

• LeishGuide MSD® •

#EUCUIDOCOMSCALIBOR



CUI
DA
DO

é para a
vida toda.

•PREFÁCIO DOS AUTORES•

Biografia

ALDAIR JUNIO WOYAMES PINTO



Possui graduação em Medicina Veterinária pela Faculdade de Estudos Administrativos de Minas Gerais (FEAD Minas) (2009), mestrado em Patologia Investigativa pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (2011), doutorado em Patologia Investigativa pela UFMG (2013) e pós-doutorado em Patologia Investigativa pela UFMG (2016). Atualmente é professor da FEAD - Minas, da Faculdade Newton Paiva e do Centro Universitário Uni-BH, nas áreas de imunopatologia animal e clínica de pequenos animais. Tem experiência na área de imunopatologia veterinária, atuando principalmente nas áreas de doenças infecciosas e diagnóstico laboratorial de leishmaniose visceral canina. Vice-presidente da Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais - ANCLIVEPA Minas Gerais. Atua na região metropolitana de Belo Horizonte como clínico em diversos centros e hospitais veterinários, na área de diagnóstico e tratamento de cães com leishmaniose visceral.

VITOR MÁRCIO RIBEIRO



Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (1980), mestrado em Medicina Veterinária pela UFMG (1988), doutorado em Parasitologia pela UFMG (2001) e pós-doutorado pelo Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ Minas Gerais) (2018). Professor adjunto IV de doenças infectocontagiosas de cães e gatos, na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas). Ex-presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais em Ensino e Pesquisa da PUC Minas - CEUA PUC Minas. Diretor técnico da VISIOVET Diagnóstico Veterinário, diretor clínico do Santo Agostinho Hospital Veterinário. Vice-presidente do BRASILEISH - Grupo de estudos sobre leishmaniose animal, conselheiro da ANCLIVEPA Minas Gerais, 2º secretário da Associação Brasileira de Neurologia Veterinária (ABNV) e presidente da Sociedade Mineira de Medicina Veterinária. Atua como pesquisador e médico-veterinário nas áreas de clínica médica, infectologia, neurologia clínica e cirurgia geral e neurológica.

•INTRODUÇÃO•

A leishmaniose visceral humana (LVH), também conhecida como Kalazar, é uma doença sistêmica grave que, se não diagnosticada e tratada, pode ser fatal. Nas Américas, a LVH é endêmica em 12 países, no período de 2001-2017 foram registrados 59.769 novos casos, uma média de 3.516 casos por ano. Cerca de 96% (57.582) dos casos foram reportados pelo Brasil; entretanto, Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela estão entre os países com maior número de casos registrados. O número e a distribuição dos casos de LVH nas Américas, durante o ano de 2017, estão apresentados na Figura 1.

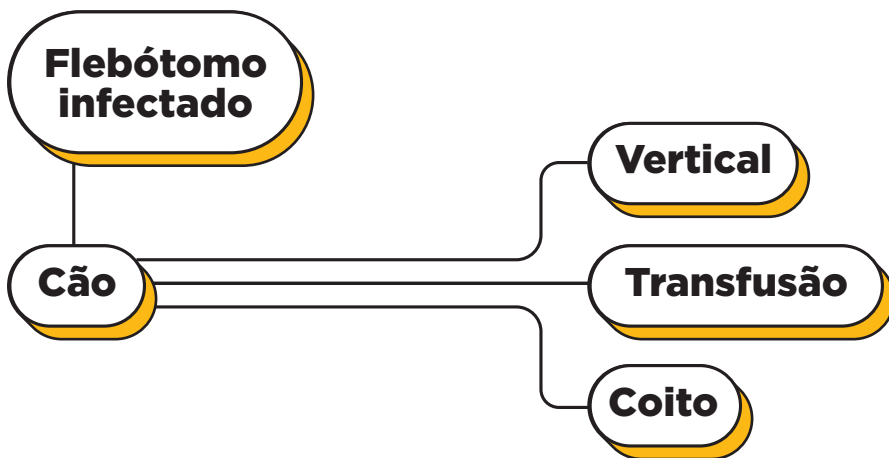
Figura 1 - Número, proporção de casos e incidência de leishmaniose visceral segundo países, Américas, 2017.

