

Leishmaniose e os tratamentos disponíveis – Revisão de literatura

Leishmaniasis and the treatments available - Literature review

Danielle Marques de Oliveira, Mirna Ribeiro Porto²

1 Aluna de Iniciação Científica e do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade ICESP

2 Professora Doutora do Curso de Medicina Veterinária e Orientador a de Iniciação Científica da Faculdade ICESP de Brasília

Resumo: A Leishmaniose Visceral Canina é umas das doenças causadas por protozoários de maior acometimento e preocupação em todo o mundo. Isso deve se principalmente pelo fato da sua fácil disseminação através do vetor flebótomo *Lutzomya longipalpis* e pela impossibilidade de cura do principal reservatório presente nos meios urbanos, o cão. As formas de controle aplicadas e existentes hoje no Brasil se baseiam no controle da proliferação do vetor e do seu contato com animais infectados, com o uso de coleiras e *pour-ons* contendo substâncias inseticidas e repelentes, assim como de seu repasto em outros animais e humanos. Em caso de animais soropositivos, a medida a ser tomada é a eutanásia, visando dessa forma, diminuir a quantidade de reservatórios viáveis na sociedade. Entretanto, por motivos de afetividade e de bem-estar animal, essa é uma medida controversa que gera muitos questionamentos sobre sua efetividade, levantando debates no Brasil sobre a possibilidade de se investir no tratamento dos animais, assim como é feito em outros países. O principal impedimento para que isto ocorra, é a falta de tratamentos autorizados pelos órgãos de saúde, pois estes são à base de medicamentos utilizados no tratamento humano o que é proibido segundo a Portaria Interministerial nº 1.426/2008.

Palavras-Chave: leishmaniose, tratamento, controle.

Abstract: Visceral Canine Leishmaniasis is one of the diseases caused by protozoa of major concern and concern throughout the world. This is mainly due to its easy dissemination through the phlebotomine vector *Lutzomya longipalpis* and the impossibility of curing the main reservoir present in urban environments, the dog. The forms of control applied and existing today in Brazil are based on the control of vector proliferation and its contact with infected animals, the use of collars and pour-ons containing insecticides and repellents, as well as their repast in other animals and humans. In the case of seropositive animals, the measure to be taken is euthanasia, in order to reduce the amount of viable reservoirs in society. However, for reasons of affectivity and animal welfare, this is a controversial measure that raises many questions about its effectiveness, raising debates in Brazil about the possibility of investing in the treatment of animals, as it is done in other countries. The main impediment for this to occur is the lack of treatments authorized by health agencies, since these are based on medicines used in human treatment, which is prohibited according to Interministerial Ordinance No. 1,426 / 2008.

Key words: leishmaniasis, treatment, disease control.

Contato: dani.marques.oliveira@gmail.com, mribeiroporto@gmail.com

Pesquisa Financiada pelas Faculdades Integradas Promove de Brasília e Faculdade ICESP, por meio do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa - NIP. Edital número 02/2017.

Introdução

A leishmaniose é uma doença de caráter antroponozoonótico de grande importância mundial, e isso remonta sua descoberta desde o início do século XX por William Leishman e Charles Donovan, que encontraram o protozoário em um soldado indiano; a evolução da identificação deste agente e sua ligação com a doença calazar em 1903 por Ross, que assim criou o gênero *Leishmania* e o denominou *Leishmania donovani*.

O cultivo em 1904 por Rogers e as observações de Patton em 1907 adicionaram informações importantes para os próximos passos que desvendariam as causas da doença em outros locais no mundo. Isso sem falar que, em 1885 na Bahia, Cerqueira já havia levantado a hipótese de serem os flebotomos os vetores de tal doença. Outras espécies do gênero continuaram a ser relatadas, em 1908 *L. infantum* por Charles Nicole e mais tarde, em 1937, *L. chagasi*, por Chagas e Cunha, sendo esta a causadora da Leishmaniose visceral na América. Estas últimas, posteriormente, foram identificadas como sendo a mesma espécie em pesquisas moleculares e consideradas a partir deste momento como sendo sinônimos (MAURÍCIO et, al. 2000; MORAES, 2016).

A dimensão do acometimento desta doença no mundo se resume em ser endêmica, na Europa, Ásia, África e nas Américas. No Brasil a leishmaniose se concentrava nas Regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, porém a partir de 2009, a região Sul foi incluída com o acometimento de casos humanos autóctones na cidade de São Borja, passando então a mesma ser também considerada endêmica em todo o território nacional (PAYANO, 2018).

A predominância do número de casos relatados tanto no Brasil como em outros países tem relação direta com às características geográficas, climáticas, econômicas e culturais das populações, além da urbanização de regiões da periferia de cidades que levam ao surgimento de verdadeiras epidemias em médias e grandes cidades, mesmo que bem estruturadas. Para figurar melhor esta situação em 2010 o nordeste obteve 47,1% dos casos seguido por, Norte (18,0%), Sudeste (17,8%), Centro-Oeste (8,6%) e Sul (0,1%) (MOURA, 2017).

A leishmaniose é uma doença causada pelo protozoário intracelular obrigatório *L. infantum*; tem como vetor o flebótomo *Lutzomya longipalpis* fêmea, hospedeiro invertebrado necessário para uma das partes do ciclo do mesmo; e o cão,

hospedeiro vertebrado de grande importância na disseminação da doença, pois este possui uma susceptibilidade maior que outros mamíferos, além de ser o de maior proximidade com a população humana (MORAES, 2016).

A doença em cães pode muitas vezes passar despercebida e ou assintomática e em humanos ser confundida com outras enfermidades, os sintomas são inespecíficos, pois dependem da resposta imunitária do hospedeiro, e o local da deposição de imunocomplexos, podendo ser cutânea ou visceral.

O controle desta doença é o maior desafio das políticas públicas de saúde, tanto humana como veterinária, pois apesar de haver o tratamento para humanos, e recentemente este ter sido autorizado para os cães, o controle do flebótomo é de suma importância, mas de grande dificuldade por este ser um vetor muito resistente e adaptável aos diversos meios, como o rural e urbano e aos inseticidas repelentes existentes no mercado. Para diminuir a incidência de contato do *Lutzomya* sp. com os hospedeiros vertebrados, indica-se o uso de repelentes nas casas e abrigos dos animais, principalmente nos horários de maior atividade do vetor que é o crepuscular e início da noite; além do uso de repelentes nos humanos e animais expostos e com diagnóstico positivo.

