ASPECTOS GERAIS DA LEISHMANIOSE VISCERAL

Alana Carolina Capais Rodrigues[1], Luciene Patrici Papa[2]
[1]Discente do curso Medicina Veterinária – Centro Universitário Sudoeste Paulista – UNIFSP- Avaré/SP, alana_capais@outlook.com.
[2] Docente do curso Medicina Veterinária – Centro Universitário Sudoeste Paulista – UNIFSP- Avaré/.

RESUMO

A leishmaniose visceral é uma zoonose reemergente que está aumentando na zona urbana. É causada pelo protozoário da família Trypanosomatidae e existem várias espécies de leishmania, sendo que cada apresenta manifestações clínicas diferentes, como lesões cutâneas, ou lesões sistêmicas com sinais clínicos diversos. O objetivo do trabalho foi descrever os aspectos gerais da Leishmaniose Visceral, com auxílio de revisão de literatura. A transmissão da leishmaniose ocorre através da picada da fêmea do mosquito palha infectado. O mosquito inocula a forma promastigota no cão ou no homem e essa, por sua vez, entra no sistema monofagocitário e se transforma na forma amastigota começando a reprodução. O cão é um reservatório da doença, uma vez que, depois de contaminado, produz as amastigotas. Desta forma, quando um mosquito o picar irá contrair a leishmania, podendo passá-lo para outros mamíferos saudáveis. Os sinais clínicos da leishmaniose visceral são inespecíficos, podendo ser confundidos com outras doenças. Para tanto, utiliza-se testes para confirmar o diagnóstico. O objetivo do tratamento no cão é apenas diminuir a quantidade de amastigotas circulantes, uma vez que só tem a cura clínica. Por isso a prevenção é a melhor forma de tratamento, com as vacinas, repelentes e a limpeza do ambiente.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Zoonose. Cães. Mosquito Palha.

1 INTRODUÇÃO

As doenças causadas por protozoários em seres humanos são consideradas um grande problema de saúde pública no mundo. Entre elas, estão as leishmanioses que, além de seres humanos, também acometem outros mamíferos. A leishmaniose visceral (LV) é a segunda principal doença causada por protozoários e se destaca pela alta incidência e distribuição da doença e, além disso, a possibilidade de assumir casos graves e letais (MICHELETTI; BEATRIZ, 2012).

A doença é generalizada nas áreas tropicais e subtropicais e encontrada em 97 países da Europa, África, Ásia e América (NASCIMENTO, 2019). No ano de 2016 o Ministério da Saúde recebeu 3.626 notificações de casos de LV em humanos, com 275 mortes registradas em todo o País (BRASIL, 2016). Dados sobre a infecção e o número de cães submetidos à eutanásia não são precisos, devido à falta de diagnóstico e a não exigência de subnotificação (ALBUQUERQUE, 2019).

As leishmanioses são causadas por parasitos protozoários pertencentes à ordem Knetoplastida e família Trypanosomatidae (FONSECA, 2013). 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* que são sinônimos, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania lainsoni*, *Leishmania naiffi*, *Leishmania shawie*, *Leishmania lindenbergi* (ALBUQUERQUE, 2019; SEHN, 2019).

São transmitidas através da picada das fêmeas dos flebotomíneos infectados, dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomya* (FONSECA, 2013). 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 (SEHN, 2019).

Deste modo, o objetivo do trabalho foi descrever os aspectos gerais da leishmaniose visceral, uma zoonose re-emergentes, especificando etiologia, ciclo, patogenia, sinais clínicos, diagnostico, tratamento e prevenção, com auxílio de revisão de literatura.

2 DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

O agente etiológico da doença é um protozoário tripanosomatídeo intracelular do gênero *Leishmania*. As leishmanias possuem ciclo biológico heteroxênico, necessitando assim, de dois hospedeiros, um vertebrado, como cães e humanos, e um invertebrado, como o inseto vetor. 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, sendo esta, a mais importante no Brasil (SEHN, 2019).

As leishmanias são organismoss pleomórficos, ou seja, são encontrados sob duas formas, de acordo com o hospedeiro. A forma flagelada, denominada promastigota, é formada por flagelos extracelulares e encontrada no trato digestório dos hospedeiros invertebrados. Já a forma aflagelada, amastigota, está presente nos hospedeiros vertebrados e é intracelular obrigatório do sistema fagocítico mononuclear (MARTINS, 2015).

