

UÉLIO DE LIMA LOPES

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO

**GARANHUNS
2019**

UÉLIO DE LIMA LOPES

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Unidade Acadêmica de Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora

Prof^ª. Dr^ª. Tania Alen Coutinho

**GARANHUNS - PE
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca **Ariano Suassuna**, Garanhuns - PE, Brasil

L864L Lopes, Uélio de Lima

Leishmaniose visceral canina: relato de caso / Uélio de Lima
Lopes. - 2019.

46 f. : il.

Orientador(a): Tania Alen Coutinho.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina
Veterinária) – Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Medicina Veterinária, Garanhuns, BR - PE, 2019.

Inclui referências

1. Leishmaniose visceral 2. Zoonose 3. Cão - Doenças I.Coutinho,
Tania Alen, orient. II. Título

CDD 636.70896

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
UNIDADE ACADÊMICA DE GARANHUNS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso elaborado por:

UÉLIO DE LIMA LOPES

Aprovado em / /

BANCA EXAMINADORA

Médica Veterinária, Prof^a Dr^a Tania Alen Coutinho
Unidade Acadêmica de Garanhuns – UFRPE **(Orientadora)**

Médica Veterinária, Rafaela Melquíades da Silva
Centro Veterinário São Francisco de Assis - CVSFA **(Titular)**

Médico Veterinário, Lucas Araújo de Mendonça
Clínica Veterinária Fala Bicho **(Titular)**

Médica Veterinária, Bárbara dos Santos Oliveira
Clínica Veterinária Fala Bicho **(Suplente)**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
UNIDADE ACADÊMICA DE GARANHUNS**



FOLHA DE IDENTIFICAÇÃO DO ESO

I. ESTAGIÁRIO

NOME: Uélio de Lima Lopes

MATRÍCULA: 200652395

CURSO: Medicina Veterinária

PERÍODO LETIVO: 2018.2

ENDEREÇO PARA CONTATO: Rua Geraldo Lisboa, nº 562, São João, Bom Jesus da Lapa/BA.

FONE: (77) 99922-1989/ (77) 99115-7204

ORIENTADORA: Prof^ª Dr^ª Tania Alen Coutinho

SUPERVISOR: Christine Souza Martins

FORMAÇÃO: Médica Veterinária

II. INSTITUIÇÃO

NOME: Universidade de Brasília (UnB) – Hospital Veterinário de Pequenos Animais (HVet)

ENDEREÇO: L4 Norte, Campus Universitário Darcy Ribeiro, UnB

CIDADE: Brasília

ESTADO: Distrito Federal

CEP: 70910-900

FONE: (61) 3107-2801

III. FREQUÊNCIA

INÍCIO E TÉRMINO DO ESTÁGIO: 10/ 09/ 2018 a 23/ 11/ 2018

TOTAL DE HORAS ESTAGIADAS: 405 horas.

Aos meus pais, irmãos e a toda minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar discernimento e paciência para chegar até aqui;

Agradeço aos meus pais por todo apoio e compreensão durante essa jornada. Sem eles nada disso seria possível;

Agradeço à minha orientadora Tania Alen Coutinho, que foi muito importante na minha formação profissional e pessoal;

Aos meus amigos e companheiros de caminhada, tão imprescindíveis na construção do que hoje eu sou. Não fiquem chateados, caso tenha esquecido de algum, pois são muitos! Contudo, preciso me dirigir particularmente aos: Fernando Odilon Dutra, Natalia da Silva Oliveira, Isabela Lira Carreiro, Romário Nunes da Silva, Sthênio Gonçalves, Airton de Siqueira Rodrigues, Amanda Reges Guedes, José Antônio Ramos Silvestre, Jayr de Moraes Silva - muito obrigado por me aguentarem tanto tempo;

Aos médicos veterinários e residentes do Hospital Veterinário da UnB, obrigado pelo apoio e ensinamentos recebidos durante o estágio;

Aos meus cães e gatos, Bóris, Lili, Dory, Théo, Ted, Vivi, Bart e Max, por serem fontes inesgotáveis de amor e carinho.

Muito obrigado!

Amar a si mesmo é o início de um romance para o resto da vida.

Oscar Wilde (1954)

RESUMO

A Leishmaniose é uma importante zoonose infecto-parasitária, causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo incluída entre as seis endemias de maior relevância mundial e cuja transmissão ocorre por meio da picada de insetos flebotomíneos pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* (Novo Mundo) e *Phlebotomus* (Velho Mundo). Em áreas enzoóticas, o diagnóstico laboratorial (como parasitológico, sorológico, histopatológico e molecular) é realizado para confirmar a leishmaniose visceral canina tanto em animais doentes quanto para triar os assintomáticos. Desde o ano de 2016, o tratamento da leishmaniose visceral canina no Brasil é disponível partir do princípio miltefosina, sob o registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento de Milteforan™. O alopurinol e a marbofloxacina são fármacos adicionalmente disponíveis para o tratamento da afecção. Dada a importância desta doença para as saúdes canina e humana, bem como, a crescente casuística desta enfermidade em cães em clínicas e hospitais veterinários espalhados pelo país, a realização desse trabalho teve como objetivo relatar o caso de leishmaniose visceral canina atendido no Hospital Veterinária da Universidade de Brasília, de maneira a prover esclarecimentos acerca de aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos desta enfermidade. A cadela, de dois anos de idade, sem raça definida, pesando 13 Kg, foi trazida, no dia 27 de abril de 2017, ao hospital com queixa de ser portadora de feridas no focinho. Houve quatro consultas posteriores à inicial, cujas suspeitas levantas incluíram leishmaniose visceral canina, o lúpus eritematoso discoide, dermatite fúngica e demodicose. Contudo, a confirmação do diagnóstico de leishmaniose visceral canina foi alcançada somente após a implementação do exame imunohistoquímico. A conduta terapêutica baseou-se na monoterapia a partir do uso do alopurinol, a qual demonstrou resultados satisfatórios quanto à remissão dos sinais clínicos. Medidas de prevenção adicionais foram empregadas com o objetivo de minimizar os riscos à saúde pública.

Palavras-chave: Leishmaniose, alopurinol, miltefosina, cães.

ABSTRACT

Leishmaniasis is an important infectious-parasitic zoonosis, caused by protozoa of the genus *Leishmania*, being included among the six endemics of major relevance worldwide and which transmission occurred through the bite of phlebotomine insects belonging to the genera *Lutzomyia* (New World) and *Phlebotomus* (Old World). In enzootic areas, laboratory diagnosis (such as parasitological, serological, histopathological and molecular exams) is performed to confirm canine visceral leishmaniasis in both cases: diseased and asymptomatic animals). Since 2016, the treatment of canine visceral leishmaniasis in Brazil is allowed from the miltefosine principle, under the Ministry of Agriculture, Livestock and Supply registry as Milteforan™. Allopurinol and marbofloxacin are drugs that are additionally available for leishmaniosis treatment. Given the importance of this disease to canine and human health, as well as the increasing casuistry of it in dogs in clinics and veterinary hospitals scattered throughout the country, the objective of this work was to report the case of canine visceral leishmaniasis attended in the Veterinary Hospital of University of Brasilia, in order to provide clarification on the epidemiological, clinical and therapeutic aspects of this affection. The two-year-old female dog, weighing 13 kg, was brought on April 27th, 2017 to the hospital with muzzle wounds as its complaint. There were other four clinical consultations subsequent to the initial one, whose suspicions included, visceral leishmaniasis, discoid erythematosus lupus, fungal dermatitis and demodicosis. However, the confirmation of the diagnosis of canine visceral leishmaniasis was achieved only after the immunohistochemical examination. The therapeutic course was based on monotherapy of allopurinol, which demonstrated satisfactory results regarding remission of clinical signs. Additional preventive measures were employed to minimize the risks to public health.