O tratamento existente para os humanos possui uma resposta satisfatória, mas não é indicado e autorizado para ser utilizado nos cães, para se evitar uma possível resistência do parasito a estes fármacos. Os cães soropositivos até outubro de 2016, quando a **Nota Técnica Nº 11/2016** autorizou a comercialização e uso do medicamento Miltefozan nestes animais, tinham indicação de eutanásia, para que, desta forma, diminuísse o número de animais passíveis de transmissão da leishmaniose. Porém, esta medida sempre levantou diversas discussões entre tutores e protetores dos direitos animais, tendo como justificativa de esta não ser a melhor e eficaz medida de controle. Desta forma, o tratamento para estes animais era realizado de maneira irregular por médicos veterinários que corriam o risco de perder suas carteiras caso fossem denunciados. Estes tratamentos utilizavam-se de medicamentos humanos, mesmo com a proibição da Portaria Interministerial nº1.426 de 11 de julho de 2008, ao uso destes (VARGAS, 2017) sob a responsabilidade dos tutores mediante assinatura de termo de compromisso.

Diante de tais informações e da importância desta doença para a comunidade, saúde pública e veterinária, este projeto tem como objetivo o de levantar os principais medicamentos e protocolos utilizados para o tratamento de cães com leishmaniose em uma revisão bibliográfica dos últimos anos sobre tal tema.

Revisão Bibliográfica

Agente

A leishmaniose é uma doença infecto-parasitária, que tem como agente etiológico o protozoário do gênero *Leishmania* spp., pertencente à família *Trypanosomatidae*, ordem *Kinetoplastida* (MORAES, 2016). Contempla espécies unicelulares digenéticas (heteróxenos) o que lhe confere uma grande variedade antigênica; dentro deste grupo, 3 são de maior acometimento na infecção de Leishmaniose Visceral: *Leishmania donovani* na Ásia e África, *Leishmania infantum* na Ásia, Europa e África e *Leishmania chagasi* nas Américas (MAIA, 2013). A ordem *Kinetoplastida* compreende organismos de uma única mitocôndria (cinetoplasto) rica em DNA mitocondrial (KDNA) (SANTOS, 2007; MAIA, 2013; MORAES, 2016).

Este parasita possui duas formas, uma flagelada, o promastigota, que contém o núcleo redondo ou oval, e o cinetoplasto em forma de bastão, com um flagelo livre e longo saindo de sua parte anterior, encontrada no intestino médio do vetor invertebrado fêmea; já a outra forma, amastigota, não possui flagelo, é imóvel e intracelular obrigatória; são esféricas ou fusiformes, com núcleo grande e arredondado, cinetoplasto em forma de um pequeno bastonete e vacúolos (SANTOS, 2007; MAIA, 2013; MORAES, 2016).

Ciclo Infectivo

A disseminação da leishmaniose e o seu desenvolvimento envolvem dois hospedeiros essenciais para que o ciclo biológico do parasito seja completo, o invertebrado, flebótomo *Lutzomya longipalpis* fêmea, e o vertebrado, principalmente mamíferos, como os canídeos e o homem. O ciclo pode ter início quando o flebótomo fêmea ao realizar a ingestão de sangue pela picada em hospedeiro vertebrado para a maturação de seus ovos, ingere junto a forma amastigota no interior das células do sistema monocítico fagocitário encontradas na derme do hospedeiro infectado., estas em seu intestino se transformarão em forma promastigota procíclica e posteriormente para a forma metacíclica que estará presente na probóscide do inseto (MORAES, 2016; MOURA, 2017; VIOL, et.al. 2014).

Quando o vetor refaz o repasto, inocula o parasito em sua forma promastigota metacíclica no hospedeiro vertebrado, que é fagocitado pelas células do sistema fagocítico mononuclear periféricas, mediado por receptores na superfície do macrófago; dentro do vacúolo parasitóforo dessas células, a promastigota volta a sua forma amastigota e pela resistência ao fagolisossoma inicia a divisão binária dentro deste até que o mesmo se rompa e libere diversas formas amastigotas que irão infectar outras células, como neutrófilos e leucócitos, que serão fagocitados

novamente, ocorrendo então a disseminação pelas vias linfáticas e hematológica para outros órgãos como baço, medula óssea, fígado, ocorrendo deste modo a forma crônica da doença e tornando o hospedeiro passível de transmitir a doença quando picado pelo vetor novamente, perfazendo o ciclo (MAIA, 2013; PAYANO, 2018; SILVA, 2016; VIOL, 2014).

Vetor, hospedeiro e reservatórios.

Por ser um parasito heteróxico, ou seja, necessita de mais de um hospedeiro para completar seu ciclo biológico, o *leishmania spp.* possui o invertebrado pertencente à ordem díptera, família *Psychodidae*, subfamília *Phlebotominae*, das espécies *Lutzomyia longipalpis*, presente nas cinco regiões do Brasil e *L. cruzi*, específica do estado do Mato Grosso do Sul; conhecidos popularmente como flebotomíneos e vulgarmente, como “mosquito-palha” e “birigui”, que também é o vetor (MAIA, 2013; MOURA, 2017).

De acordo com FORATTINI (1960), os flebotomíneos são insetos dípteros, psicodídeos, de pequeno porte, corpo piloso, delgado e diferem-se dos demais dípteros por, principalmente, desenvolverem todo seu estágio larvar em matéria orgânica contida no solo e não em água. Quando adultos, apresentam dimorfismo sexual, alimentam-se de seiva para manter a homeostase, mas as fêmeas precisam de uma dieta sanguínea para maturação ovariana, e assim prosseguir com a oviposição e manutenção do ciclo vital (MORAES, 2016).