Leishmaniose é transmitida ao cão e ao homem pela picada da fêmea de flebotomíneo contaminada (SEHN, 2019). Das aproximadamente 900 espécies de flebotomíneos, em torno de 70 têm sido implicadas na transmissão da leishmaniose. No

Brasil, o principal vetor envolvido na transmissão do parasita é o flebotomíneo da espécie *Lutzomyia longipalpis*, mais conhecido como mosquito palha. Entretanto no estado do Mato Grosso do Sul (MS) já se tem registrado transmissão através da espécie *Lutzomyia cruzi* (NASCIMENTO, 2019).

Medindo cerca de 1 a 3 mm, corpo coberto de pelos, de coloração 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. Durante o dia, esses insetos ficam essencialmente em repouso, em lugares sombreados e úmidos, protegidos do vento e de predadores naturais. 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 (SEHN, 2019).

A transmissão ocorre quando o mosquito se alimenta do hospedeiro infectado, ingerindo macrófagos contaminados por amatigotas de *Leishmania* que, dentro do sistema digestório do flebotomíneo vão se transformar em promastigotas flagelados. Essas promastigostas 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 (SEHN, 2019).

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, consequentemente, ao quadro crônico da doença. Muitos aspectos da patogênese da doença são atribuídos aos anticorpos produzidos, que formam imunocomplexos que se depositam em diversos tecidos, gerando lesões inflamatórias (SEHN, 2019). 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 tipo de resposta está intimamente ligado ao curso clínico do paciente. Assim, quando a resposta mediada por células é predominante, o sistema imune é capaz de

combater a infecção e a doença permanece subclínica (CARNEIRO, 2016). Por isso 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 (SEHN, 2019).

As alterações hematológicas e bioquímicas na leishmaniose canina não são específicas (NASCIMENTO, 2019) e embora limitados para diagnóstico de LVC, são muito úteis para avaliação do estado clínico do animal e extensão das lesões, podendo fornecer indicações sobre o prognóstico da doença (BRAZ et al., 2015), sendo caracterizados por anemia normocítica normocrômica, aumento na proteína total, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, aumento de creatinina e ureia e manutenção da atividade de enzimas hepáticas (SEHN, 2019).

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 linfoide (FARIA; ANDRADE, 2012). Outro método muito utilizado é o 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 (SEHN, 2019).

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. 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 n° 001/2016 MAPA/MS, o Ministério da Saúde deferiu o registro do fármaco miltefosina, utilizado para o tratamento de cães com leishmaniose visceral canina (SEHN, 2019). Dessa forma, surgiu uma alternativa aos tutores de cães portadores da doença que se recusavam a permitir a eutanásia do animal (BRASIL, 2016).

Foi observado que a miltefosina age não só inibindo o crescimento da população de parasitos no hospedeiro, como também como leishmanicida, dependendo da concentração. Sua administração é por via oral, devendo ser feita durante 28 dias ininterruptos. Outra medicação utilizada é o alopurinol, que é o único medicamento recomendado pela Organização Mundial de Saúde para o tratamento da Leishmaniose Canina, sendo muito utilizado no tratamento à longo prazo. Seu uso é muitas vezes combinado com o uso de antimoniato de meglumina ou da miltefosina (SEHN, 2019).

Outra opção de tratamento, é o uso da vacina, ou seja, imunoterapia, pois o uso de uma vacina canina pode reduzir o papel deste reservatório de infecção e interromper a transmissão da *Leishmania* para humanos e pode eliminar a necessidade de eutanásia, dessa forma, vários estudos demonstraram graus de eficácia variáveis em abordagens de vacinas profiláticas e terapêuticas na LVC (NASCIMENTO, 2019). É recomendado o uso da imunoterapia por meio da Leishtec® em doses duplas a cada 21 dias sendo feitas em 3 aplicações e então esses animais receberiam doses de reforço a cada 6 meses, somado a domperidona 0,5 a 1mg/kg, via oral, a cada 12 horas, durante 30 dias com reforço semestral. Esse protocolo pode ainda ser associado ao uso do alopurinol e miltefosina dependendo do estadiamento da doença (FREITAS, 2019). Assim, se a imunização é capaz de prevenir a transmissão do parasita ao vetor, a vacinação dos cães pode ser o principal método para o controle da doença em áreas endêmicas. Como resultado da pesquisa sobre o desenvolvimento de vacinas contra a LVC, o Brasil tornou-se o primeiro país do mundo a oferecer vacinas disponíveis comercialmente para imunizar cães (NASCIMENTO, 2019).

Já para prevenção, aplicação da vacina é feita a partir de quarto mês de vida do animal, em três doses com intervalo de 21 dias exatos entre cada aplicação, devendo ser repetida anualmente. Para que os cães estejam aptos a recebê-la, devem ser classificados como assintomáticos e é indispensável à realização de exames sorológicos com resultado negativo (LARSSON; LUCAS, 2016).