Keywords: Leishmaniasis, allopurinol, miltefosine, dogs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Instalações do HVET-UnB	18
Figura 2.	Filogenia simplificada de <i>Leishmania</i>	22
Figura 3.	Microscopia ótica de promastigota de <i>Leishmania infantum</i> na ausência e presença – A e B Contraste de fase; C e D Coloração por Giemsa	23
Figura 4.	Distribuição global da leishmaniose canina devido à <i>L. infantum</i> e leishmaniose visceral humana	23
Figura 5.	O ciclo de vida de <i>Leishmania infantum</i> - Flebotomíneo não infectado alimenta-se de animal infectado (A) e ingere macrófagos infectados existentes no tecido do animal (B). Os macrófagos ingeridos com amastigotas liberam o agente no intestino do flebotomíneos (C) e sofrem transformação para formas promastigotas, a quais se multiplicam no intestino do flebotomíneo (D) em promastigota. As formas promastigotas são regurgitadas durante o repasto sanguíneo do flebotomíneo em hospedeiro susceptível (E)	25
Figura 6.	Lesões em focinho por <i>L. infantum</i> . A – lesões papulares múltiplas; B – lesão crateriforme nodular; C – lesão mucocutânea nasal ulcerativa ..	27
Figura 7.	Pápulas na porção interna da orelha por <i>L. infantum</i>	27
Figura 8.	Dermatite esfoliativa em face	28
Figura 9.	Caquexia, atrofia muscular e escamação excessiva	28
Figura 10.	Onicogribose (A); dermatite ulcerativa sobre proeminência óssea (B); ceratoconjuntivite purulenta com blefarite (C)	29
Figura 11.	Hiperqueratose de focinho (A); severa hiperqueratose dorsal (B)	29
Figura 12.	Lesão no focinho da paciente no dia da primeira consulta (27/04/17)	35
Figura 13.	Lesão no focinho da paciente no dia da colheita da biópsia. 3ª consulta (25/08/17)	37
Figura 14.	Documentação fotomicrográfica do exame imunohistoquímico.....	37
Figura 15.	Estrutura hiperecótica identificada no rim direito.....	38
Figura 16.	Paciente no dia da 5ª consulta (19/09/18)	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Estadiamento clínico de cães com LVC baseado em estados sorológico, sinais clínicos, achados laboratoriais, terapêutica sugerida e prognóstico	31
Quadro 2.	Principais alterações bioquímicas e hematológicas em cães acometidos pela LVC	32
Quadro 3.	Histórico clínico do caso e procedimentos executados	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Resultados dos hemogramas da paciente.....	36
Tabela 2.	Perfis bioquímicos da paciente.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS e SÍMBOLOS

BID	“Bis in die” - Duas vezes ao dia
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	“Enzyme linked immunoassay” – imunoenensaio enzimático
ESO	Estágio Supervisionado Obrigatório
FAV/ UnB	Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da UnB
FeLV	“Feline Leucemia Virus” – vírus da leucemia felina
FIV	“Feline Immunodeficiency Virus” – vírus da imunodeficiência felina
fL	Fentolitro
GRU	Guia de Recolhimento da União
H	Horas
HVET	Hospital Veterinário de Pequenos Animais
IHQ	Imunohistoquímica
Kg	Quilograma
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
LT	Leishmaniose tegumentar
LV	Leishmaniose visceral
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
Mg	Miligrama
Min	Minutos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	“ Polymerase chain reaction” – reação em cadeia pela polimerase
%	Porcentagem
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	“ Real time - Polymerase chain reaction” – reação em cadeia pela polimerase em tempo real
SID	“Semel in die” - Uma vez ao dia
SC	Via subcutânea
SRD	Sem raça definida

TM	<i>Trade Mark</i>
UnB	Universidade de Brasília
VO	Via oral

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO I – Relatório do Estágio Supervisionado Obrigatório	18
1. INTRODUÇÃO	18
2. LOCAL DE ESTÁGIO	18
3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	19
3.1 CASUÍSTICA	19
CAPÍTULO II – Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso): LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO	20
1. INTRODUÇÃO	20
2. REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 ETIOLOGIA	22
2.2 EPIDEMIOLOGIA	23
2.3 PATOGENIA E RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO	26
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	27
2.5 DIAGNÓSTICO	32
2.6 TRATAMENTO	33
2.7 CONTROLE PROFILÁTICO	34
3. RELATO DE CASO.....	35
3.1 IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE	35
3.2 HISTÓRICO CLÍNICO DO CASO	35
3.3 EXAMES COMPLEMENTARES	35
3.3.1 Hemograma	36
3.3.2 Perfil bioquímico	36
3.3.3 Parasitológico de pele (1ª consulta)	36
3.3.4 Citologia aspirativa de linfonodo mandibular (2ª consulta)	36
3.3.5 Histopatológico de lesões nasais (3ª consulta)	37
3.3.6 Imunohistoquímica (4ª consulta)	37
3.3.7 Testes sorológicos (ELISA e RIFI)	38
3.3.8 Ultrassonografia abdominal	38
3.4 DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO E DEFINITIVO	40
3.5 CONDUTA TERAPÊUTICA	40
4. DISCUSSÃO	42

4.1	DETERMINAÇÃO DO DIAGNÓSTICO	42
4.2	CONDUTA TERAPÊUTICA	42
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

CAPÍTULO I – Relatório do Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO)

1. INTRODUÇÃO

O Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO) foi realizado no Hospital Veterinário de Pequenos Animais (HVET) da Universidade de Brasília (UnB), situado na cidade de Brasília, no período de 10 de setembro a 23 de novembro de 2018, totalizando 409 horas, sob a supervisão da professora e médica veterinária Christine Souza Martins.

2. LOCAL DE ESTÁGIO

O HVET pertence à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária (FAV/ UnB) e encontra-se dividido em duas partes, a de pequenos animais - situada na Via L4 Norte (Figura 1), *Campus Universitário Darcy Ribeiro*, e a de grandes animais - situado na Granja do Torto. Ambas as partes do HVET funcionam das 8h00min às 18h00min, sendo a triagem da parte de pequenos animais realizada a partir das 7h30min. Os serviços oferecidos são cobrados por meio de Guia de Recolhimento da União (GRU) e sendo realizado o atendimento de retorno somente mediante comprovante de pagamento da mesma.



Figura 1. Instalações do HVET-UnB (Fonte: Arquivo Pessoal, 2018).

O atendimento no HVET-UnB é organizado da seguinte forma: os residentes responsáveis pela triagem entregam uma ficha e prancheta aos tutores, estes preenchem a

ficha com a identificação do animal, motivo da consulta, medicações que o animal tomou nas últimas 24 h, qual o tipo de alimentação e quando foi a última refeição do animal. No verso dessa ficha o tutor assina e aguarda a avaliação. Os residentes lêem cada histórico e chamam os tutores para a consulta clínica dos pacientes, os quais serão avaliados conforme disponibilidade de vagas no dia. Quando o tutor não consegue vaga, este é orientado a retornar em outro dia ou procurar atendimento em clínicas e centros veterinários particulares. Em casos de emergência, o paciente obtém vaga automaticamente, de acordo com a gravidade do quadro clínico e com o horário de chegada (o limite para entrada de casos de emergência no HVET-UnB é 16h).

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

O estagiário do HVET-UnB segue uma escala de rodízio nos setores de atendimento clínico, passando uma semana em cada setor, sendo eles: clínica médica de cães, clínica médica e internação de gatos, internação de cães e ultrassonografia. Os estagiários são divididos em duplas, as quais iniciam a consulta preenchendo o formulário de anamnese e posteriormente seguem realizando o exame físico do paciente. Após esse primeiro momento, o residente ou médico veterinário responsável pelo caso discute o mesmo com os estagiários, que assistem ao caso em questão.