Estas características para seu desenvolvimento, antes encontradas em ambientes silvestres e rurais, têm avançado para regiões urbanas, principalmente periferias de grandes centros, que não possuem condições básicas de higiene e saneamento. Além do acúmulo de lixo e matérias orgânicas presentes em galinheiros, chiqueiros, canis, paióis e peridomiciliar. Situação agravada no período chuvoso e após, pois o solo se mantém úmido o que resulta na eclosão das pupas. (MORAES, 2016).

O outro hospedeiro importante para a evolução da *Leishmania*, spp são os vertebrados, em geral mamíferos silvestres, como raposas, marsupiais, roedores, tatus e preguiças (MAIA); já em ambiente doméstico os cães (*Canis familiares*), são os principais animais susceptíveis, assim como hospedeiros e reservatórios, pois possuem um alto parasitismo na pele, que também é o local em que mais aparecem os sintomas da *leishmania spp.*, essa situação facilita a transmissão do protozoário ao flebotomo quando este se alimenta e perfaz seu repasto em outros animais, inclusive o homem, que tem como papel ser um hospedeiro acidental (MOURA, 2017). Segundo PIRAJÁ (2013) o gato está sendo alvo de questionamentos

quanto ao seu papel como reservatório nos centros urbanos com altas taxas de incidência da doença em cães e humanos (MAIA, 2013).

Patogenia

A presença do parasito no organismo dos vertebrados desencadeia uma resposta inadequada do sistema imunitário, que pode tanto ser positiva eliminando o, quanto contrária ao próprio organismo promovendo alterações imunomediadas em todos os sistemas e órgãos. Estas podem ser do tipo humoral com a produção de anticorpos e linfócitos B, ou celular, com atuação de células THelper (T) (Payano, 2018; PINHÃO, 2009).

A presença das células T é decisiva na evolução da doença, uma vez que estas auxiliam os macrófagos a controlar a infecção. Elas induzem a produção de interferon- γ (IFN- γ) e TNF- α pelas células Th1 CD4+ e CD8+ ativando os macrófagos que fagocitarão os parasitas, eliminando os. Outro fator importante é o da produção de interleucina (IL) 2, e do fator necrosante tumoral- α e IL-12 que agem como protetores contra a doença (PINHÃO, 2009).

Já as células Th2 induzem a proliferação das células B e produção de IL-4, IL-6 e IL-10, que é característica da resposta humoral, resultando em plasmocitose e aumento da produção de imunoglobulinas principalmente da classe IgG e em particular as subclasses IgG1, IgG2, sendo estas alterações responsáveis pela sintomatologia da doença no animal, por agirem com os antígenos do parasito, promovendo a produção de imunocomplexos que vão se acumulando em diversos órgãos, como baço, fígado e linfonodos (MOURA, 2017; MAIA, 2013; SILVA, 2013). Porém as alterações patológicas não se resumem à deposição de imunocomplexos, mas também à ação direta do parasito, que induz uma resposta inflamatória não supurativa.

Pode se desta maneira supor que os animais com resposta celular mais exacerbada não apresentam sinais clínicos, porém continuam sendo reservatórios. Já os animais com a resposta humoral mais ativa, são animais que podem apresentar se com a doença subclínica, auto-limitante ou doença grave (MORAES, 2016; SANTANA, 2017). Os cães geralmente apresentam a resposta humoral, podendo a doença ficar inaparente por longos períodos, devido ao período de incubação de meses a anos, não sendo incomuns, os animais que apresentam sinais da doença serem diagnosticados com mais de um ano, motivo pelo qual o cão é reservatório de maior importância para a saúde pública (PINHÃO, 2009). Segundo CORRÊA et.al, (2007) nos cães sintomáticos observa-se uma proliferação do parasita nos macrófagos, devido a uma redução no número de linfócitos T CD4+, o que sugere a ausência de resposta

imune efetiva no sentido de eliminar o parasita (MOURA, 2017).

Achados Clínicos e Patológicos

Por ter caráter sistêmico, a leishmaniose apresenta uma diversidade de sinais e alterações a depender da resposta imune do animal, do local da ação, interação e deposição dos imunocomplexos e dos tecidos lesionados.

Segundo SHERDING (2006) e SILVA (2016) no hemograma, as alterações encontradas são trombocitopenia, anemia normocítica normocrômica, linfopenia, leucocitose com desvio à esquerda e teste de Coombs positivo. No exame bioquímico pode apresentar níveis aumentados de uréia e alanina amino transferase (ALT), creatina normal ou aumentada e baixa concentração de albumina. Assim como hiperproteinemia, leucopenia associada a linfopenia ou leucocitose (MAIA, 2013).

Alterações conformacionais e de tamanho nos órgãos alvo de deposição de imunocomplexos como, hepatoesplenomegalia, esplenomegalia, linfadenomegalia e hiperqueratose, que inclusive é um dos tecidos mais atingidos inicialmente (NISHIDA e DELMASCHIO, 2017). Histologicamente foram observadas deposições de fibras de colágenos, caracterizando fibrose sistêmica associada ao parasitismo tecidual e a processos degenerativos e inflamatórios (MORAES, 2016).

Sinais clínicos

Devido às alterações já mencionadas, os sinais clínicos dependem do sistema acometido, e esses não ajudam no diagnóstico por serem inespecíficos e que podem ser confundidos com os de outras enfermidades, inicialmente o local onde os primeiros sinais são detectados são na pele, por ser este o local da picada e deposição dos parasitos, progredindo para as vísceras e retornando a infectar a pele (MORAES, 2016).

Na pele e anexos são notados cerca de 56 a 90% dos casos, como má qualidade do pelo, descamação furfurácea, úlceras nas zonas de decúbito, e na ponta da orelha que raramente são pruriginosas; hiperqueratose do plano nasal e das almofadinhas plantares, onicogribose, que é o crescimento exagerado das unhas, assim como fragilidade nas mesmas, tornando as quebradiças; alopecia na cabeça, com um típico óculos ao redor dos olhos, orelhas, tronco e membros; dermatite pustular estéril e dermatite nodular mucocutânea também são notadas; os sinais vão aparecendo de acordo com a densidade de células infectadas presentes, o que é determinante na capacidade de transmissibilidade destas no repasto no vetor (PAYANO, 2018; PINHÃO, 2009).