Em humanos o tratamento também é realizado com antimoniais pentavalentes, porém essas drogas são tóxicas e nem sempre efetivas. Como alternativa pode utilizar a anfotericina B, pentamidinas e imunomoduladores. Novas drogas e formulações das que já são utilizadas estão em desenvolvimento (SILVA, 2018).

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, o uso de inseticidas de ação residual, desinsetização de residências, uso de repelentes, colocação de telas de proteção em janelas e portas e evitar o acúmulo de matéria orgânica, uso de coleira impregnada com deltametrina 4%, ou inseticidas tópicos à base de permetrina; limpeza do ambiente, realizar educação em saúde acerca da leishmaniose visceral (SCHIMMING, 2012; MOREIRA, 2013).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leishmaniose Visceral é uma doença reemergente que acomete tanto humanos como os animais, sendo de grande preocupação da saúde pública, uma vez que o diagnóstico é complicado, podendo ter vários sinais clínicos inespecíficos, o que se pode confundir com outras doenças de rotina. Como no cão não tem tratamento eficiente, apenas para tentar diminuir a proliferação das amastigotas e dependendo do caso é recomendado a eutanásia. Cabe ao médico veterinário incentivar as medidas profiláticas, principalmente o uso das vacinas para os cães, que é de grande eficácia para o controle e prevenção da doença, sendo recomendado fazer o teste sorológico antes da aplicação da vacina com reforço anualmente. Além disso, é necessário realizar outras medidas de prevenção como o uso de coleiras especializadas, repelentes e limpeza do ambiente, para diminuir os vetores e a transmissão tanto pra outros animais como para os humanos.

4 REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, A. S. **Padronização da técnica de imunocitoquímica no diagnóstico da leishmaniose visceral canina.** (Tese de Doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 57f. Lavras-MG, 2019.

BRASIL - Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2013. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, p. 1-122, 2016.

BRAZ, P. H. et al. **Perfil hematológico de cães naturalmente infectados por leishmania spp.** Acta Veterinaria Brasilica, v. 9, n. 1, p. 87–90, 2015.

CARNEIRO, L. A. **Estudo prospectivo sobre a dinâmica da evolução clínica e imunológica da infecção por Leishmania (Leishmania) infantum chagasi em área endêmica de Leishmaniose no Estado do Pará.** (Dissertação de Mestrado), Universidade de São Paulo. 93 p. São Paulo, 2016.

FARIA, A.R; ANDRADE, H. M. **Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática.** Revista Pan-Amaz Saude, v.3, n.2, p.47-57, 2012.

FONSECA, A.M. **Diagnóstico de leishmaniose visceral utilizando proteínas de leishmania infantum com função desconhecida.** 2013. (Dissertação de Mestrado), Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciência Biológicas, Minas Gerais, 2013.

FREITAS, L.C. **Leishmaniose Canina: Relato de Caso.** Cruz das Almas. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciências Agrarias e Biológicas, Curso de Medicina Veterinária. Bahia, 2019.

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.

LARSSON, C. E, LUCAS, R. T**ratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária. São Caetano do Sul:** Interbook, p. 313-344, 2016.

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.

MARTINS, N.S. et al. **Alterações da matriz extracelular esplênica em cães naturalmente infectados com Leishmania (Leishmania) infantum chagasi.** Ciência Animal Brasileira. v.16, n.1, p.103-115, jan./mar. 2015.

MICHELETTI, A. C.; BEATRIZ, A. **Progressos recentes na pesquisa de compostos orgânicos com potencial atividade leishmanicida.** Revista Virtual Química. v.4, n.3, p.268-286. 2012.

MOREIRA, M.L. **Duração da imunidade vacinal na leishmaniose visceral canina: Perfil fenotípico e funcional da atividade fagocítica anti-Leishmania chagasi.** Belo Horizonte, 2013. (Dissertação de Mestrado), Centro de Pesquisas René Rachou. Área de concentração: Biologia Celular e Molecular.

NASCIMENTO, L. F. M. **Imunoterapia na Leishmaniose Visceral Canina.** (Tese de Doutorado)- Universidade Federal do Piauí – Programa de Pós Graduação em Ciência Animal- 84f., Teresina-PI, 2019.

SCHIMMING, B.C. **Leishmaniose visceral canina – Revisão de literatura.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, v.10, n.19, p.17, julho 2012.

SEHN,C. B. **Leishmaniose Visceral Canina**- Revisão bibliográfica e relato de dois casos. Porto Alegre. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2019.

SILVA, C.M.H.S. **Leishmaniose visceral canina – Revisão de literatura.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde. v. 16, n. 1, p.12. 2018.