Era permitido ao estagiário realizar coleta de sangue, sob a supervisão do residente ou médico veterinário. Foi possível acompanhar cistocentese, toracocentese, esofagostomia, sondagem nasogástrica, dentre outros procedimentos ambulatoriais de rotina.

3.1 CASUÍSTICA

Durante o período de 10 de setembro a 23 de novembro de 2018, foram acompanhadas 204 consultas, sendo 59 atendimentos de cães e 145 atendimentos de gatos. Na rotina de clínica médica de cães o diagnóstico mais comum foi a leishmaniose visceral canina, associado ou não a doença renal crônica (é rotina no HVET-UnB solicitar a sorologia de leishmaniose, mesmo em animais assintomáticos, pois Brasília é uma área endêmica). Já clínica médica de felinos pude acompanhar muitos casos de linfoma e aplasia de medula óssea associados à infecção pelo FeLV, em todas as novas consultas foi orientado aos tutores a realização da imunocromatografia de FIV e FeLV.

CAPÍTULO II – Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso)

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2019), a Leishmaniose é uma importante zoonose infecto-parasitária, causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo considerada um grave problema de saúde pública em vários países e está inclusa entre as seis endemias de maior relevância mundial. As leishmanioses exibem um amplo espectro de manifestações clínicas, variando de lesões cutâneas e mucocutânea a doença visceral fatal, também conhecidas pelos nomes, respectivamente, leishmaniose tegumentar (LT) e “Kala Azar” ou leishmaniose visceral (LV), as quais são transmitidas por meio da picada de insetos flebotomíneos pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* (Novo Mundo) e *Phlebotomus* (Velho Mundo).

A leishmaniose era considerada uma doença de zona rural no Brasil, mas esse quadro vem mudando desde os anos 1980, devido ao crescimento desordenado dos grandes centros urbanos e cujo principal reservatório é a espécie canina (WERNECK, 2014). Apesar do importante papel desempenhado pelos cães na leishmaniose, nem todos os cães infectados pelo protozoário desenvolvem a doença clínica, porém quando a manifestam, as apresentações clínicas mais frequentes são reação inflamatória no local da picada do flebótomo, com progressão posterior para nodulações, conhecidas como leishmaniomas (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

Em áreas enzoóticas, o diagnóstico é realizado para confirmar a leishmaniose visceral canina (LVC) em animais doentes e triar animais assintomáticos, sendo necessários ensaios específicos, como: parasitológico, sorológico, histopatológico, molecular (detecção do DNA do parasito) (MIRÓ et al., 2017).

O tratamento da LVC no Brasil é proibido pela Portaria Interministerial nº 1426 de 11 de julho de 2008. Entretanto, esta proibição é direcionada ao tratamento de cães a partir do emprego de medicamentos de uso humano contra leishmaniose ou com produtos não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Assim, desde o ano de 2016 é disponível no mercado nacional um produto registrado no MAPA para o tratamento da LVC, a miltefosina (Milteforan™). O alopurinol e a marbofloxacin são

fármacos adicionalmente disponíveis como coadjuvantes ao tratamento da LVC (MIRÓ et al., 2017).

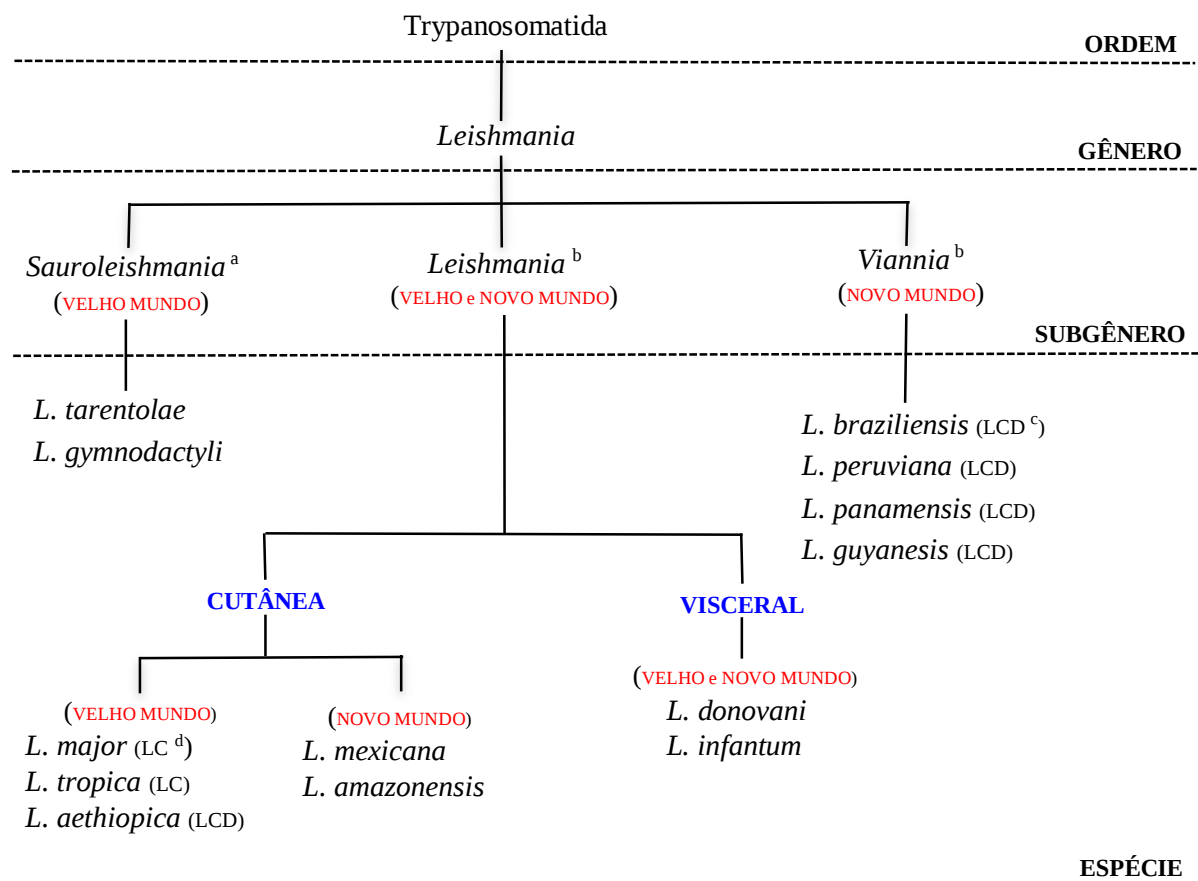
Para a prevenção da LCV, a associação de métodos antiparasitários (como o uso de coleira impregnada com deltametrina e formulações *spot-on* à base de permetrina) e imunização tem mostrado eficácia na redução de animais soropositivos em regiões enzoóticas (MIRÓ et al., 2017).

Dada a importância da LVC para as saúdes canina e humana, bem como, a crescente casuística desta enfermidade em cães em clínicas e hospitais veterinários espalhados pelo país, a realização deste trabalho teve como objetivo relatar o caso de LVC em uma cadela de 2 anos atendida no HVET/ UnB, de maneira a prover esclarecimentos acerca dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos desta enfermidade.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ETIOLOGIA

Os parasitos causadores da LVC são protozoários pleomórficos da espécie *Leishmania infantum*, a qual pertence à ordem Trypanosomatida. Atualmente as mais de 30 espécies deste parasita (por volta de 10 destas têm importância para a clínica médica e veterinária) são agrupadas em três subgêneros *Sauraleishmania*, *Viannia* e *Leishmania* (Figura 2) (BATES, 2007). Dependendo do local de ocorrência dos casos (Velho ou Novo Mundo), na leishmaniose visceral (LV) haverá o envolvimento de determinados vetores e espécies de protozoário. Assim, no Velho Mundo são encontradas duas espécies do protozoário, *L. donovani* e *L. infantum*, enquanto no Novo Mundo há apenas descrições da *L. infantum* (Figura 3) (anteriormente conhecida como *Leishmania chagasi*) (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).



