto Alegre
2012

RESUMO

A leishmaniose é uma doença causada por um protozoário que pode acometer homens, cães, e outros animais. O número de casos positivos e a preocupação com a enfermidade têm aumentado nos últimos anos e, como consequência, esta doença adquiriu grande importância no cenário epidemiológico do Brasil. A leishmaniose é uma zoonose, de notificação compulsória (como dengue, cólera, botulismo, febre amarela), causada por diversas espécies do gênero *Leishmania*. A doença é transmitida pela picada do mosquito do gênero *Lutzomyia longipalpis*, conhecido como mosquito palha. No cão distinguem-se duas formas da doença: leishmaniose visceral ou calazar canino e leishmaniose tegumentar ou muco-cutânea. As medidas de controle da doença até agora implementadas foram incapazes de eliminar a transmissão e impedir a ocorrência de novas epidemias. Seu tratamento nos cães é muito difícil, sendo que o sacrifício dos animais positivos é o mais recomendado e preconizado pelas autoridades do governo brasileiro.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, zoonose, endêmica, reservatório silvestre, cão.

ABSTRACT

Leishmaniasis is a disease caused by a protozoan that can affect men, dogs and other animals. The number of positive cases and the concern with the disease have increased in recent years and, consequently, this disease has acquired great importance in the epidemiological scenario in Brazil. Leishmaniasis is a zoonosis, compulsory notification (such as dengue, cholera, botulism, yellow fever), caused by several species of the genus Leishmania. The disease is transmitted by the bite of mosquitoes of the genus Lutzomyia longipalpis, known as Mosquito-straw. In the dog there are two forms of the disease: canine visceral leishmaniasis or kala-azar and cutaneous leishmaniasis and mucocutaneous control measures implemented so far the disease were unable to eliminate transmission and prevent occurrence of new epidemics. His treatment in dogs is very difficult, and the sacrifice of animals positive is the most recommended and advocated by the Brazilian government.

Keywords: visceral leishmaniasis, zoonotic disease, endemic, wild reservoir, dogs

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Taxonomia do gênero <i>Leishmania</i>	9
Figura 2- Forma flagelada ou promastigota	10
Figura 3: Forma aflagelada ou amastigota	10
Figura 4: Raposa- reservatório silvestre da <i>L. chagasi</i>	11
Figura 5: Marsupial didelfídeo – reservatório silvestre da <i>L. chagasi</i>	12
Figura 6: Fêmea de Flebotomíneo, adulta, engorgitada	13
Figura 7: Casos de LV no Brasil por Regiões (1980-2007)	16
Figura 8: Cães com lesões causadas pela Leishmaniose Visceral Canina	18
Figura 9: Cães com diferentes lesões causadas pela Leishmaniose Visceral Canina.....	19
Figura 10: Formas promastigotas de <i>Leishmania</i> em meio de cultivo	20
Figura 11: Reação de imunohistoquímica mostrando formas amastigotas de <i>Leishmania</i> extracelulares (A) e intracelulares (B) em esfregaço de aspirado de linfonodo poplíteo de cão naturalmente acometido por leishmaniose visceral	21
Figura 12: Colar inseticida, impregnado com Deltametrina 4%	24

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1	Posição Taxonômica.....	8
2.2	Características Epidemiológicas.....	8
2.2.1	Agente Etiológico	8
2.2.2	Reservatórios	10
2.2.3	Vetores.....	12
2.2.4	Transmissão	15
2.2.5	Ciclo Epidemiológico	15
2.2.6	Período de Incubação.....	16
2.2.7	Suscetibilidade e Imunidade.....	16
2.2.7.1	No Homem	16
2.2.7.2	No Cão.....	17
2.3	Aspectos Clínicos	17
2.4	Diagnóstico.....	19
2.5	Diagnóstico Diferencial.....	21
2.6	Prevenção e Controle.....	22
2.6.1	Controle do Vetor	22
2.6.2	Controle dos Reservatórios.....	24
2.7	Vacinação	25
2.8	Tratamento.....	26
2.8.1	Do Cão.....	27
2.8.2	Do Homem	27
2.9	Discussão sobre o Tratamento dos Cães.....	27
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença que acomete o cão, o homem e diversas outras espécies animais, quando estes entram em contato com o ciclo de transmissão do parasita. É uma zoonose que se encontra entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo. A leishmaniose visceral, dada a sua alta letalidade e incidência, principalmente em indivíduos não tratados e crianças desnutridas, é também considerada emergente em indivíduos portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), tornando-se uma das doenças mais importantes da atualidade (WHO, 2007).

Possui uma ampla distribuição ocorrendo na Europa, na África, no Oriente Médio, na Ásia e nas Américas, onde pode ser denominada de leishmaniose visceral americana (LVA) ou calazar neo-tropical. Na América Latina, a doença já foi descrita em pelo menos quatorze países (MELO, 2004) sendo que noventa por cento dos casos ocorrem no Brasil, especialmente na Região Nordeste (BRASIL, 2006).

Além desta região, a Região Norte também tem sido descrita como endêmica no Brasil, sendo que nos últimos anos tem se notado crescente prevalência de casos em áreas do Sudeste, com aproximação inclusive para periferia de grandes centros urbanos e capitais estaduais (GROSS, 2005).

As leishmanioses constituem um grupo de doenças causadas pela infecção por protozoários do gênero *Leishmania*, que ocasionam quadros clinicamente heterogêneos (NEUBER, 2008). Aproximadamente vinte espécies deste parasita são patogênicas ao homem, sendo que sua transmissão ocorre através da picada de insetos vetores hematófagos. Esses vetores são denominados de flebotomíneos e pertencem a trinta espécies diferentes (DESJEUX, 2004).

Dependendo da espécie acometida, estas patologias podem se apresentar sob três formas clínicas principais: mucocutânea, cutânea e visceral, que abrangem uma ampla variedade de sintomas, sinais e graus de severidade (GONZÁLEZ et al., 2009). Os principais reservatórios da doença em áreas urbanas são os cães. Raposas e marsupiais estão vinculados na manutenção da enfermidade em ambientes silvestres (SILVA, 2007).