A lesões oculares como inflamação mononuclear-plasmocitário do trato uveal,

conjuntivite difusa ou nodular, blefarite nodular ou supurativa, esclerite difusa ou nodular, ceratoconjuntivite, glaucoma, panoftalmia, uveíte anterior ou posterior, sendo granulomatosa ou difusa, exoftalmia e corrimento são as mais comuns, atingindo cerca de 16 a 80% dos cães. (PAYANO, 2018; SANTANA, 2017).

Concomitante aos sinais descritos o animal pode apresentar emagrecimento progressivo, perda de apetite, anemia, anorexia, letargia, fraqueza, estes sintomas podem ser decorrentes da competição parasitária aos nutrientes e lesões renais (PINHÃO, 2008). Segundo PINHÃO (2009) a atrofia muscular e perturbações no sistema locomotor podem ocorrer devido a poliomiosite e poliartrite pela deposição de imunocomplexos. Existem casos mais severos, como a osteólise, principalmente nos ossos longos, apresentando os animais dor à palpação e à flexão/extensão dos membros.

As lesões renais são a principal causa de óbito em animais com leishmaniose, e são causadas pela deposição de imunocomplexos e de LTCD4+ nos glomérulos que resultam em glomerulonefrite membranoproliferativa e nefrite intersticial. A insuficiência decorrente destas alterações proporciona o aparecimento de sintomas como vômito, polidipsia, poliúria, (PINHÃO, 2009). Segundo MARQUES (2008) a presença de proteínas na urina (proteinúria) pode levar ao aparecimento de sintomas compatíveis com síndrome nefrótica, tais como hipoalbumemia, ascite, edema periférico e hipercolesterolemia (SANTANA, 2016).

Distúrbios de coagulação devido a vasculite e trombocitopenia, e disfunção plaquetária decorrente de uremia podem ocorrer, apresentando o animal epistaxe unilateral, que também podem ser decorrentes de úlceras nasais (PINHÃO, 2009). Outros achados típicos são segundo Ciaramella & Corona (2003) que 89% dos canídeos afetados apresentam linfadenomegalia, que pode se restringir a apenas um dos linfonodos ou ser generalizada. A esplenomegalia ocorre em 54% dos casos (PINHÃO, 2009).

O importante a se saber é que as manifestações clínicas dependem da densidade de parasitos presentes na pele, linfonodos, baço e medula óssea, assim como da resposta imune do animal.

Diagnóstico

A importância do correto e rápido diagnóstico de animais para leishmaniose não se aplica somente aos com sinais clínicos e suspeitos de possuírem a doença, mas também a cães clinicamente saudáveis que são de áreas endêmicas. Os testes utilizados para a detecção do agente no organismo do animal podem ser

sorológicos, parasitológico e molecular (PAYANO, 2018).

No Brasil o Ministério da Saúde indica a combinação de dois testes sorológicos pra a confirmação da doença no animal, além das observações clínicas previamente realizadas, este são, Ensaio de Imunoadsorção Enzimático – ELISA e Reação de Imunofluorescência Indireta – RIFI, e a partir de março de 2012, foi introduzido novo método de diagnóstico rápido, oferecido pelo estado por meio da Biomanguinhos/ Fiocruz, o Dual Path Platform (DPP®) baseado na imunocromatografia; estes são empregados também em estudo de soroprevalência em inquéritos caninos amostrais e censitários. Em casos de animais suspeitos com sorologia positiva em regiões não endêmicas é indicado a pesquisa parasitológica direta por Citologia Aspirativa por Agulha Fina (CAAF) para a confirmação (MAIA, 2013; MORAES, 2016).

Mesmo com diversos meios de diagnóstico, existem fatores que podem mascarar os resultados, tanto para falsos positivos (RIFI) como para falsos negativos (ELISA). Doenças hemoparasitárias como a *Ehrlichia canis* e *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), baixa ou nula resposta humoral e sua respectiva soroconversão e infecções oportunistas devido a imunossupressão decorrente da doença (MORAES, 2016; PINHÃO, 2009). Para a confirmação além de se utilizar a pesquisa parasitológica, pode se usar a pesquisa molecular do DNA pela Reação em Cadeia em Polimerase (PCR) do parasito no organismo do animal.

Outros testes sorológicos podem ser empregados, como a Fixação de complemento (FC), Teste de Aglutinação Direta (TAD) e Imunoeletoforese (PAYANO, 2018), além de cultura em placa com meio específico e imunodifusão (PINHÃO, 2009).

Tratamento

Uma vez testados, os animais com resultado positivo para leishmaniose, a orientação segundo o Ministério da Saúde em 2006 era a de eutanásia; em 2008 o mesmo órgão proibiu o uso de medicamentos de uso humano para o tratamento de cães soro positivos, evitando desta maneira a seleção de estirpes resistentes aos mesmos, ou de fármacos não registrados no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) (NISHIDA e DELMASCHIO, 2017).

Mesmo com essa situação os animais continuaram a ser tratados com diversos fármacos e protocolos, com o intuito de diminuir a carga parasitária e sinais clínicos, melhorando a condição de vida desses animais e aumentando sua expectativa de vida, pois a cura não é possível, devido à localização do parasito ser intracelular e em alguns tecidos menos

vascularizados, como pele, humor vítreo e tecidos queratinizados, o que dificulta a passagem dos fármaco por essas estruturas e barreiras; desta forma as dosagens exatas para se alcançar um resultado favorável são variáveis de acordo com estado do animal e o tipo de acometimento da doença nele (PINHÃO, 2009).

O tratamento para humanos no Brasil tem como medicamento de primeira escolha o Antimonial Pentavalente, Glucantime® (antimoniato de N-metil glucamina), atuando no mecanismo bioenergético das formas amastigotas da *Leishmania* spp. por meio de glicólise e beta-oxidação, que ocorrem nas organelas denominadas glicossomas. A segunda opção para casos refratários ao antimonial, é a Anfotericina B, ou sua versão lipossomal, sendo esta menos tóxica, que é utilizada em gestantes e indivíduos imunossuprimidos, como portadores de HIV; atua tanto nas amastigotas como nas promastigotas. Outros medicamentos utilizados em combinação são: paramomicina ou aminosidina, imidazóis, purinas (alopurinol) o imiquimod (agente imunomodulador), sitamaquine, medicamento anticancerígeno (MORAES, 2016). De acordo com a portaria “PORTARIA INTERMINISTERIAL Nº 1.426, DE 11 DE JULHO DE 2008” estes medicamentos estão proibidos no tratamento de animais soropositivos para *Leishmania* spp (NISHIDA e DELMASCHIO, 2017).