^a subgênero infectante de répteis;

^b subgêneros infectantes de mamíferos;

^c LCD – leishmaniose cutânea disseminada;

^d LC – leishmaniose cutânea.

Figura 2. Filogenia simplificada de *Leishmania* (Fonte: adaptado de BATES, 2007).

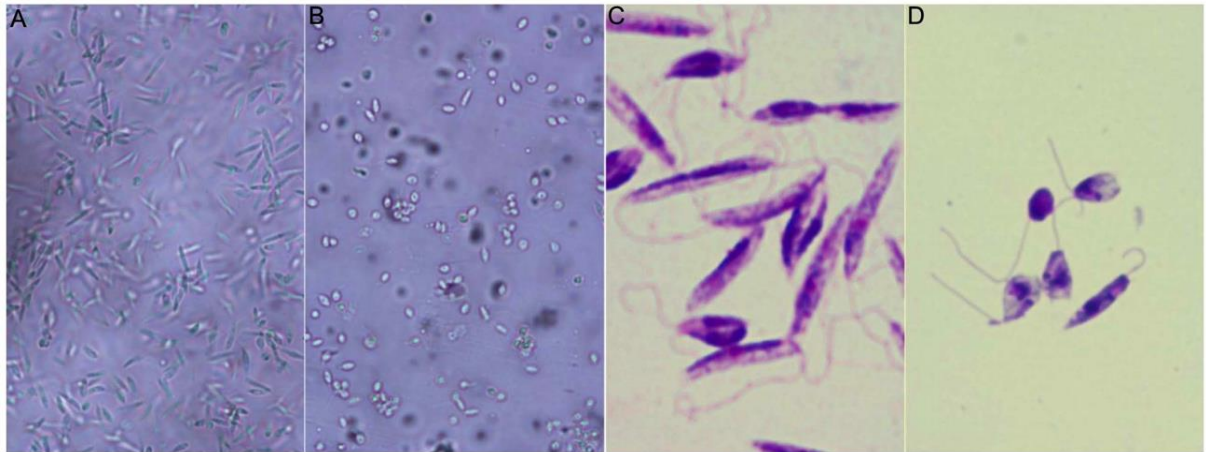


Figura 3. Microscopia ótica de promastigota de *Leishmania infantum* na ausência e presença – **A e B** Contraste de fase; **C e D** Coloração por Giemsa (Fonte: SOUSA et al. 2014).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A LV é endêmica em mais de 60 países (Figura 4), mas 90 % dos casos notificados são oriundos de sete países (Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão). Ainda são descritos surtos epidêmicos no leste do continente africano e na Índia, entretanto, a incidência global de LV tem diminuído nos últimos anos, de 200 000 a 400 000 novos casos em 2012 para 50 000 a 90 000 em 2017 (BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018).

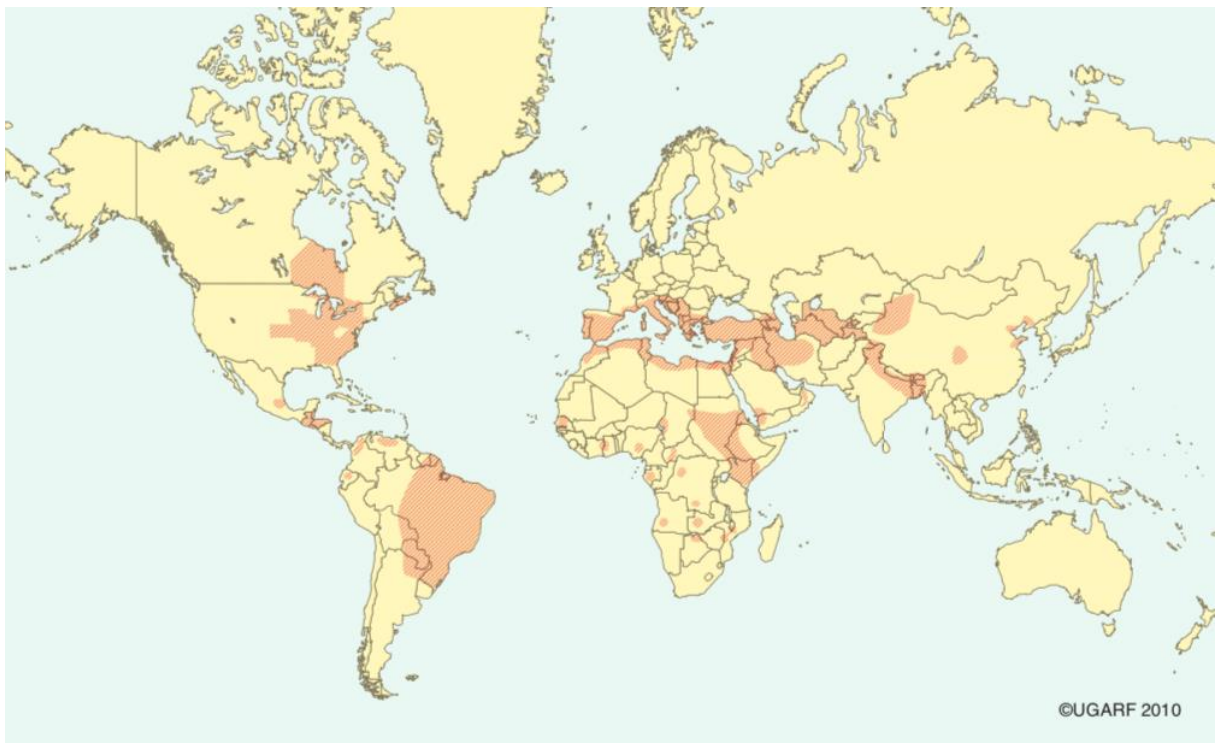


Figura 4. Distribuição global da leishmaniose canina devido à *L. infantum* e leishmaniose visceral humana (Fonte: BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015).

1 No Brasil a LV era considerada uma enfermidade de zona rural, porém esse cenário
2 vem mudando nas últimas décadas, devido ao crescimento desordenado das grandes cidades e
3 migração do vetor para áreas urbanas. Até a década de 1990, cerca de 95 % dos casos eram
4 notificados na região nordeste do país, todavia, essas notificações passaram a se tornar mais
5 frequentes nas regiões norte, centro-oeste e sudeste do país, tendo cidades com mais de 100
6 000 habitantes registrado diversos casos entre os anos de 2001 e 2012. O número crescente de
7 casos extra rurais evidenciando o descontrole da disseminação desta zoonose (WERNECK,
8 2014).