As manifestações clínicas da leishmaniose visceral em cães são extremamente variáveis e representam uma associação de doença visceral e cutânea. A doença também

pode ser observada em gatos, porém, a manifestação nesta espécie é considerada mais rara (SALZO, 2008).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Posição Taxonômica

Reino: Protista
Sub- Reino: Protozoa
Filo: Sarcomastigophora
Sub- Filo: Mastigophora
Classe: Zoomastigophorea
Ordem: Kinetoplastida
Sub- Ordem: Trypanossomatina
Família: Trypanosomatidae
Gênero: Leishmania
Sub- Gênero: Leishmania
Espécie: Leishmania chagasi

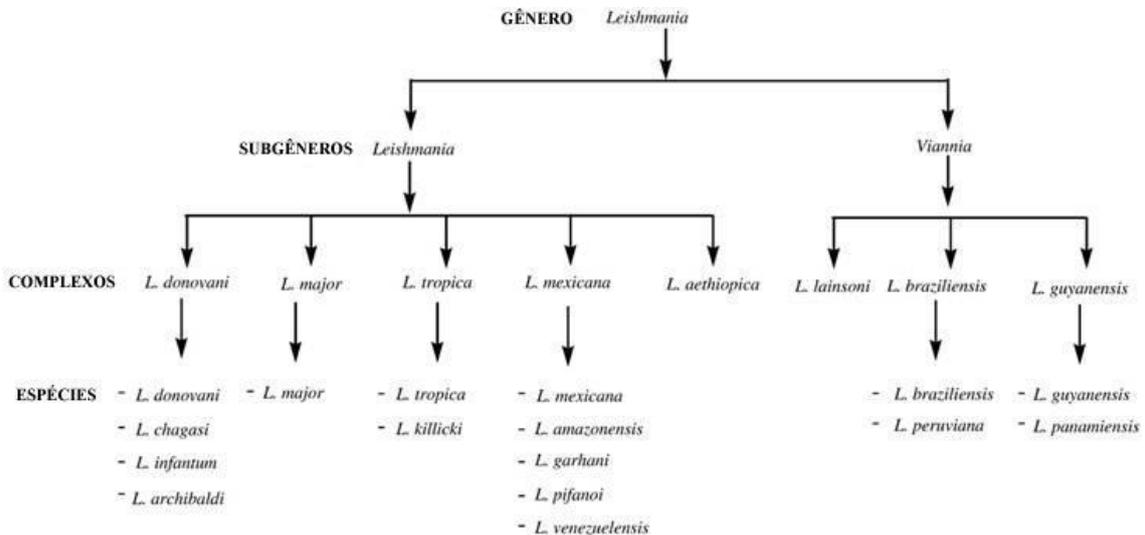
2.2 Características Epidemiológicas

2.2.1 Agente etiológico

Os agentes que causam a leishmaniose visceral são protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, do subgênero *Leishmania*, com três espécies principais (Figura 1): *Leishmania (Leishmania) infantum*, presente na Europa e África, *Leishmania (Leishmania) donovani*, presente no continente asiático e *Leishmania (Leishmania) chagasi* nas Américas. A *L.(L.) chagasi* é a responsável pela doença nas Américas, sendo que é considerada por alguns autores uma espécie semelhante a *L.(L.) infantum*. Estudos bioquímicos e técnicas moleculares sugerem *L. chagasi* e *L. infantum* como uma única espécie (GONTIJO; MELO, 2004).

Figura 1: Taxonomia do gênero *Leishmania*.

Fonte: Mishra et al., 2009 (modificada).



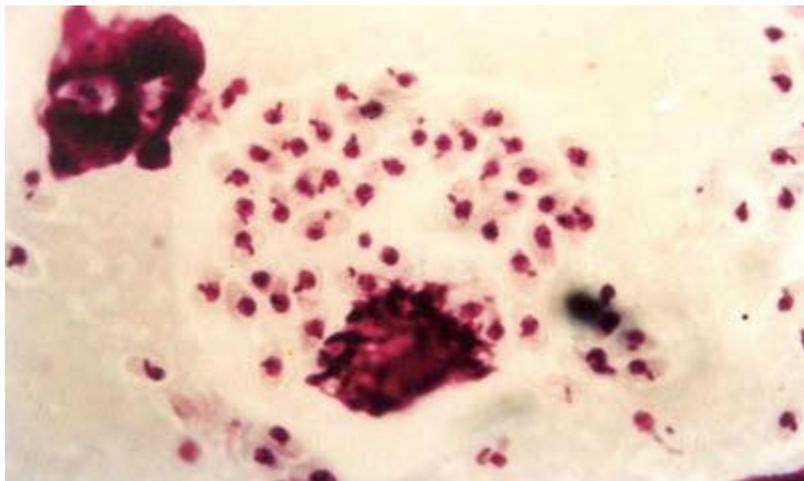
Os promastigotos flagelados (Figura 2) são desenvolvidos no interior dos vetores invertebrados, que são mosquitos dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia*, e são inoculados nos hospedeiros vertebrados no momento em que o inseto faz a sua alimentação. Os promastigotos são então fagocitados por macrófagos e se disseminam por todo o corpo. Após um período de incubação variável, que pode ser de um mês a sete anos, podem se desenvolver formas amastigotas, (não flageladas) e lesões cutâneas (COUTO et al., 1998).

Nos hospedeiros mamíferos, os parasitos vão assumir a sua forma amastigota, que é aflagelada (Figura 3), arredondada e imóvel. Estas formas se multiplicam obrigatoriamente dentro de células do sistema monocítico- fagocitário, especialmente em macrófagos. À medida que as formas amastigotas vão se multiplicando, os macrófagos se rompem liberando parasitas que são fagocitados por outros macrófagos, estendendo sucessivamente a infecção (SANTA-ROSA; OLIVEIRA, 1997).