| Países | Número de casos | % | Incidência na população - risco ¹ | Incidência geral ² |
|--------------|-----------------|------------|--|-------------------------------|
| Brasil | 4.114 | 97,05 | 5,53 | 1,98 |
| Venezuela | 40 | 0,94 | 1,33 | 0,13 |
| Paraguai | 34 | 0,80 | 2,1 | 0,53 |
| Colômbia | 29 | 0,68 | 3,44 | 0,06 |
| Argentina | 9 | 0,21 | 1,07 | 0,02 |
| Honduras | 8 | 0,19 | 2,48 | 0,09 |
| El Salvador | 2 | 0,05 | 4,4 | 0,03 |
| Guatemala | 2 | 0,05 | 5,4 | 0,01 |
| México | 1 | 0,02 | 5,4 | 0,00 |
| Total | 4.239 | 100 | 5,23 | 0,74 |

Fonte: SisLeish-OPAS/OMS (2018). ¹Incidência por 100.000 habitantes, considerando a população das zonas de transmissão de LV nos países e regiões. ²Incidência por 100.000 habitantes, considerando a população total dos países com transmissão de LV.

O cão doméstico é considerado o principal reservatório urbano do agente e, por isso, tem sido o foco de grande parte das medidas de controle. Além disso, os animais infectados podem desenvolver uma grave enfermidade, muitas vezes fatal se não devidamente tratada. A transmissão se dá principalmente pela picada de flebotomíneos infectados, *Lutzomyia longipalpis*, *L. cruzi* e *L. migonei*. Outras formas de transmissão relacionadas são: transfusão de sangue, via transplacentária e coito (Figura 2).

Figura 2 – Formas de transmissão de *Leishmania infantum* no cão:



•PATOGENIA E SINAIS CLÍNICOS•

O estadiamento clínico do paciente é essencial para o prognóstico do tratamento da leishmaniose canina (LCan), entretanto é imprescindível que o diagnóstico seja correto. O cão suspeito de estar com essa infecção é classificado conforme sua condição: sintomático ou assintomático (Figura 3). Essa condição está ligada ao tipo de resposta imune do indivíduo infectado. Uma resposta imune considerada protetora da doença é predominantemente mediada por células Th1, que estimulam a produção de citocinas indutoras de atividade que combate a *Leishmania* pelos macrófagos. Por sua vez, quando a resposta imune está influenciada por populações de linfócitos Th2, ocorre a indução da produção de citocinas que estimulam linfócitos B com marcada resposta humoral produtora de anticorpos que combatem a *Leishmania* e que não têm proteção eficaz contra a infecção. Dessa forma, cães com resposta predominantemente Th1 tendem a ser assintomáticos, e aqueles com Th2, sintomáticos (Figura 3).

Figura 3 – Manifestação física em um cão infectado por *Leishmania infantum* conforme resposta imune (adaptado de Solano-Gallego, 2011).



Fotos: Cortesia do Dr. Aldair Junio Woyames Pinto.