Na Europa o uso da Miltefosina (hexadecilfosfolina, HepC), o (Milteforan®) em animais com leishmaniose ocorre desde 2007, porém a comercialização deste medicamento no Brasil não era aprovada pelo MAPA, tornando o inacessível; porém por meio da nota técnica conjunta nº 001/2016 MAPA/MS, assinada pelo MAPA e pelo Ministério da Saúde, foi autorizado o registro do produto Milteforan® (Virbac Saúde Animal), para o tratamento da leishmaniose visceral de cães no Brasil, já que este não é utilizado no tratamento de humanos (MOURA, 2017).

Diante de tantas variáveis quanto ao tratamento de cães com leishmaniose, serão apresentados os principais medicamentos utilizados, sendo autorizados ou não, de acordo com o estadiamento realizado por médico veterinário e comprometimento do tutor em dar prosseguimento do protocolo até que sejam atingidas as metas, como de diminuir carga parasitária, evitando a contaminação do flebótomo, e da melhora clínica do animal. Sabendo se também que na maioria dos casos são de longa duração, custo dispendioso e com chances de recidivas após o fim do tratamento sem a esterilidade do parasita no organismo do animal.

Fármacos

- Antimonial Pentavalente

De acordo com FAYET (2000), os dois compostos – stibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina – são fármacos leishmanicidas, por alterarem as vias da glicólise, β -oxidação de ácidos gordos e fixação do dióxido de carbono do parasita, bem como na inibição das enzimas glicossomais fosfofrutoquinase e fosfofenolpiruvato carboxiquinase, o que conduz à sua morte (PINHÃO, 2009).

O protocolo utilizado é de 100 mg intravenoso ou subcutâneo a cada 24 horas por 3 a 4 semanas. Possui diversos efeitos colaterais, como vômito, diarreia, dor e fibrose muscular, formação de abscessos, tromboflebite e insuficiência renal causada pela alta taxa de imunocomplexos circulantes por conta da morte dos parasitas. Deste modo é necessário que sejam acompanhadas as funções renais durante e após o tratamento (MAIA, 2013; PINHÃO, 2009).

No Brasil este medicamento é de uso humano, sendo distribuído exclusivamente pelo Ministério da Saúde o que o torna indisponível para o tratamento em cães, ao contrário do que acontece na Europa onde além de ser o medicamento de primeira escolha é distribuído para uso veterinário como Glucantime® Merial sem que haja interferência no tratamento em humanos (SCHIMMING, 2012).

- Alopurinol

Este fármaco tem como princípio inibir a xantina oxidase, para reduzir a concentração de urato no soro sanguíneo; no parasita ele é metabolizado e convertido em iosina que é uma forma inativa capaz de se incorporar ao seu DNA; deste modo a hipoxantina-guaninafosforiltransferase (HGPRT) é inibida, o que interrompe a síntese de RNA e impede a síntese de proteína do parasito, inibindo sua multiplicação e levando o à morte, sendo classificado como leishmanioestático. (SCHIMMING, 2012; PAYANO, 2018).

A dosagem recomendada é de 10 a 20mg/kg duas vezes ao dia por via oral; por sua baixa toxicidade pode ser mantido por toda a vida do animal, com o intuito de se manter uma baixa parasitemia no mesmo e evitar a infecção do flebótomo e conseqüentemente da disseminação do parasito. (SCHIMMING, 2012; PAYANO, 2018; PINHÃO, 2009). Este medicamento também é um aliado para se melhorar as condições clínicas, normalizando se os parâmetros hematológicos e bioquímicos (resolução da anemia, aumento da relação albumina/globulina e restabelecimento dos níveis de células T CD4+) (SILVA, 2016).

Os efeitos adversos podem ser: febre, leucopenia, distúrbios cutâneos e elevações de enzimas de baixa intensidade, devendo se também avaliar se regularmente as funções hepática e renal, uma vez que pode ocorrer

xantínúria e formação de urólitos de xantina, principalmente se houver doença hepática concomitante (PINHÃO, 2009; SCHIMMING, 2012).

Apesar de bons resultados, o alopurinol utilizado isoladamente não consegue diminuir a carga parasitária a níveis de remissão, mesmo que com altos índices de animais com baixa parasitemia na pele; devendo este ser utilizado em conjunto com protocolos leishmanioestáticos e para manutenção do tratamento. (MORAES, 2016; PINHÃO, 2009).

- Domperidona

Segundo REGUERA et, al. (2016), este medicamento à base de benzimidazol é utilizado como anti-emético em humanos, além de ser um galactogogo, promovendo a produção de prolactina, como antagonista do receptor D2, desde a hipófise que melhora a resposta inata TH1 e posterior liberação de INTy, IL 2, IL 12 e TNF (PAYANO, 2018).

É muito utilizado nas fases iniciais da doença, auxiliando a reduzir o risco de desenvolver a enfermidade, porém sem que seja eximida por completo. A dosagem é de 0,5mg/kg/dia por até quatro semanas (PAYANO, 2018).

- Sulfato de Aminosidina

Este fármaco é um aminoglicosídeo que age bloqueando a síntese proteica ribossomal e alterando a permeabilidade da parede citoplasmática do parasita (PAYANO, 2018; PINHÃO, 2009).

A dosagem indicada é de 10 a 20 mg/kg/dia, intramuscular, entre 14 e 30 dias, de acordo com a evolução do animal; porém por ser altamente nefrotóxico e ototóxico, seu uso deve ser interrompido após esse período. Possui uma alta taxa de remissão perto de 100%, porém as recidivas após a interrupção do tratamento estão entre 50 e 100 dias. (PINHÃO, 2009).