Figura 2: Forma flagelada ou promastigota (BRASIL, 2006)



Figura 3: Forma aflagelada ou amastigota (BRASIL, 2006)



2.2.2 Reservatórios

Os principais reservatórios da doença em áreas urbanas são os cães (*Canis familiaris*). As raposas e marsupiais estão vinculados na manutenção da enfermidade em ambientes silvestres (GONTIJO; MELO, 2004).

O cão doméstico (*Canis familiaris*) desempenha um papel de grande importância na epidemiologia da leishmaniose visceral, principalmente em áreas endêmicas, pois ele pode ser considerado como único reservatório doméstico da doença. Essa importância advém do fato

do calazar (nome popular para a Leishmaniose Visceral) ser mais prevalente na população canina que na humana, além do fato de que os casos humanos normalmente são precedidos por casos caninos (BRASIL, 2006).

Em áreas silvestres, outras espécies de canídeos desempenham papel semelhante, como as raposas (Figura 4) (*Cerdocyonthus*, *Dusicyon vetulus*) e marsupiais (Figura 5) (*Didelphis albiventris*), além de outros animais já encontrados portando *L. chagasi*, como marsupiais didelfídeos. Também existem relatos que indicam a possibilidade de alguns roedores serem reservatórios da leishmaniose em áreas rurais e periurbanas (SILVA, 2007).

Figura 4: Raposa- reservatório silvestre da *L. chagasi*



Figura 5: Marsupial didelfídeo – reservatório silvestre da *L. chagasi* (BRASIL, 2006)



2.2.3 Vetores

Os vetores da leishmaniose visceral são insetos denominados flebotomíneos (Figura 6), conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquiras, birigui, entre outros. No Brasil, existem duas espécies de mosquitos que até o momento estão sendo relacionadas com a transmissão da doença: *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*. A primeira espécie é considerada a principal espécie transmissora da *L. (L.) chagasi* no Brasil, e mais recentemente, o *L. cruzi* foi indicada como possível vetor no Estado do Mato Grosso do Sul. No Brasil, a distribuição geográfica de *L. longipalpis* é extremamente ampla e parece estar em plena expansão (ARRUDA, 2009).

Figura 6 - Fêmea de Flebotomíneo, adulta, engurgitada
(foto ampliada)(BRASIL, 2006)



Esta espécie é encontrada em quatro das cinco regiões geográficas: Nordeste, Norte, Sudeste e Centro-Oeste. Nas regiões Norte e Nordeste, a *L. longipalpis* era encontrada originalmente nas matas participando do ciclo primário de transmissão da doença. Progressivamente houve adaptação desse inseto para o ambiente rural e sua adaptação a este ambiente foi somada à presença de animais silvestres e sinantrópicos. Recentemente, ao final da década de 80, verificou-se a adaptação deste vetor aos ambientes urbanos, em periferias de grandes centros, principalmente na Região Sudeste, podendo ser encontrados no peridomicílio, em galinheiros, chiqueiros, canis, paióis, entre outros ambientes, e também pode ser encontrado no intradomicílio (RANGEL; VILELA, 2008).

Esses insetos são pequenos, medindo de um a três milímetros de comprimento. Possuem o corpo revestido por pelos e são de coloração clara, castanho claro ou cor de palha. Podem ser facilmente reconhecidos pelo seu comportamento, ao voarem em pequenos saltos e pousarem com as asas entreabertas. Estes insetos na fase adulta estão adaptados a diversos ambientes, sendo que na fase larvária desenvolvem-se em ambientes terrestres úmidos e ricos em matéria orgânica e de baixa luminosidade. Ambos os sexos dos mosquitos necessitam de carboidratos como fonte energética. As fêmeas também se alimentam de sangue para o desenvolvimento dos ovos (ARRUDA, 2009). Existem indícios de que o período de maior transmissão da leishmaniose

visceral ocorra durante ou logo após a estação chuvosa, quando há um aumento da densidade populacional do inseto. O ciclo biológico da *L. longipalpis* se processa no ambiente terrestre e compreende quatro fases de desenvolvimento: ovo, larva (com quatro estádios), pupa e adulto. Após a cópula as fêmeas colocam seus ovos sobre um substrato úmido no solo e com alto teor de matéria orgânica, o que garante a alimentação das larvas. Os ovos eclodem geralmente de sete a dez dias após a postura (BRASIL, 2006).

O desenvolvimento do ovo ao inseto adulto se passa num período de aproximadamente trinta a quarenta dias de acordo com a temperatura ambiente. As fêmeas são hematófagas obrigatórias, sendo que apresentam hábitos variados podendo realizar o repasto sangüíneo em várias espécies de animais vertebrados, inclusive em humanos. A idade máxima que as fêmeas chegam é estimada em aproximadamente vinte dias. A atividade dos flebotomíneos é crepuscular e noturna. No intra e no peridomicílio, a *L. longipalpis* é encontrada principalmente nas proximidades das fontes de alimentos. Durante o dia, estes insetos ficam essencialmente em repouso, em lugares sombreados e úmidos, protegidos do vento e de predadores naturais (RANGEL; VILELA, 2008).

A infecção no vetor ocorre quando as fêmeas, ao sugarem o sangue de mamíferos infectados, ingerem macrófagos parasitados por formas amastigotas da *Leishmania*. No trato digestivo anterior ocorre o rompimento dos macrófagos liberando essas formas. Reproduzem-se por divisão binária e diferenciam-se rapidamente em formas flageladas denominadas de promastigotas, que também se reproduzem por processos sucessivos de divisão binária. As formas promastigotas transformam-se em paramastigotas as quais colonizam o esôfago e a faringe do vetor, onde permanecem aderidas ao epitélio pelo flagelo, quando se diferenciam em formas infectantes – promastigotas metacíclicas. O ciclo do parasito no inseto se completa em torno de setenta e duas horas (BRASIL, 2006).