9 Os cães são considerados o principal reservatório da LV na zona urbana e a
10 transmissão do parasito para o hospedeiro ocorre a partir da picada da fêmea infectada do
11 díptero pertencente à família Psychodidae, dos gêneros *Phlebotomus* (Velho Mundo) e
12 *Lutzomyia* (Novo Mundo) (Figura 5). A espécie de flebotomíneo (popularmente conhecido
13 como “mosquito palha”) mais frequentemente implicada na transmissão de LV em território
14 brasileiro é a *Lutzomyia longipalpis* (*L. longipalpis*) (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

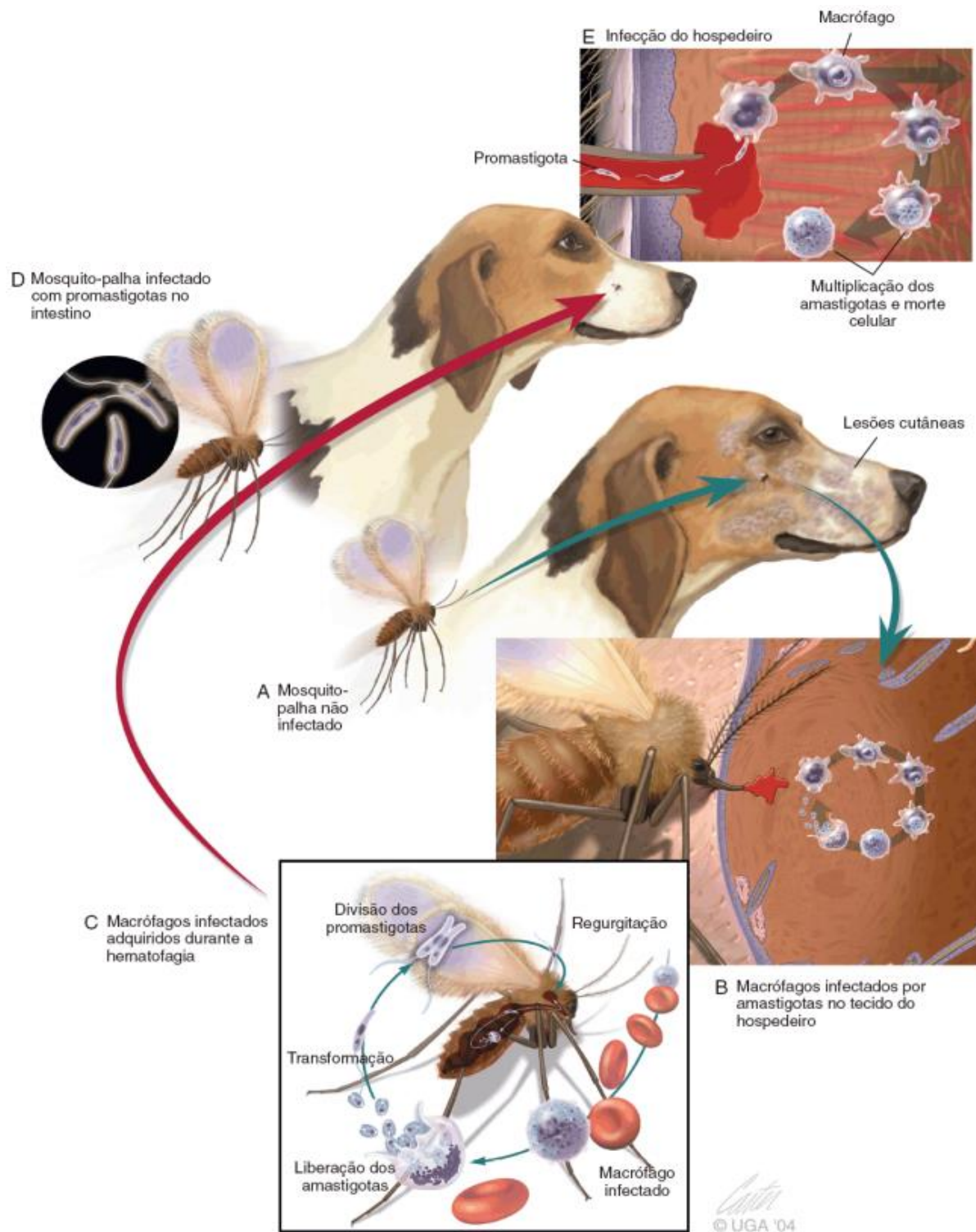


Figura 5. O ciclo de vida de *Leishmania infantum* - Flebotomíneo não infectado alimenta-se de animal infectado (A) e ingere macrófagos infectados existentes no tecido do animal (B). Os macrófagos ingeridos com amastigotas liberam o agente no intestino do flebotomíneos (C) e sofrem transformação para formas promastigotas, a quais se multiplicam no intestino do flebotomíneo (D) em promastigota. As formas promastigotas são regurgitadas durante o repasto sanguíneo do flebotomíneo em hospedeiro susceptível (E) (Fonte: BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015).

2.3 PATOGENIA E RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO

O mosquito palha (*L. longipalpis*) promove transferência das promastigotas de leishmania no momento da picada, via saliva, para o hospedeiro vertebrado. Os macrófagos posteriormente fagocitarão as formas promastigotas, as quais se multiplicarão no interior dos fagolisossomas sob forma de amastigotas, o que culminará com o rompimento/ morte celular dos macrófagos infectados e liberação de novas formas amastigotas, que invadirão novas células do hospedeiro e migrarão para órgãos linfoides, como: linfonodos, baço, fígado, medula óssea, bem como áreas dérmicas remotas, estabelecendo dessa maneira, infecção sistêmica (BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015).

Nem todo cão infectado desenvolverá manifestações clínicas, sendo que a progressão de um estado subclínico para outro clínico é determinada pela resposta imune do hospedeiro. Contudo, a infecção subclínica não é necessariamente permanente e, fatores imunossupressores ou doenças concomitantes podem resultar em desequilíbrio imunológico, com consequente progressão clínica. A doença crônica pode surgir entre três meses e sete anos pós infecção (BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015).

A imunidade protetora em cães contra leishmaniose é inicialmente inata, com formas amastigotas sobrevivendo e replicando-se no interior de fagolisossomas de macrófagos; e posteriormente mediada por células T. Assim, as regiões de linfócitos T em órgãos linfoides sofrem depleção, enquanto regiões de células B produtoras de anticorpos proliferam e, ainda que seja excessiva esta resposta de imunoglobulinas, ela não é protetora. A proliferação de linfócitos B, juntamente com plasmócitos, histiócitos e macrófagos resulta em linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia e hiperglobulinemia (BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015).

A depleção de células T com atividade exuberante de células B gera a produção de grandes quantidades de complexos imunes circulantes, os quais depositar-se-ão nas paredes de vasos sanguíneos levando à vasculite, poliartrite, uveíte e glomerulonefrite. Os imunocomplexos ativarão a cascata do complemento, o qual induzirá à vasculite adicional, isquemia e necrose teciduais, lesões dérmicas, viscerais e oculares regularmente observadas na leishmaniose clínica. Na LCV por *L. infantum* a apresentação clínica mais frequentemente associada são as lesões cutâneas generalizadas, devido à disseminação do protozoário pelo organismo do hospedeiro (BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção inicia-se no local da picada do flebótomo, normalmente no focinho (Figura 6) ou margem interna da orelha (Figura 7). O paciente apresenta resposta inflamatória local, desenvolvendo lesão nodular conhecida por leishmaniomas, o qual apresenta diâmetro de aproximadamente 1 cm, alopecia local, úlceras pouco dolorosas, podendo ser autolimitante ou evoluir para doença visceral (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