•SINAIS CLÍNICOS QUE PODEM SER APRESENTADOS POR UM CÃO COM LEISHMANIOSE•



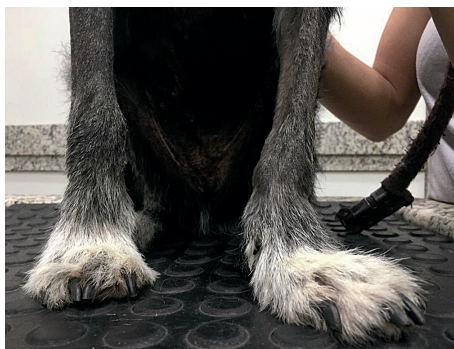
Alopecia, descamação facial e blefarite



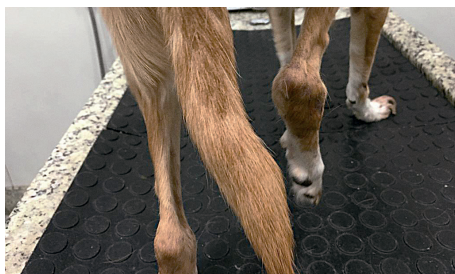
Apatia



Atrofia da musculatura temporal



Aumento de volume na articulação carpo radioulnar



Aumento de volume na articulação tibiotársica



Ceratitis e úlcera de córnea bilatetral

Fotos: Cortesia do Dr. Vitor Márcio Ribeiro.



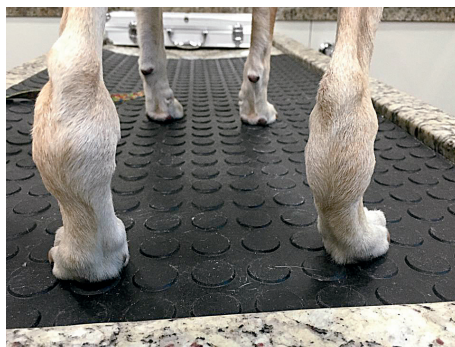
Dermatite facial, periocular e de ponta de orelha, com descamação acentuada



Descamação e alopecia facial



Descamação em região facial e ulceração em mucosa nasal



Edema bilateral metatarsiano



Edema de córnea



Emagrecimento e lesões cutâneas

Fotos: Cortesia do Dr. Vitor Márcio Ribeiro.



Emagrecimento



Inflamação em extremidade de orelha, com ulceração e vasculite



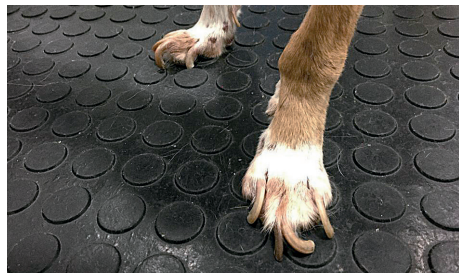
Lesão erosiva mucocutânea



Nódulo granulomatoso em conjuntiva ocular



Onicogribose, alopecia e ulcerações em região distal de membro pélvico



Onicogribose

Fotos: Cortesia do Dr. Vitor Márcio Ribeiro.



Caquexia



Úlcera na mucosa nasal

Fotos: Cortesia do Dr. Vitor Márcio Ribeiro.

•DIAGNÓSTICO•

O diagnóstico da LCan pode se dar quando o tutor procura o médico-veterinário para a primeira vacinação de seu cão contra a doença ou porque o animal manifesta alguma anormalidade. Em cidades enzoóticas para LCan, mesmo animais vacinados devem ser investigados quando apresentarem sinais compatíveis com a doença. Para o diagnóstico da infecção pela *Leishmania infantum*, poderão ser utilizados os seguintes testes:

1 - Testes Sorológicos:

- Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)
- Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI)
- Testes Rápidos (TRs)

2 - Testes Parasitológicos:

Esses testes servem para confirmar a infecção, mas não quantificam a carga parasitária. Para isso, os mais utilizados são:

- Citologia
- Imuno-histoquímica (IHQ)
- Cultura

3 - Testes Moleculares:

São muito sensíveis e específicos. Podem ser usados para confirmar a infecção, **Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) convencional** e, além disso, quantificar a carga parasitária, **qPCR real time**.

Assim, o diagnóstico da infecção pode ser resumido conforme demonstrado na Figura 4.