Após este período, as fêmeas infectantes ao realizarem um novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado liberam as formas promastigotas metacíclicas juntamente com a sua saliva. Na pele do hospedeiro, estas formas são fagocitadas por células dos sistema mononuclear fagocitário. No interior dos macrófagos, mais precisamente no vacúolo parasitóforo, diferenciam-se em amastigotas e multiplicam-se intensamente, até o rompimento dos mesmos. Após este rompimento, ocorre a liberação

destas formas que serão fagocitadas por novos macrófagos num processo contínuo. Vai ocorrer então a disseminação hematogênica para outros tecidos ricos em células do sistema mononuclear fagocitário, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (REY, 2002).

2.2.4 Transmissão

A transmissão se dá através unicamente da picada de insetos flebotomíneos transmissores infectados (CAMARGO; BARCINSKI, 2003). Estudos sugerem que existe a possibilidade de outros ectoparasitas (pulgas e carrapatos) se infectarem com o parasito e transmitirem a doença (CERQUEIRA et al., 2000). Estudos recentes sugerem que existe a possibilidade de haver transmissão venérea e transplacentária (TEICHMANN et al., 2011).

2.2.5 Ciclo epidemiológico

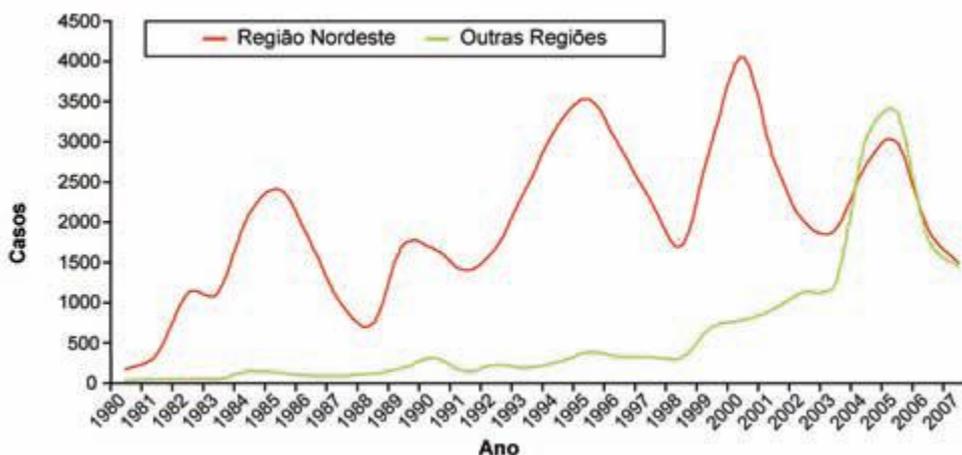
Até os anos cinquenta, o padrão de transmissão era predominado pelas características dos ambientes rurais e periurbanos. Nas ultimas décadas, entretanto, a enfermidade tem apresentado mudanças importantes, apresentando casos autóctones em centros urbanos como Rio de Janeiro (RJ), Campo Grande (MS), Belo Horizonte (MG), Palmas (TO), Fortaleza (CE), Mossoró (RN), Salvador (BA), Araçatuba (SP), Bauru (SP), Teresina (PI) e em outras cidades de pequeno, médio e grande porte de todas as regiões do Brasil, tornando-se endêmicas nestas regiões (GONTIJO; MELO, 2004).

Devido a sua alta incidência, a expansão geográfica para áreas livres da doença, a urbanização, a re-emergência em focos endêmicos antigos e alta letalidade em humanos, principalmente em indivíduos não tratados ou com tratamentos tardios, além de crianças desnutridas, fez com que se tornasse uma das principais doenças de importância em saúde pública da atualidade. O aparecimento de casos humanos normalmente é precedido por casos caninos e a infecção em cães tem sido mais prevalente do que no homem (ARRUDA, 2009).

Em várias regiões do Nordeste (Figura 7), durante alguns surtos epidêmicos, o número absoluto de casos em humanos superou sempre o de animais positivamente

infectados. Entretanto, no decurso de uma epidemia, as condições de transmissão podem fazer com que prevaleça ora a zoonose, ora a antropozoonose (REY, 2002).

Figura 7 - Casos de LV no Brasil por Regiões (1980-2007)



Fonte: SVS/MS (Manual de Zoonoses)

2.2.6 Período de incubação

O período de incubação é bastante variável tanto para o homem como para o cão. No homem pode variar de dez dias a vinte e quatro meses, com a média de dois a seis meses. No cão é ainda mais variável, de três meses a vários anos com uma média de três meses a sete anos (COUTO *et al*, 2008). A leishmaniose visceral canina é uma doença sistêmica severa de evolução lenta, os quadros clínicos apresentados sempre dependerão da resposta imunológica do animal infectado e pode variar do aparente estado de sadio a um severo estágio final. Num primeiro momento os parasitas estão presentes no local da picada infectada, logo após ocorre a infecção de vísceras e eventualmente tornam-se distribuídos através da derme (SALZO, 2008).

2.2.7 Suscetibilidade e imunidade

2.2.7.1 No homem

Não existe diferença de susceptibilidade entre idade, sexo e raça. Entretanto, as crianças e as pessoas mais velhas são mais susceptíveis (BRASIL, 2006).

2.2.7.2 No cão

Não há predisposição sexual, racial ou etária relacionada com a infecção canina. Existem relatos que cães que têm sua habitação próxima as matas estavam mais sujeitos à infecção comparados aos que viviam a cem metros de distância (CABRERA et al., 2003).

2.3 Aspectos clínicos

Mais de cinquenta por cento dos cães soropositivos são assintomáticos e possivelmente nunca vão demonstrar sinais de leishmaniose visceral. As manifestações cutâneas podem estar presentes em cinquenta a noventa por cento dos cães com leishmaniose. Os achados dermatológicos podem ocorrer sem outros sinais aparentes da doença, mas, qualquer cão com manifestações cutâneas de leishmaniose é considerado como portador de envolvimento visceral, uma vez que os parasitas se disseminam por todo o organismo antes mesmo que haja o desenvolvimento das lesões cutâneas (SALZO, 2008).