- Pentamidina

É um antifúngico que inibe a transcrição e replicação do DNA do parasita, apesar da sua eficácia possui efeitos adversos como formação de abscessos no local da injeção, dor, edema local, hipoglicemia, destruição hepática irreversível, nefrotoxicidade e hipotensão durante a administração devido à sua alta toxicidade (PAYANO, 2018; PINHÃO, 2009).

Segundo PINHÃO (2009) a dosagem recomendada é de 4 mg/kg uma ou três vezes por semana, durante 6 semanas no mínimo, ou por via intraperitoneal, devendo neste caso ser diluído a 1/10.

- Anfotericina B

Ação fungicida graças ao mecanismo de se

unir ao ergosterol na membrana celular do fungo, o que resulta em desequilíbrio osmótico levando a morte celular; nos parasitas também tem ação reconhecida, e um destes é o *Leishmania spp*, que tem sua membrana afetada com o surgimento de poros aquosos. Estas características o tornam um fármaco leishmanicida, reduzindo de forma significativa as manifestações clínicas, a carga parasitária e os níveis de anticorpos (PAYANO, 2018; PINHÃO, 2009; SILVA, 2016).

Seus efeitos adversos nos animais ocorrem principalmente por conta da sua nefrotoxicidade, pois tem ação nas células dos túbulos renais, induzindo a uma vasoconstrição renal. Por este motivo os níveis de creatinina devem ser monitorados durante todo o tratamento. A dosagem indicada é de 0,5mg/kg a cada três dias, por três meses. Deve ser administrada via endovenosa lenta, podendo ocorrer flebite, glomerulonefrite, hipertermia, anafilaxia e anorexia durante o tratamento. (PINHÃO, 2009).

- Anfotericina B Lipossomal

Uma versão criada com o objetivo de diminuir os efeitos adversos e direcionar o fármaco para o local da infecção. Por ser incorporada aos lipossomas, reage menos com o colesterol da parede celular, diminuindo sua nefrotoxicidade. Possui custo ainda mais elevado que o de sua precursora, mas é uma boa opção para cães nefropatas (PINHÃO, 2009).

- Marbofloxacin

Antibiótico a base de fluoroquinolona de segunda geração, age também como imunomodulador, pois favorece a produção de NO, IL 6 e TNF. Sua dosagem é de 2mg/kg/ dia por 28 dias; porém possui altos índices de reincidência (PAYANO, 2018).

- Metronidazol e Cetoconazol

Outros antifúngicos da família dos imizóis, com ação em bactérias, protozoário e agentes anaeróbios, age no metabolismo proteico, inibindo a síntese de ergosterol e de ácidos nucleicos pelo bloqueio da 14 – demetilase; além de intensificar a glicogenólise o que diminui as reservas de glicogênio do parasita, resultando em sua morte (NERY et, al., 2017).

- Miltefosina

Aprovado recentemente pela Nota Técnica Nº 11/2016 MAPA, o medicamento a base de hexadecilfosfocolina, pertencente ao grupo das alcilfosfocolinas, registrado comercialmente como Milteforan® (Virbac Saúde Animal), é um medicamento antineoplásico que segundo REGUERA et. Al (2016) tem como princípio observado *in vitro* e *in vivo*, a alteração do metabolismo de ácidos graxos e esterol; ativa o mecanismo similar a apoptose da célula no cinetoplasto e disfunção da mitocôndria. Promove

também um aumento da resposta de Th1, que elevam os níveis de IFN γ , resultando da estimulação da produção de NO e radicais reativos de oxigênio dentro do vacúolo dos macrófagos, eliminando os parasitos. (MOURA, 2017; PAYANO, 2018; PINHÃO, 2009).

A dosagem indicada é de 2mg/kg via oral, podendo ser misturada na ração por 28 dias, continuando em concentrações plasmáticas por até 28 dias após o término do tratamento. Por ser um quimioterápico deve ser corretamente armazenado e manuseado pelos proprietários que devem utilizar luvas. Por esse mesmo motivo não deve ser administrado em cadelas gestante ou em aleitamento devido ao alto grau de teratogenicidade (PINHÃO, 2009). Segundo PINHÃO (2009) os efeitos adversos relatados são a nível gastrointestinal, apresentando os animais vomito, diarreia e inapetência.

Como outros medicamentos utilizados para o tratamento de leishmaniose, não elimina totalmente o parasita do organismo do animal sendo indicado o uso concomitante com outros fármacos para a manutenção do tratamento (PAYANO, 2018).

Protocolos de Tratamento

Como descrito nas resenhas sobre os principais medicamentos utilizados para o tratamento de *leishmania. spp*, as terapias não garantem a cura completa e existem índices de reincidências consideráveis, principalmente quando utilizados isoladamente. Diante do exposto alguns dos principais protocolos administrados no Brasil serão exemplificados; a escolha da melhor terapia irá depender da avaliação clínica, estadiamento da doença e condições dos tutores em auxiliar e se dedicarem à mesma, pois deve ser seguido até o fim para que o animal não sofra com recidiva da enfermidade em grau mais acentuado e para evitar a manifestação de resistência do parasita diante dos fármacos antes utilizados.

- I. Leishmaniostáticos: Alopurinol; Imonomoduladores - Marbofloxacin; Leishmanicida como a Miltefosina (NISHIDA, 2017).
- II. Antifúngicos: Cetoconazol associados ao Antiprotozoário, Metronidazol e ao Leishmaniostático - Alopurinol, (NERY, 2017).
- III. Antifúngicos: Anfotericina B e Anfotericina B lipossomal (PINHÃO, 2009).
- IV. Leishmanicida: Miltefosina com Leishmaniostático: Alopurinol (PINHÃO, 2009)
- V. Leishmanicida: Antimoniato de N-metilglucamina com Leishmaniostático (Alopurinol) (PINHÃO, 2009).
- VI. Leishmanicidas: Miltefosine em associação com Antimoniato de Meglumine e Alopurinol (SILVA, 2016).