Figura 4 - Principais metodologias para o diagnóstico da infecção canina por *Leishmania infantum*

| Método | Técnicas |
|----------------|---|
| Sorológico | Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), ensaio imunoenzimático (ELISA) e testes imunocromatográficos. |
| Parasitológico | Citologia, histologia e cultura. |
| Molecular | PCR (convencional ou quantitativa). |

Fonte: BRASILEISH, 2018.

O fluxograma do atendimento a um cão para abordagem diagnóstica da LCan está apresentado na Figura 5.

Figura 5 - Fluxograma para abordagem diagnóstica em cães com ou sem manifestações clínicas de leishmaniose visceral.



*A sorologia quantitativa refere-se às diluições de RIFI e às mensurações da absorbância comparado ao *cut off* no ELISA.

**A sorologia qualitativa refere-se aos testes rápidos (Imunocromatografia e ELISA).

***Considera-se Título Alto: de 3 a 4x o ponto de corte ou o *cut off*.

Fonte: Adaptado de BRASILEISH, 2018.

Desta forma, baseado no fluxograma da Figura 5, o cão examinado poderá ser classificado como:

1 - Não infectado

2 - Exposto

3 - Infectado sadio

4 - Infectado doente

•ESTADIAMENTO DO CÃO INFECTADO POR *Leishmania infantum*•

Ele se dá por exames laboratoriais que verificarão suas condições fisiológicas frente a uma exposição, infecção sem doença ou infecção com doença. Os exames rotineiros para o estadiamento são o hemograma, os testes de função renal e hepática e as proteínas séricas, com a mensuração da fração albumina/globulinas. De frente aos resultados a estes testes e dos testes utilizados no diagnóstico da infecção seguirá a estratégia de tratamento. Esse momento está apresentado na Figura 6. Os medicamentos principais disponíveis no Brasil para a abordagem terapêutica à LCan são:

1 - Imunomoduladores

• Estimulantes - induzir resposta Th1

- Antígeno A2 + 1 mg saponina (2 frascos da vacina Leish Tec®): aplicados nos dias 0, 21, 42 e a cada seis meses (**Imunoterapia**).
- Domperidona: de 0,5 a 1 mg/kg, de 12/12 horas, por 30 dias e nova sequência a cada seis meses (**Imunomodulação**).

• Supressores - abordagem à síndrome da hiperviscosidade (imunocomplexos), nefropatia imunomediada, anemia hemolítica imunomediada, poliartrites imunomediadas.

- Corticosteroides
 - Prednisona / prednisolona: 1 mg/kg uma ou duas vezes por dia, conforme evolução.
 - Dexametasona: de 0,25 a 0,5 mg/kg uma vez por dia, conforme evolução.

2 - Medicamentos anti-Leishmania

- Alopurinol - efeito leishmaniostático: de 10 a 20 mg/kg, de 12/12 horas, em uso constante.
- Miltefosina (Milteforan®) - efeito leishmanicida: 2 mg/kg uma vez por dia, durante 28 dias.

3 - Medicamentos associados

- Anti-hipertensivos - Anlodipina, Benazepril, Enalapril
- Dietas terapêuticas - hipoproteicas (renais), seniores, dietas elaboradas por prescrição
- Controle de infecções - quinolonas (enrofloxacina, marbofloxacina) antimicrobianos de escolha
- Reposição sanguínea - transfusões (verificação de tipagem sanguínea e prova de compatibilidade)
- Manejo da doença renal aguda e crônica [IRIS (International Renal Interest Society)]
http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_DOG_Treatment_Recommendations_09May18.pdf

Figura 6 - Estadiamento clínico, manejo e tratamento da leishmaniose canina baseado na sorologia, sinais clínicos e achados laboratoriais. A análise terapêutica recomendada se baseia em protocolos atualmente disponíveis no Brasil (adaptado de SOLANO-GALLEGO et al, 2011, BRASILEISH, 2018).