A multiplicação das formas amastigotas produz um processo inflamatório com atração de novas células para o sítio da infecção produzindo um infiltrado inflamatório composto basicamente por linfócitos e macrófagos, levando à formação de um nódulo denominado leishmanioma ou cancro de inoculação. Este nódulo se localiza no sítio da picada do inseto e, em geral, passa despercebido. O processo se expande pela multiplicação do parasita em novas células agravando o infiltrado inflamatório, levando à ulceração superficial da pele, seguida por necrose da epiderme e membrana basal, que culmina com uma lesão úlcero-crostosa. Esta tem formato circular, bordas altas e fundo granulomatoso vermelho intenso (RIBEIRO, 2007).

A fase inicial da doença é caracterizada por lesões cutâneas, como: alopecia, despigmentação de pelos, descamação e eczema, em particular no espelho nasal e orelha, pequenas úlceras rasas, localizadas mais frequentemente ao nível das orelhas, focinho, cauda e articulações. Quando se encontra nas fases consideradas mais adiantadas, observa-se, com grande frequência: onicogribose, esplenomegalia, linfadenopatia, alopecia, dermatites, úlceras de pele, distúrbios oculares (conjuntivites, ceratites, ceratoconjuntivite, blefarites e/ou uveítes), coriza, apatia, diarreia, hemorragia

intestinal, edema de patas e vômito, podendo também apresentar hiperqueratose. Já na fase final da infecção, ocorrem em geral a paresia das patas posteriores, caquexia, inanição e morte. Entretanto, cães infectados podem permanecer sem sinais clínicos por um longo período de tempo. De acordo com as condições clínicas os animais podem ser divididos em assintomáticos, oligossintomáticos (um ou dois sintomas), e polissintomáticos, com mais de três sintomas (ARRUDA, 2009).

O sinal dermatológico mais comum é uma dermatite esfoliativa com escamas esbranquiçadas similares a asbestos. Essa esfoliação pode ser generalizada, mas geralmente é mais pronunciada na cabeça, orelha e extremidades. A descamação pode ser acompanhada de hiperqueratose naso-digital e áreas de alopecia e hipotricose. Outras apresentações incluem onicogribose, paroníquia, dermatite pustular estéril, despigmentação nasal com erosão e ulceração e piodermite bacteriana (SCOTT, 1996). A manifestação visceral ocorrerá com a visceralização do protozoário pela via sanguínea e linfática (RIBEIRO, 2007).

As lesões renais são consideradas como a principal causa de óbito na leishmaniose visceral canina. Alguns sinais neurológicos por meningites encefalites e mielites podem também ser observados (RIBEIRO, 2007). Já os gatos são normalmente infectados de forma subclínica e quase que totalmente assintomática (COUTO et al., 1998). As figuras 8 e 9 mostram cães com Leishmaniose Visceral.

Figura 8 - Cães com lesões causadas pela Leishmaniose Visceral Canina



(PROGRAMA DE ZOONOSES, 2010).

Figura 9 - Cães com diferentes lesões causadas pela Leishmaniose Visceral Canina



(PROGRAMA DE ZONOSSES, 2010).

2.4 Diagnóstico

No que diz respeito ao diagnóstico, os quadros clínicos, ainda que sejam muito variáveis e pouco específicos, devem servir para orientar o diagnóstico, sempre e quando se apoiarem em uma anamnese exaustiva que ofereça dados epidemiológicos relevantes: habitat, tipo de atividade, tempo de exposição ao vetor, zona geográfica, procedência (coletividades), etc. Em zonas endêmicas, um só sintoma compatível deve nos fazer suspeitar de leishmaniose e realizar provas diagnósticas específicas. Há que se considerar suspeito todo animal que proceda de uma zona endêmica ou que tenha permanecido na mesma durante o período de atividade do vetor (CORRALES, 2007).

O diagnóstico laboratorial (Figura 10) da doença em caninos é semelhante ao realizado na doença humana, podendo ser baseado no exame parasitológico ou sorológico. O diagnóstico parasitológico é o método de escolha e se baseia na demonstração do parasito obtido de material biológico de punção de linfonodos, hepática, esplênica, de medula óssea e biopsia ou escarificação de pele. Entretanto, alguns desses procedimentos, embora ofereçam a vantagem da simplicidade, são métodos invasivos, o que significa a ocorrência de riscos para o animal. São também impraticáveis em programas de saúde pública, em que um grande número de animais deve ser avaliado em um curto espaço de tempo. Porém, a punção de linfonodos e subsequente inoculação em meio de cultura tem apresentado excelentes resultados para diagnóstico individual (SUNDAR; RAI, 2002).

Figura 10 - Formas promastigotas de Leishmania em meio de cultivo



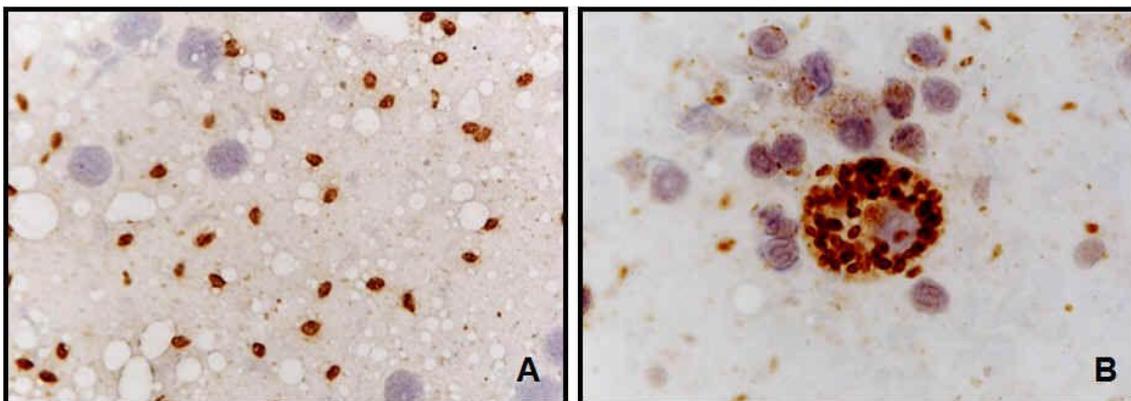
Fonte: www.cve.saude.sp.gov.br

A especificidade do método é de quase cem por cento, e a sensibilidade depende do grau de parasitemia, tipo de material biológico coletado e do tempo de leitura da lâmina, estando em torno de oitenta por cento de sensibilidade para cães sintomáticos e menor porcentagem ainda para cães assintomáticos (BRASIL, 2006).