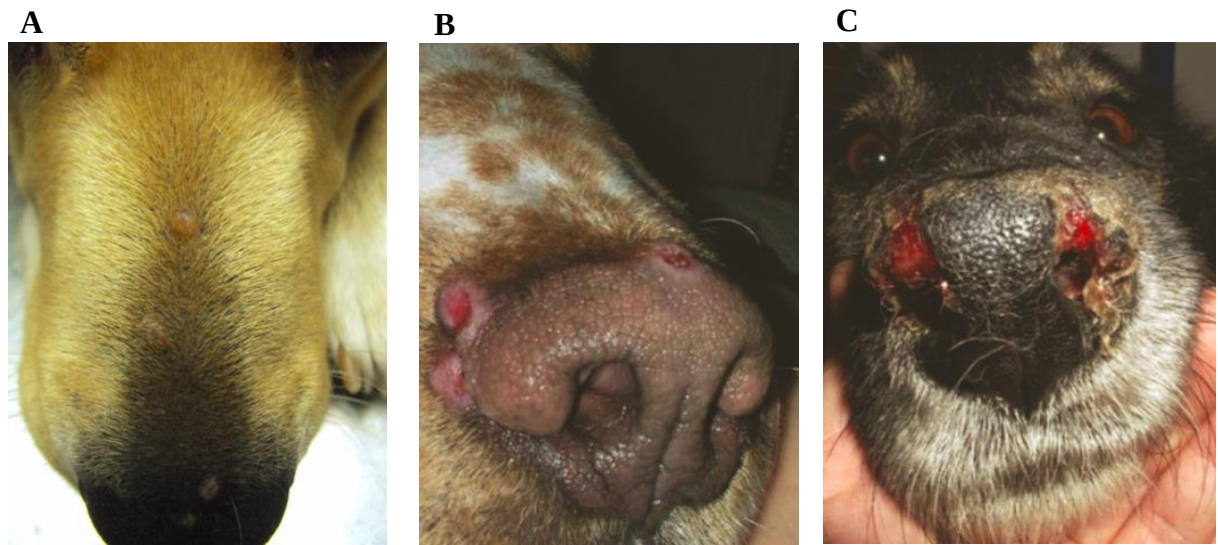


Figura 6. Lesões em focinho por *L. infantum*. **A** – lesões papulares múltiplas (Fonte: LOMBARDO et al., 2014); **B** – lesão crateriforme nodular (Fonte: SOLANO-GALLEGO et al., 2011); **C** – lesão mucocutâneas nasal ulcerativa (Fonte: SOLANO-GALLEGO et al., 2011).

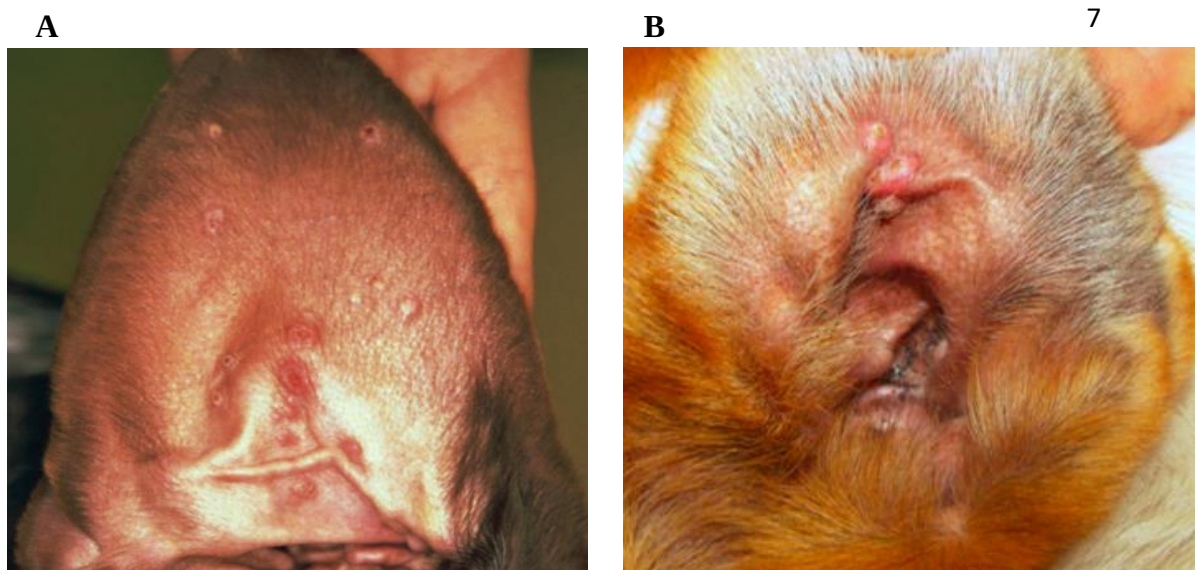


Figura 7. Pápulas na porção interna da orelha por *L. infantum*. **A** – (Fonte: BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015); **B** – (Fonte: LOMBARDO et al., 2014).

Os achados clínicos mais comuns são: lesões cutâneas (Figura 8), linfadenomegalia local ou generalizada, emagrecimento (Figura 9), intolerância ao exercício, anorexia, letargia, esplenomegalia, poliúria, polidipsia, lesões oculares, epistaxe, êmese, onicogrifose (Figura 10), claudicação e diarreia (BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015).



Figura 8. Dermatite esfoliativa e escamação em face (Fonte: BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015).



Figura 9. Caquexia, atrofia muscular e escamação excessiva (Fonte: BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2015).

Dermatite esfoliativa não pruriginosa com ou sem alopecia, generalizada ou localizada, no focinho, orelha, junção mucocutânea, proeminências ósseas, são muito descritas em quadros de LVC (Figura 10). Pode haver também, despigmentação, opacidade dos pelos, hiperqueratose (Figura 11) (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

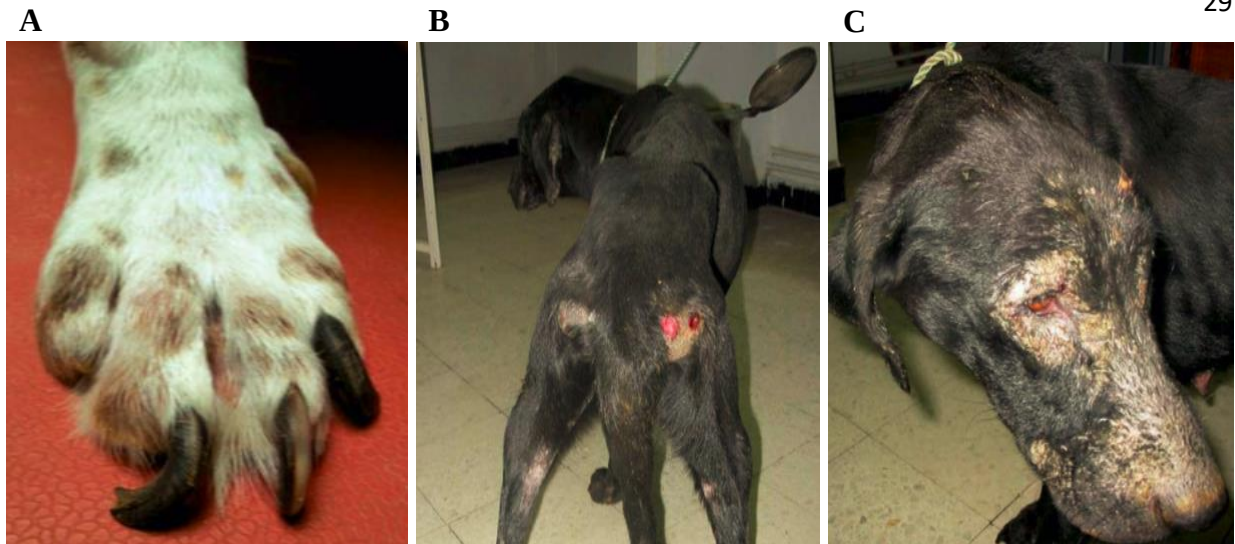


Figura 10. Onicogrifose - **A**; dermatite ulcerativa sobre proeminência óssea - **B**; ceratoconjuntivite purulenta com blefarite - **C** (Fonte: GHARBI et al., 2015).