Adicionalmente a esses protocolos, tem-se

administrado doses de vacinas terapêuticas, auxiliando no controle dos sinais clínicos impedindo a evolução da doença para formas polissintomáticas e morte (SILVA, 2009). Além de diminuir a carga parasitária na pele do animal, reduzindo desta forma a continuidade do ciclo de transmissão pela picada do flebótomo (SILVA, 2009).

Profilaxia

Diante da importância, gravidade e dificuldades demonstradas sobre o diagnóstico, tratamento e complicações devido à infecção, a melhor opção a ser tomada pelos tutores, comunidade e governantes é de diminuir o contágio de animais e humanos, evitando se o contato do flebótomo tanto com indivíduos doentes quanto sãos; pois desta maneira minimizando a disseminação do protozoário.

As medidas de controle adotadas pelo Ministério da Saúde, segundo o Manual de Controle e Vigilância de Leishmaniose Visceral de 2006 (MCVLV) possuem o objetivo de reduzir as taxas de letalidade e 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 (BRASIL, 2006).

As medidas preventivas são diferentes a depender do foco e são assim listadas no Manual (MCVLV, 2006):

- I. **Medidas de proteção individual para humanos**, que estimula o uso de mosquiteiro com malha fina, telagem de portas e janelas, uso de repelentes, não se expor nos horários de atividade do vetor (crepúsculo e noite) em ambientes onde este habitualmente pode ser encontrado;
- II. **Dirigidas ao Vetor**, manejo ambiental, através da limpeza de quintais, terrenos e praças públicas, a fim de alterar as condições do meio, que propiciem o estabelecimento de criadouros de formas imaturas do vetor. Medidas simples como limpeza urbana, eliminação dos resíduos sólidos orgânicos e destino adequado dos mesmos, eliminação de fonte de umidade, não permanência de animais domésticos dentro de casa, entre outras, certamente contribuirão para evitar ou reduzir a proliferação do vetor;
- III. **Controle da população canina errante**, que são importante disseminadores de diversas doenças, inclusive *Leishmania spp.*;
- IV. **Controle na Doação de animais**, previamente testados para leishmaniose e tomadas as devidas providências em casos negativos e positivos;
- V. **Vacina anti-Leishmaniose**, no Brasil existem vacinas registradas junto ao MAPA,

porém seu uso ainda não possui a eficácia totalmente comprovada, o que implica na adoção dessa medida pelos tutores devido seu alto custo;

- VI. **Uso de telas em canis individuais ou de uso coletivo**, para evitar o contato do flebótomo com esses animais, principalmente nos horários em que o mesmo está mais ativo, como ao entardecer;
- VII. **Coleiras impregnadas com Deltametrina 4%**, que comprovadamente repele o contato do flebótomo com o animal, além de diminuir seu tempo de vida, resultando na diminuição da propagação do protozoário. O uso desta deve ser tanto em animais saudáveis como acometidos da doença;
- VIII. **Eliminação da população canina soropositiva**, medida controversa tanto por motivos de bem-estar animal, sentimental de seus tutores, quanto da comprovada ineficácia em diminuir os casos de leishmaniose canina e humana, principalmente em regiões já endêmicas.

Discussão

A preocupação mundial em se controlar a expansão da leishmaniose em humanos e animais a cada dia fomenta pesquisas quanto à melhor medida de prevenção e tratamento para os mesmos. É reconhecido que a redução do contato dos vetores com os indivíduos susceptíveis é de suma importância, porém como a cada dia estes se adaptam ainda mais aos grandes centros urbanos, a dificuldade em fazê-lo é desviada para outras formas de controle, como a dos reservatórios domésticos mais próximos ao homem, que no caso é o cão. Sendo então adotadas medidas para eliminar os animais com diagnóstico positivo para leishmaniose, mesmo que os meios para essa confirmação sejam passíveis de erros, o que pode levar ao julgamento animais sãos e deixar sem medidas de controle animais acometidos da doença.

As formas de prevenção existentes como vacinas e coleiras repelentes não são 100% eficazes, e pouco incentivadas pelo Governo, o que eleva seu custo e abre uma janela de risco tanto para animais quanto para humanos. O que poderia ser evitado caso fossem realizados convênios entre governo e indústrias de coleiras e vacinas, para promover o maior número de encoleiramento e imunização dos animais, o que geraria segundo ORLANDI (2011) o efeito rebanho de proteção, mesmo em animais não encoleirados e não imunizados, reduzindo-se a força de infecção pela barreira imposta pela coleira e aumento dos anticorpos contra o parasito. Além disso, reduz a pulverização de inseticidas, prejudiciais ao meio ambiente, além de representar gastos bem menores do que os desprezados com a censurável eliminação da vida

de animais (SCHIMMING, 2012).

Os tratamentos existentes para a afecção são autorizados no Brasil somente para humanos, para que desta forma seja evitado a seleção de estirpes resistentes aos mesmos, prejudicando assim o tratamento da população. E a miltefosina de uso veterinário possui custo elevado, por ser um produto importado, impossibilitando sua popularização, mantendo a população carente das medidas de controle do governo, no caso a eutanásia.

Porém, caso os animais passíveis de tratamento o fizessem, juntamente com as outras formas de controle e prevenção, diminuiriam se as chances do flebótomo ingerir a forma contaminante da *Leishmania spp.* Pois os protocolos disponíveis apesar de não curarem os animais, diminuem a carga parasitária nos mesmos, ficando sua pele e anexos, local acessível ao vetor, praticamente livres do parasito, interrompendo assim o ciclo biológico. Com a adoção dessas medidas a nível nacional, seria possível diminuir a incidência de novos casos da doença e promover eficazmente o seu controle.

Em seu estudo, SILVA (2016) demonstra que a eficácia da eutanásia de cães positivos não diminui a incidência de casos novos de leishmaniose, e que inclusive é uma medida onde não foi observada diferença estatística da incidência de casos de leishmaniose humana, quando se comparou uma área que foi adotada a eutanásia de cães e outra área sem o uso dessa medida.

Segundo o Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV), as ações de vigilância epidemiológica voltadas aos cães incluem: alertar os serviços e a classe médica veterinária quanto ao risco da transmissão da LVC; conscientizar a população sobre a ocorrência da doença na região, os sinais clínicos e os métodos para o diagnóstico, bem como as medidas preventivas para eliminação dos prováveis criadouros do vetor (BRASIL, 2010).