Atualmente, para inquéritos em saúde pública os exames disponíveis para diagnóstico sorológico são: Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), Enzyme Linked Immuno- Sorbent Assay (ELISA) e os testes imunocromatográficos (testes rápidos), que expressam os níveis de anticorpos circulantes. O material recomendado é o soro sanguíneo ou sangue total eluído em papel de filtro. As técnicas sorológicas são recomendadas pelo Ministério da Saúde para avaliação da soro-prevalência em inquéritos caninos amostrais e censitários. O ELISA é o teste recomendado para a triagem de cães sorologicamente negativos e a RIFI para a confirmação dos cães sororreagentes ao teste ELISA ou como uma técnica diagnóstica de rotina. Os imunoreagentes utilizados nos diagnósticos sorológicos disponíveis para a rede pública e privada devem estar registrados na ANVISA/Ministério da Saúde (humano) ou no Ministério da Agricultura (animais). Exames complementares como os testes moleculares (PCR), histopatológicos e imunohistoquímicos (Figura 11) estão

disponíveis nos Laboratórios de Referência Nacional para elucidação de diagnóstico e caracterização de espécie (ARRUDA, 2009).

Figura 11: Reação de imunohistoquímica mostrando formas amastigotas de *Leishmania* extracelulares (A) e intracelulares (B) em esfregaço de aspirado de linfonodo poplíteo de cão naturalmente acometido por leishmaniose visceral.



Fonte: Disponível em <<http://www.cve.saude.sp.gov.br>>

2.5 Diagnóstico Diferencial

Existem diversas patologias que podem confundir o diagnóstico da leishmaniose visceral, destacando-se, entre elas, a enterobacteriose de curso prolongado (associação de esquistossomose com salmonela ou outra enterobactéria), cujas manifestações clínicas são extremamente parecidas com as manifestações do quadro de leishmaniose visceral. Na maioria das situações, esse diagnóstico diferencial só pode ser concluído por provas laboratoriais, já que as áreas endêmicas se superpõem em grandes faixas do território brasileiro. Somam-se a essa entidade outras patologias como: brucelose, febre tifóide, esquistossomose hepatoesplênica, linfoma, mieloma múltiplo, anemia falciforme, entre outras (MELO, 2004).

O diagnóstico diferencial para dermatite esfoliativa e alopecia deve incluir pênfigo foliáceo e eritematoso, lúpus eritematoso sistêmico e discóide, dermatose responsiva ao zinco, síndrome hepato-cutânea, adenite sebácea e linfoma. A apresentação de vesículas e pústulas pode minimizar o pênfigo, as lesões despigmentadas podem sugerir lúpus e as lesões nodulares lembram linfoma. Biópsia cutânea e exames histopatológicos são fundamentais para diferenciação destas doenças (SALZO, 2008).

2.6 Prevenção e controle

A Vigilância Epidemiológica é um dos componentes do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV), cujos objetivos são reduzir as taxas de letalidade e o grau de morbidade através do diagnóstico e tratamento precoce dos casos, bem como diminuir os riscos de transmissão mediante controle da população de reservatórios e do agente transmissor.

A vigilância da leishmaniose visceral compreende a vigilância entomológica, de casos humanos e casos caninos. A análise da situação epidemiológica indicará as ações de prevenção e controle a serem adotadas.

Dentre os objetivos da vigilância destacam-se:

- Identificar as áreas vulneráveis e/ou receptivas para transmissão da LV;
- Avaliar a autoctonia referente ao município de residência, investigar o local provável de infecção (LPI);
- Conhecer a presença, a distribuição e monitorar a dispersão do vetor, dar condições para que os profissionais da rede de saúde possam diagnosticar e tratar precocemente os casos;
- Dar condições para realização do diagnóstico e adoção de medidas preventivas, de controle e destino adequado do reservatório canino;
- Investigar todos os supostos óbitos de LV, monitorar a tendência da endemia, considerando a distribuição no tempo e no espaço;
- Indicar as ações de prevenção de acordo com a situação epidemiológica, desencadear e avaliar o impacto das ações de controle;
- Monitorar os eventos adversos aos medicamentos (BRASIL, 2006).

2.6.1 Controle do vetor

No Programa de Controle da Leishmaniose Visceral, o objetivo das investigações entomológicas é levantar as informações de caráter quantitativo e qualitativo sobre os flebotomíneos transmissores da leishmaniose visceral. Várias são as metodologias que podem ser empregadas, do ponto de vista operacional, dentre elas

podemos destacar: coleta manual com tubo de sucção tipo Castro; coleta manual com capturador motorizado; coleta com armadilha adesiva; coleta com armadilhas luminosas (modelo CDC ou similar) e as armadilhas com animais ou com feromônios, que nada mais são que uma otimização das metodologias anteriores. Algumas considerações sobre as técnicas para coleta de flebotômíneos estão descritas em outro anexo do Ministério da Saúde.

Para controle do vetor caberá às Secretarias de Estado de Saúde (SES), por meio do Núcleo de Entomologia ou setor afim a responsabilidade pela capacitação de recursos humanos, assessoria técnica para definição de estratégias, definição das áreas a serem trabalhadas, acompanhamento e/ou execução das ações de investigação entomológica, avaliação do controle químico entre outras.

Outro aspecto de importantíssima relevância associado ao controle da leishmaniose visceral canina é o controle do vetor no ambiente e centrado no cão. A utilização de inseticidas tópicos, em loção ou incorporados em coleiras, tem sido amplamente pesquisada nos últimos anos e tem se tornado uma ferramenta extremamente útil no controle da doença. Estes inseticidas exercem efeito repelente e letal sobre os flebótomos e os resultados publicados, em testes de campo, são satisfatórios no controle da leishmania visceral (BRASIL, 2006).