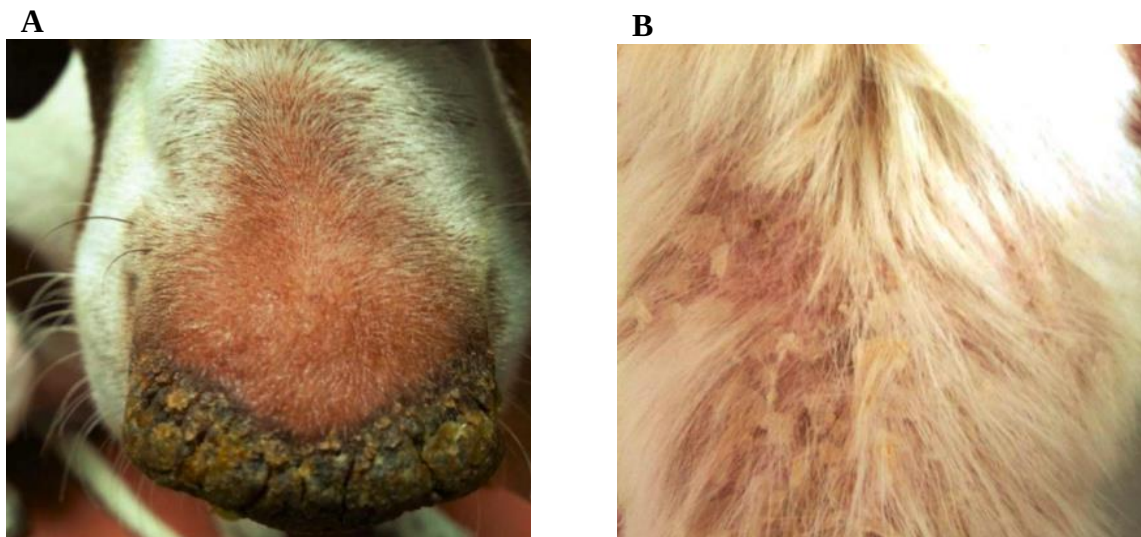


Figura 11. Hiperqueratose de focinho - **A**; severa hiperqueratose dorsal - **B** (Fonte: GHARBI et al., 2015).

A perda de peso, êmese e anorexia são resultado da hepatite crônica difusa causada pela migração do parasito no fígado, esta induz quadros de hepatoesplenomegalia, sendo possível em alguns casos a palpação desses órgãos no exame físico. Outro achado clínico comum do exame físico do paciente é a linfadenomegalia local ou difusa, podendo o clínico encontrar linfonodos aumentados em duas a seis vezes que o tamanho habitual (BANETH & SOLANO-GALLEG0, 2015; NOGUEIRA & RIBEIRO, 2015).

Por muito tempo, cães com LCV foram classificados clinicamente com base nos achados clínicos observados ao exame físico em: 1) assintomáticos (cães ausentes de manifestações clínicas), 2) oligossintomáticos (cães com até três manifestações clínicas) e 3) sintomáticos (cães com mais de três manifestações clínicas características de LCV). Contudo, essa antiga classificação clínica tem caráter limitado, uma vez que não considera

1 anormalidades clinico-patológicas em órgãos internos, sem sinal clínico aparente. Assim, no
2 contexto atual, os cães são classificados segundo um estadiamento clínico (Quadro 1), o qual
3 é baseado, principalmente, em sorologia quantitativa, achados laboratoriais relacionados a
4 enfermidade renal progressiva, gravidade de lesões e alterações analíticas do caso
5 (NOGUEIRA; RODRIGUES, 2015).

Quadro 1. Estadiamento clínico de cães com LVC baseado em estatos sorológico, sinais clínicos, achados laboratoriais, terapêutica sugerida e prognóstico (Fonte: SOLANO-GALLEG0 et al., 2011).

ESTÁGIO CLÍNICO	TITULAÇÃO SOROLOGIA	SINAIS CLÍNICOS	ACHADOS LABORATORIAIS	TERAPÊUTICA	PROGNÓSTICO
I EXPOSTO	negativa ou baixa	Ausentes leves: - linfadenomegalia periférica; - dermatite papular;	Ausentes * função renal normal - creatinina < 1,4mg/ dL - não proteinúrico;	- monitoramento sem tratamento; - alopurinol + miltefosina (não prolongado)	BOM
II INFECTADO	de baixa a alta	- sinais do estágio I; - lesões cutâneas simétricas e difusas (dermatites esfoliativas, onicogrifose), ulcerações, ossos proeminentes, anorexia, perda de peso, febre e epistaxe;	- leve anemia arregenerativa; - hiperglobulinemia; - hipoalbuminemia; - síndrome hiperviscosidade sérica; * função renal normal - creatinina < 1,4mg/ dL - não proteinúrico;	- alopurinol + antimoniat0 de meglumine; - alopurinol + miltefosina;	BOM a RESERVADO
III DOENTE	de média a alta	- sinais dos estágios I e II; - lesões originadas de deposição imunocomplexos: vasculite, artrite, uveíte, glomerulonefrite.	- anormalidade estágio II; - deposição imunocomplexos (uveíte e glomerulonefrite); - doença crônica renal estágio inicial;	- alopurinol + antimoniat0 de meglumine; - alopurinol + miltefosina;	RESERVADO a RUIM
IV GRAVE	de média a alta	- sinais do estágio III; - tromboembolismo pulmonar, síndrome nefrótica e doença renal terminal;	- anormalidades estágio III; - creatinina 2-5 mg/ dL (estágio II); - creatinina > 5 mg/ dL (estágio III); - síndrome nefrótica – proteinúria marcada	- alopurinol (sozinho); - seguir as recomendações para doença renal crônica do IRIS.	RUIM

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da LVC por meio de sinais clínicos e exame físico é dificultado devido à amplo espectro clínico da doença, uma vez que os sinais variam desde perda de peso a manifestações clínicas mais severas, sendo semelhante a inúmeras outras patologias. Os sinais apresentados possuem variação conforme o estado nutricional e imunológico do paciente, e, adicionalmente, as manifestações clínicas nos cães podem demorar de meses a anos para surgirem (SOLANO-GALLEGO, 2009; WHO, 2010). Com base nesses fatos, a utilização de métodos diagnósticos de alta especificidade e sensibilidade são de grande valia para prevenir a transmissão da doença.

Provas bioquímicas, hematológicas e de urinálise possuem uma importância significativa quando se trata de um paciente supostamente positivo ou sabidamente positivo, pois a partir dos mesmos há como se avaliar o prognóstico, assim como a evolução da doença. Alguns achados da patologia clínica são comumente encontrados em pacientes positivos (SOLANO-GALLEGO, 2009), estes estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Principais alterações bioquímicas e hematológicas em cães acometidos pela LVC.

Provas	Alterações
Hemácias	Anemia
Plaquetas	Trombocitopenia
Leucócitos	Leucopenia ou leucocitose
Ureia	Aumentada
Creatinina	Aumentada
Albumina	Reduzida

De acordo com Noli e Saridomichelakis (2014), o diagnóstico é realizado em duas situações: animal saudável em áreas enzoóticas e animal doente (ou seja, apresentando sinais clínicos). A confirmação do diagnóstico de infecção não significa confirmação da doença, uma vez que muitos animais podem ser assintomáticos e não desenvolvem sinais clínicos, entretanto, estes são reservatórios do agente etiológico da LVC.

Para confirmação da doença são necessárias algumas ferramentas como: presença de sinais clínicos, descarte de diagnósticos diferenciais e confirmação da infecção. Os métodos de confirmação regularmente utilizados são: moleculares (PCR convencional e RT-PCR), parasitológicos (citologia, cultura, imunohistoquímica), sorologia (imunofluorescência

indireta - quantitativa, ELISA - quantitativo e testes rápidos – qualitativos (MIRÓ et al., 2017).

2.6 TRATAMENTO

Como animais infectados (portadores assintomáticos e doentes) apresentam variações clínicas, imunológicas e em achados laboratoriais, adota-se um sistema, denominado de “estadiamento clínico”, para auxiliar o médico veterinário na determinação da terapia mais adequada para cada paciente conforme manifestações clínicas, resposta imunológica e resultados laboratoriais. Assim, este sistema de estadiamento clínico divide a LVC em quatro estágios clínicos demonstrados no Quadro 1.