| Estádios clínicos | Sorologia ¹ | Sinais clínicos | Resultados laboratoriais | Tratamento | Prognóstico |
|---|---|---|--|---|-----------------|
| I - Exposto/ Sem doença | Positiva com níveis de anticorpos baixos a médios/ parasitológico negativo | Ausentes | Sem alterações | Imunoterapia + imunomodulação | Bom |
| II - Infectado/ sem doença a doença leve | Negativa ou positiva com níveis de anticorpos baixos a médios/ parasitológico positivo | Sinais clínicos ausentes a leves, como linfadenopatia periférica, dermatite papular, emagrecimento discreto | Geralmente sem alterações/ Perfil renal normal | Imunoterapia + imunomodulação + alopurinol + miltefosina | Bom |
| III - Infectado/ doença moderada/ (proteinúria) | Positiva com níveis de anticorpos baixos a altos / parasitológico positivo | Sinais do Estágio II, além de outros como lesões cutâneas difusas ou simétricas, onicogribose, ulcerações, anorexia e emagrecimento | Anemia não regenerativa leve, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, síndrome da hiperviscosidade do soro (proteínas totais >12 g/dl) oriundos da formação de imunocomplexos, tais como uveíte e glomerulonefrite. Subestádios: a) Perfil renal normal (Creatinina <1,4 mg/dl; RPC <0,5 b) Creatinina <1,4 mg/dl; RPC = 0,5-1 | Imunoterapia + imunomodulação + alopurinol + miltefosina Diretrizes da IRIS (manejo da nefropatia e controle PSS) | Bom a reservado |

| Estádios clínicos | Sorologia ¹ | Sinais clínicos | Resultados laboratoriais | Tratamento | Prognóstico |
|---|---|---|---|---|-------------------|
| IV - Infectado/ doença grave com nefropatia leve a moderada | Positiva com níveis de anticorpos médios a altos/ parasitológico positivo | Sinais do Estádio III, além de tromboembolismo pulmonar ou síndrome nefrótica e doença renal em estágio final | Alterações do Estádio III, além de DRC no Estádio 1 (RPC >1) ou 2 (creatinina 1,4-2 mg/dl) da IRIS | Imunoterapia + imunomodulação + alopurinol + miltefosina Diretrizes da IRIS (manejo da nefropatia e controle PSS) | Reservado a pobre |
| V - Infectado/ doença muito grave com nefropatia grave | Positiva com níveis de anticorpos médios a altos/ parasitológico positivo | Sinais dos Estádio IV, além de tromboembolismo pulmonar ou síndrome nefrótica e doença renal em estágio final | Alterações do Estádio IV, além de DRC no Estádio III (creatinina 2,1-5 mg/dl) e IV (creatinina > 5 mg/dl) da IRIS, ou síndrome nefrótica (marcada proteinúria com RPC >5) | Imunoterapia + imunomodulação + alopurinol + miltefosina Diretrizes da IRIS (manejo da nefropatia e controle PSS) | Pobre |

Abreviações: IRIS (International Renal Interest Society); PSS (pressão sistêmica sanguínea); RPC (razão proteína-creatinina urinárias).
¹Em cães soronegativos ou com níveis de anticorpos baixos ou médios, a infecção deve ser confirmada por meio de citologia, histologia, imuno-histoquímica e/ou PCR. Níveis altos de anticorpos (aumento de 3-4 vezes acima do ponto de corte ou *cut-off* preestabelecido de um laboratório de referência) são conclusivos para o diagnóstico da infecção. ²Monitorar a cada 4 a 6 meses com exames sorológicos, parasitológicos e/ou moleculares, exames gerais para estadiamento e revisão de tratamento.