Os resultados obtidos e publicados com a utilização do colar inseticida (Scalibor®) demonstram que, se colocado em pelo menos oitenta por cento da população canina de uma determinada região, a transmissão do agente é interrompida. O colar inseticida (Figura 12) não é nocivo ao meio ambiente, sendo que sua utilização promove grande melhora nos resultados no que diz respeito ao controle da doença humana e canina (RIBEIRO, 2007).

Figura 12: Colar inseticida, impregnado com Deltametrina 4%.



Fonte: www.scalibor.com.br/scalibor/collar.asp

2.6.2 Controle dos reservatórios

Na legislação brasileira, a leishmaniose é uma doença de notificação obrigatória e é regida pelo Decreto do Senado Federal número 51.838 de 14 de março de 1963, sendo considerada endemia rural. Segundo o Ministério da Saúde, a prática da eutanásia canina é recomendada a todos os animais com sorologia positiva e/ou parasitológico positivo.

Para a realização da eutanásia, deve-se ter como base a Resolução nº 714, de 20 de junho de 2002, do Conselho Federal de Medicina Veterinária, que dispõe sobre os procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências, dentre as quais merecem destaque as citadas abaixo:

- Os procedimentos de eutanásia são de exclusiva responsabilidade do Médico Veterinário, que dependendo da necessidade pode delegar esta prática a terceiros, que a realizará sob sua supervisão. Na localidade ou município onde não existir Médico Veterinário, a responsabilidade será da autoridade sanitária local;
- Os animais deverão ser submetidos à eutanásia em ambiente tranquilo e adequado, longe de outros animais e do alojamento dos mesmos;

- A eutanásia deverá ser realizada segundo a legislação municipal, estadual e federal no que se refere à compra e ao armazenamento de drogas, saúde ocupacional e eliminação de cadáveres e carcaças;
- Para a realização da eutanásia são recomendados os barbitúricos, anestésicos inaláveis, dióxido de carbono (CO₂), monóxido de carbono (CO), e cloreto de potássio (KCl). Para este último, será necessária anestesia geral prévia;
- Os procedimentos de eutanásia, se mal empregados, estão sujeitos à legislação federal de crimes ambientais.

Desta forma, os médicos veterinários são desestimulados da prática de tratamento dos cães infectados. Entretanto, perante o fenômeno da urbanização da doença e a inegável humanização dos animais de estimação, como ocorre com os cães, a questão surge como um grave problema frente a decisão entre a eliminação e/ou tratamento dos cães. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a eutanásia como medida ideal de controle, porém reconhece as limitações desta prática quando cães de alto valor afetivo e econômico são infectados (RIBEIRO, 2007).

2.7 Vacinação

Segundo a empresa Fort Dodge, através de folheto informativo, as vacinas de subunidade utilizam antígenos vacinais obtidos a partir de uma fração específica e purificada de algum determinado microrganismo. A empresa afirma que através desse processo, em conjunto com uma alta tecnologia de produção, se tem como resultado uma vacina altamente eficaz e com ótimo nível de segurança. A vacina Leishmune® foi desenvolvida pela equipe da Professora Dra. Clarisa B. Palatnik de Sousa, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). O desenvolvimento da vacina conta com vinte e três anos de pesquisa, sendo os últimos cinco anos realizados em parceria entre a UFRJ e a Fort Dodge. Esta parceria resultou no aprimoramento do produto e no seu desenvolvimento em escala industrial.

A Leishmune® foi registrada no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento sob a licença nº 8.627, em onze de junho de dois mil e três. O programa vacinal com Leishmune® deve ser iniciado a partir dos quatro meses de idade e consiste na aplicação de três doses com intervalo de 21 dias. A proteção contra a Leishmaniose

Visceral Canina só é conferida 21 dias após a aplicação da terceira dose da vacina. Se o cão for picado por um mosquito contaminado durante este período, ele pode infectar-se. O período de incubação da Leishmaniose Visceral Canina, em geral, é de três a sete meses, ou mesmo anos, podendo o animal, neste período, não apresentar qualquer manifestação clínica ou sorologia indicativas de infecção. A vacinação durante este período não protegerá o cão, uma vez que ele já estará infectado.

Um teste ELISA negativo não isenta a possibilidade do animal estar infectado pelo protozoário, já que os testes sorológicos só são capazes de detectar anticorpos anti-Leishmania de um mês e meio a quatro meses após a infecção. Desta forma, o cão pode estar infectado com Leishmaniose e ser soronegativo no momento da vacinação. A resposta adequada a qualquer vacinação é diretamente relacionada à competência imunológica de cada animal. O Médico Veterinário é o único profissional capacitado e habilitado para instituir o programa de vacinação com a Leishmune®.

A vacina bloqueia a transmissão e, dessa forma, protege os cães do contágio e da condição de reservatórios, bloqueando a transmissão para os flebotomíneos. Ainda assim, e com vistas ao desenvolvimento de vacinas que, em conjunto com outras medidas de controle, possam ser utilizadas na profilaxia e no controle da doença (RIBEIRO, 2007).

Em dois estudos realizados em áreas endêmicas pela empresa Fort Dodge, a Leishmune® apresentou os seguintes resultados: no primeiro estudo, com duração de dois anos, 33% dos animais controle desenvolveram sinais clínicos de leishmaniose visceral canina, enquanto que 8% dos animais vacinados mostraram sinais moderados, sem nenhum óbito. Nesse caso, os autores concluíram que a vacina apresentou 92% de proteção contra leishmaniose visceral canina no grupo vacinado, significando 76% de eficácia vacinal; no segundo estudo, com duração de 3,5 anos, 25% dos animais controle desenvolveram doença clínica e fatal, ao passo que apenas 5% dos cães vacinados desenvolveram a doença. Nesse caso, os autores concluíram que a vacina apresentou 95% de proteção contra leishmaniose visceral canina no grupo vacinado, significando 80% de eficácia vacinal.