No entanto, o crescimento desordenado das cidades periféricas em direção às zonas rurais e silvestres, geralmente, acompanhado de saneamento básico e coleta de lixo precário e falta de conscientização da população quanto aos riscos a que estão expostos, aumenta as taxas de disseminação da leishmaniose. Isto demonstra que o programa não é praticado com a frequência, empenho e seriedade que deveria.

FERRER (2002) afirma que em zonas endêmicas, muitos dos casos de leishmaniose surgem secundariamente a fatores

imunossupressores, como, determinados medicamentos e outras doenças crônicas. Levando, deste modo, ao desequilíbrio da imunidade do hospedeiro que apresenta então os sintomas clínicos da doença (PINHÃO, 2009), fatores que são notados em regiões como as citadas anteriormente.

Diante do exposto, por que então as medidas de controle e prevenção continuam sendo as mesmas, quando está mais do que provado que ao invés de diminuir a disseminação da leishmaniose, tem se visto o contrário? Quais leis e projetos deveriam ser revistos? E qual a real atenção deve se dar às comunidades menos favorecidas e mais suscetíveis?

Esses questionamentos são refeitos a cada dia por diversas entidades protetoras dos animais, com o apoio de médicos veterinários, simpatizantes da causa e membros de grupos que visam a saúde única de forma mais ampla, entendendo que o meio ao qual os humanos vivem está diretamente ligado ao seu bem estar e saúde, e desta forma, os animais nele inseridos também são importantes para a manutenção desse estado, e que se as formas de controle a eles incumbidas não faz o devido efeito, para eles também não o farão.

Considerações Finais

Após as pesquisas realizadas nesse projeto sobre a etiologia, patogenia, epidemiologia, tratamento e formas de controle e prevenção da leishmaniose foi possível constatar que muito ainda deve ser feito a respeito. As formas de diagnósticos devem ser mais precisas, evitando se falsos resultados, tanto para positivos como negativos. O incentivo às pesquisas para a produção de vacinas eficazes, sem que esta interfira no resultado de exames que podem ser realizados posteriormente; assim como o de fármacos e protocolos seguros para o tratamento que garantam a manutenção do estado clínico e da capacidade infectante do animal.

O papel do governo em regiões endêmicas, com maior atividade dos agentes de saúde junto às comunidades mais necessitadas, assegurando que estas auxiliem no diagnóstico e prevenção da leishmaniose tem de ser potencializado, pois está claro que nestes locais os programas de controle não estão conseguindo atingir suas metas.

E por fim, que o médico veterinário possa ter autonomia e ciência sobre a melhor medida a ser tomada quando diante de um positivo para *Leishmania spp.* sob seus cuidados, agindo sempre com ética e responsabilidade para com a saúde pública e única.

Referências

1. MAIA, L.S. Leishmaniose visceral canina: Aspectos clínicos e hematológicos de casos suspeitos e confirmados atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Brasília em 2011, Brasília, 2013.

2. BRASIL. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Brasília. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2006.
3. MORAES, A.R.D.P. de. "Avaliação da combinação da oxigenação hiperbárica com óleos de *Copaifera sp* e *Carapa guianensis* no tratamento da leishmaniose experimental" - Universidade Estadual de Campinas - Instituto de Biologia. Campinas, 2016.
4. MOURA, L.D. Proteínas recombinantes e seu uso no diagnóstico de leishmaniose visceral canina – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA), da Universidade Federal do Piauí – Teresina, 2017.
5. NERY, G., BECERRA, D.R.D., BORJA, L.S., MAGALHÃES-JUNIOR, J.T., SOUZA, B.M.P.S, FRANKE, C.R., VERAS, P.S.T., LARANJEIRA, D.F., BARROUIN-MELO, S.M. Avaliação da infectividade parasitária a *Lutzomyia longipalpis* por xenodiagnóstico em cães tratados para leishmaniose visceral naturalmente adquirida – 2017.
6. NISHIDA, L.H.G & DELMASCHIO, I.B. Leishmaniose Visceral Canina – Revisão de - Revista Científica de Medicina Veterinária-UNORP. 2017.
7. PAYANO, V.J.H. Avaliação dos achados Clínicos, Hematológicos e Bioquímicos Séricos em Cães naturalmente infectados por *Leishmania infantum*, submetidos a Tratamento Experimental – UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO – Programa de Pós-Graduação em Biociência animal. Recife. 2018.
8. PINHÃO, C.P.R. Leishmaniose Canina – Estudo de 158 Casos da Região de Lisboa – Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa. 2009.
9. SANTANA, M.A. Estresse Oxidativo em Cães (*Canis familiaris*) Linnaeus, 1785, naturalmente infectados com (*Leishmania*) *infantum chagasi* (CUNHA E CHAGAS, 1937) SHAW, 2002, submetidos a Tratamentos Experimental. Recife. 2017.
10. SANTOS, L.R. Tese de Doutorado – Avaliação de Protocolos para Indução de Resposta Imune Contra Antígenos Recombinantes de - *Leishmania chagasi*. Salvador. Bahia. 2007.
11. SCHIMMING, B.C. Leishmaniose Visceral Canina – Revisão de Literatura. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. Ano X. Nº 19. Periódico semestral. Julho de 2012
12. SILVA, K. R. Avaliação Hematológica, Bioquímica e Clínica do uso de Dietilditiocarbamato (DECT) no Tratamento In Vitro e In Vivo da Leishmaniose Visceral Canina Natural e Experimental. Salvador. Bahia. 2016.
13. VARGAS, E. & PINTO, L. – “Leishmania” Reflexos Sobre o Manejo do Mundo em Contexto de Risco Sanitário. Vivência – Revista de Antropologia. – Nº. 49.2017.
14. VIOL, M.A., AQUINO, M.C.C, NETO, L.S., OLIVEIRA, B.C.M., KANETO, C.N., ZUCATTO, A.S., BRESCIAN, K.D.S. Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Canina no Brasil – Revisão de Literatura. UNIMAR CIÊNCIAS. 2014.