•CONTROLE•

O cão em tratamento deve ser controlado:

- Monitoramento clínico periódico a cada 4 – 6 meses (exames sorológicos, aferição da carga parasitária, estadiamento clínico e laboratorial)
- Exames de imagem – ultrassonografia (controle da imagem renal)
- Uso contínuo de inseticidas – tópico e colar (bloqueio da transmissão)

O cão não infectado sadio deve ser protegido:

- Vacinação contra LCan
- Uso contínuo de inseticidas – tópico e colar (proteção contra infecção)
- Evitar passeios dos cães em horários crepusculares e noturnos, em áreas enzoóticas (maior frequência dos vetores)

O ambiente deve ser controlado:

- Retirada de matéria orgânica do solo rotineiramente (cuidados dos jardins)
- Favorecer a insolação do solo
- Aplicação de inseticidas em ambiente peridomiciliar (canis, galinheiros e arredores) e intradomiciliares

•EDUCAÇÃO EM SAÚDE•

As medidas de saúde pública necessárias para a prevenção e controle da LCan visam o controle de LV em seres humanos. Para tanto, além das medidas direcionadas aos cães individualmente, são necessários investimentos no controle da população canina vadia e educação continuada para as comunidades afetadas, médicos-veterinários e agentes de saúde pública. Você, como médico-veterinário, é essencial não somente na prevenção, diagnóstico e tratamento dos cães, mas também na educação em saúde para os tutores dos animais sobre as medidas de prevenção e controle da LCan. A medicina veterinária é um dos pilares do conceito **Saúde Única** que rege atualmente o pensamento científico e as práticas de saúde pública.

•REFERÊNCIAS•

BRASILEISH, Grupo de Estudo em Leishmaniose Animal; FONSECA, ALS; RODRIGUEZ, A; NOGUEIRA, FS et al. DIRETRIZES PARA O DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA LEISHMANIOSE CANINA. BRASILEISH - Grupo de Estudo em Leishmaniose Animal; Ed. Agitta, Três Lagoas - MS 2018 (Publicação Oficial).

MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários, NOTA TÉCNICA Nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA. PROCESSO Nº 21000.042544/2016-94.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/50505>

RIBEIRO VM. Leishmanioses. In: Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais; De Nardi AB, Roza MR, organizadores. PROMOVET Pequenos Animais: Programa de Atualização em Medicina Veterinária: Ciclo 1. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2016. p. 107-50. (Sistema de Educação Continuada a Distância; v.3).

RIBEIRO VM, OTTINO J, TABANEZ P, TELES PPA, NOGUEIRA FS. Clinical Management of seropositive dogs for visceral leishmaniasis, asymptomatic and with no infecting potential for sand flies. 6th World Congress on Leishmaniasis WorldLeish6 16th-20th May, Toledo, 2017, C1768.

SOLANO-GALLEGO L, MIRÓ G, KOUTINAS A, CARDOSO L, PENNISI MG, FERRER L, et al. Leishvet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. Parasites & Vectors. 2011 May 20; 4:86.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Control of the Leishmaniasis. Geneva: WHO (Technical Report Series 949); 2010:104.

CUIDADO

é para a vida toda.

• CARACTERÍSTICAS DA SCALIBOR®



Inseticida e repelente à base de deltametrina 4%, com eficácia comprovada por estudos científicos contra mosquitos da família Phlebotomidae (*Phlebotomus sp* e *Lutzomyia sp*)*.



Tecnologia **exclusiva** de liberação do ativo.



Auxilia no controle de carrapatos e pulgas.



Não tem cheiro.



Resistente à água.



Até 4 meses de proteção contra moscas, como *Stomoxys calcitrans* e *Musca domestica*.



Utilização em cães a partir de **3 meses** de vida.



Até **4 meses** de proteção contra o mosquito transmissor da **leishmaniose**.



Cães grandes: 25 g



Cães pequenos e médios: 19 g

*Estudos comprovam que a ampla utilização das coleiras **Scalibor** em cães, além de protegê-los, também reduz o risco de transmissão para seres humanos.