2.8 Tratamento

2.8.1 Do cão

O tratamento dos animais positivos não é uma medida recomendada pelos especialistas na doença pois não diminui a importância dos cães como reservatório do parasito. As diversas tentativas de tratamento da leishmaniose visceral canina, que ocorrem por meio de drogas tradicionalmente empregadas (antimoniato de meglumina, anfotericina B, isotionato de pentamidina, alopurinol, cetoconazol, fluconazol, miconazol, itraconazol), têm apresentado baixa eficácia. A utilização dessas drogas apenas causa regressão dos sinais clínicos, não prevenindo nem regredindo a ocorrência de recidivas. Por estes fatores se diz que o tratamento tem efeito limitado na infectividade dos flebotomíneos e levam ao risco de selecionar parasitos resistentes às drogas utilizadas para o tratamento humano (BRASIL, 2006).

No Brasil, a Portaria Interministerial no. 1.426, de 11 de julho de 2008, do Ministério da Saúde (MS) e Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), proíbe o tratamento de cães com a utilização de drogas da terapêutica humana ou não registrados no MAPA. Protocolos de pesquisa de novas drogas para o tratamento canino deverão ser registrados no MAPA e após avaliação no Ministério da Saúde dos aspectos de saúde pública poderão liberados (ARRUDA, 2009).

2.8.2 Do homem

Tanto nas formas visceral e mucocutânea o tratamento medicamentoso é indicado principalmente nos casos de lesões incapacitantes ou desfigurantes. Existem vários esquemas terapêuticos baseados de forma geral em Antimônios, Anfotericina B, Paromomicina e Pentamida. Cetoconazol e Itraconazol, entre outros, também são usados. O esquema de tratamento do homem é igual ao dos cães, mas por fatores ainda não muito bem elucidados apresenta maior eficácia de cura, uma vez que os cães acometidos apresentam seguidamente episódios de recidiva (BRASIL, 2006).

2.9 Discussão sobre o tratamento dos cães

A decisão pelo tratamento se deve ao simples fato de que a doença não é uniformemente fatal e de que alguns cães podem apresentar cura espontânea (RIBEIRO, 2007). Deve se destacar sempre que a leishmaniose visceral canina é mais resistente à

terapia do que a terapia humana e a cura parasitológica é raramente obtida (ARRUDA, 2009).

Por estes fatores é importante que haja uma avaliação clínica detalhada do paciente além de serem realizados os exames como hemograma, perfil bioquímico, sorologia para leishmaniose, proteinograma (eletroforese das proteínas séricas), nunca esquecendo do diagnóstico parasitológico. Ao proprietário, quando optar pelo tratamento, deve-se explicar a doença detalhadamente, informar sobre a impossibilidade de cura, a possibilidade de transmissão, as medidas profiláticas e o custo do tratamento, além de alertar sobre a necessidade de colaboração por sua parte (RIBEIRO, 2007).

REFERÊNCIAS

- 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, 2009. p. 68-90.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. p. 122.
- CAMARGO, L. M.; BARCINSKI, M. A. Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. **Ciência Cultura**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 34-37, 2003.
- CERQUEIRA, E. J. L. et al. Considerações sobre pulgas (Siphonaptera) da raposa *Cercocyon thous* (Canidae) da área endêmica de leishmaniose visceral de Jacobina, Bahia, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 33, n. 1, p. 91-93, jan./fev. 2000.
- CORRALES, G. M. Leishmaniosis Canina: situación actual en Europa, diagnóstico y control. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 35, p. s227-s229, 2007. Suplemento 2.
- COUTO, C. G.; et al.. **Doenças protozoárias polissistêmicas**: medicina interna de pequenos animais. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 1031-40.
- DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, Oxford, v. 27, n. 5, p. 305-318, Sept. 2004.
- GONZÁLEZ, U. A. et al. Interventions for american cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v. 15, n. 2. Apr. 2009.
- GONTIJO, C.M.F.; MELO, M.N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Belo Horizonte, v. 7, n. 3, p. 338-349, set. 2004.
- GROSS, T.L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. **Skin Diseases of the Dog and Cat**: clinical and histopathologic diagnosis. 2. ed. United Kingdom: Blackwell Scienc, 2005. p. 312-19.
- MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 23, suplemento 1, p. 41-45, 2004.
- MISHRA, B. B.; KALE, R. R.; SINGH, R. K.; TIWARI, V. K. **Alkaloids**: future prospective to combat leishmaniasis. *Fitoterapia*, 80: 81–90. 2009.

PROGRAMA DE ZOONOSES. **Manual de Zoonoses**. 2. ed. Programa de Zoonoses, Região Sul, 2010. v. I, p. 70-89

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, 24(12): 2948-2952. 2008.

REY, L. **Bases da parasitologia médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002. 379 p.

RIBEIRO, V. M. **Leishmaniose Visceral Canina**: aspectos de tratamento e controle. *Clínica Veterinária* (São Paulo), v. 71, p. 66-76, 2007.

SALZO, P.S. Aspectos Dermatológicos da Leishmaniose Canina. **Nosso Clínico**, Ano 11, n. 63, p. 30- 34, 2008.

SANTA ROSA, I. C. A; OLIVEIRA, I. C. S. Leishmaniose Visceral: uma zoonose reemergente. **Clínica Veterinária-Saúde Pública**, São Paulo, v. 2, n. 11, p. 24-28, nov.-dez. 1997.

SCOTT, D. W. MILLER W. H. ; GRIFFIN, C. E. **Dermatologia de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. 1130 p.

SILVA, F.S. Patologia e Patogênese da Leishmaniose Visceral Canina. **Revista Trópica**: ciências agrárias e biológicas, Boa Vista, v.1, n.1, p. 20, 2007.

SUNDAR, S.; RAI, M. Laboratory diagnosis of Visceral Leishmaniasis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**. v. 9, n. 5, p. 951–958, 2002.

TEICHMANN, C.E. et al. Evidence of venereal and transplacental transmission of Canine Visceral Leishmaniasis in southern Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, 39(4) : 1003, Aug. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis. **Weekly Epidemiological Record**, Genève, v. 77, n. 44, p. 364-372, Nov. 2002.