Mesmo sendo proibido no Brasil, a partir da Portaria Interministerial nº 1426 de 11 de julho de 2008, o tratamento de cães com LVC reporta à década de 1990. São permitidos apenas medicamentos registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e fármacos não utilizados em humanos na terapêutica contra LV. Em 2016 foi registrado no MAPA um produto para tratar a LVC, o MilteforanTM (miltefosina), um alquilfosfolipídio com efeito tóxico direto sobre a *Leishmania*. Existem também outros fármacos que tratam a LVC e não são usados em humanos, como o alopurinol e a marbofloxacin, e cuja escolha de protocolo terapêutico a ser seguido é realizada a partir dos sinais clínicos e estágio da LVC (MIRÓ et al., 2017).

A miltefosina (2 mg/ Kg, VO, SID, por 28 dias) vem sendo utilizada em vários países no tratamento da LVC em humanos e animais. Foi uma droga concebida para tratamento de neoplasias mamárias, mas mostrou um grande poder antileishmania. Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente claro, mas estudos demonstram uma ação antimetabólica e promoção de resposta imunológica do hospedeiro. O uso de doses insuficientes ou terapia em tempo menor que o recomendado pode induzir à resistência (REGUERA et al., 2016).

As reações adversas mais comuns são vômito, dor abdominal, anorexia e diarreia. Segundo Reguera e colaboradores (2016) não é recomendado o uso da miltefosina em cadelas gestantes, visto que em ensaios laboratoriais observaram efeitos teratogênicos em roedores. Foram descritas também alterações laboratoriais como diminuição na contagem de leucócitos e hematócrito. Não apresenta nefrotoxicidade e pode ser usado em casos de recidivas aos outros tratamentos disponíveis.

O alopurinol (10-15 mg/ Kg, VO, BID, por pelo menos 6 -12 meses) é uma droga parasitostática que atua como um análogo de purina e inibe a fusão de proteínas quando ligada ao RNA do parasita. Seu uso como monoterapia tem sido defendido em países onde a

miltefosina não é tão disponível e em animais com estágio I ou IV de LVC, porque não é nefrotóxica e tem o potencial de prevenir ou diminuir a gravidade do dano glomerular e proteinúria. As diretrizes mais atuais recomendam a combinação deste fármaco com miltefosina, visto que a monoterapia tem altos índices de recidivas (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014).

Em um estudo Segarra e colaboradores (2017) afirmou que o uso de alopurinol pode levar a mineralização renal e urolitíase, devido à hiperxantinúria induzida a partir de três semanas após o início do tratamento. Além disso, cepas resistentes já foram isoladas de cães submetidos ao tratamento com alopurinol, por isso os altos índices de recidivas e a necessidade de pesquisas sobre novas abordagens terapêuticas.

2.7 CONTROLE PROFILÁTICO

Uma das mais eficientes formas de prevenção da LVC é o controle dos vetores, o qual é dificultado devido à limitação do conhecimento sobre a presença dos flebotomíneos nas áreas urbanas.

Pulverização, identificação do habitat e vigilância entomológica são importantes ferramentas estratégicas na prevenção da LVC. Outra estratégia profilática consiste no controle populacional de cães errantes, uma vez que os mesmos representam o principal reservatório da LVC em grandes cidades. No caso de cães domiciliados podem ser empregadas diversas táticas, como: coleiras antiparasitárias, imunização, tratamento dos cães infectados e inseticidas tópicos (WERNECK, 2014).

Em seu trabalho, Werneck (2014) relata que coleiras de cães impregnadas com deltametrina são eficazes na redução da prevalência e incidência de infecção canina, devido ao seu poder repelente. No entanto, são necessários estudos para demonstrar resultados quanto a sua efetividade a partir de grandes ensaios de intervenção comunitária. Um fator que impossibilita o uso em massa dessas coleiras é o alto custo para sua aquisição.

As vacinas podem ser usadas com o objetivo de induzir uma resposta imunológica adequada, a qual impedirá a evolução do quadro clínico após a infecção. Hoje, esta abordagem é considerada uma base para o controle de LVC (MIRÓ et al., 2017).

3. RELATO DE CASO

3.1 IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Cadela, SRD, 2 anos, castrada, pesando 13 Kg na primeira consulta (27 de abril de 2017).

3.2 HISTÓRICO CLÍNICO DO CASO

A paciente deu entrada no HVET – UnB no dia 27 de abril de 2017, a queixa inicial do tutor foram as feridas no focinho (Figura 12). Quatro consultas posteriores à inicial ocorreram e as suspeitas clínicas levantadas (LVC, lúpus eritematoso discoide, dermatite fúngica, demodicose), os exames complementares solicitados e condutas terapêuticas prescritas estão detalhadas no Quadro 3.



Figura 12. Lesão no focinho da paciente no dia da primeira consulta (27 de abril de 2017). (Fonte: imagem cedida pelo tutor).

3.3 EXAMES COMPLEMENTARES

3.3.1 Hemograma

O sangue da paciente foi coletado em quatro ocasiões (1^a, 2^a, 3^a e 5^a consultas), a punção foi realizada em veia jugular externa, para avaliação hematológica a partir de hemograma cujos resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados dos hemogramas da paciente.

PARAMÊTROS	UNIDADE	RESULTADOS/ CONSULTAS				VALORES REFERÊNCIA
		1 ^a	2 ^a	3 ^a	5 ^a	
Hematócrito	%	49	54	52	53	37 – 55
Eritrócitos	x 10 ⁶ /mL	7,22	7,63	7,02	7,59	5,5 – 10
Hemoglobina	g/dl	17,7	19,8	16,7	17,7	12 – 18
VCM	fL	68	70	74	70	60 – 77
CHCM	%	36	37	32	33	30 – 36
Leucócitos	x 10 ³ /μL	11,4	8,9	8,9	15,7	6 – 17
Segmentados	x 10 ³ /μL	8,094	4,985	5,963	13,345	3 – 11,5
Linfócitos	x 10 ³ /μL	2,052	1,602	1,691	1,099	1 – 4,8
Monócitos	x 10 ³ /μL	0,570	0,534	0,356	0,628	0,15 – 1,35
Eosinófilos	x 10 ³ /μL	0,684	1,780	0,890	0,628	0,1 – 1,25
PPT*	g/dl	6,6	7,4	7,6	7,6	5,5 – 8
Plaquetas	x 10 ³ /μL	218	256	210	292	200 – 500

* Proteína plasmática total

3.3.2 Perfil bioquímico

A exemplo dos hemogramas, perfis bioquímicos da paciente foram determinados em quatro ocasiões em que esteve no HVET-UnB e seus resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Perfis bioquímicos da paciente.

PARAMÊTROS	UNIDADE	RESULTADOS/ CONSULTA				VALORES REFERÊNCIA
		1 ^a	2 ^a	3 ^a	5 ^a	
Ureia	mg/dl	-	38	44	45	15 – 40
Creatinina	mg/dl	0,8	1,0	1,1	1,0	0,5 – 1,5
ALT	UI/L	-	62	57	52	10 – 88
FA	UI/L	-	-	47	39	10 – 92
Proteína total	g/dl	6,4	-	7,2	7,7	5,4 – 7,1
Albumina	g/dl	3,6	-	3,9	4,2	2,6 – 3,3

3.3.3 Parasitológico de pele (1^a consulta)

Esse exame foi realizado a partir de raspado de pele em lesão alopecica na região lombossacral e foi identificado *Demodex canis*.

3.3.4 Citologia aspirativa de linfonodo mandibular (2^a consulta)

O resultado foi negativo para pesquisa de formas amastigotas do parasito no material colhido.

3.3.5 Histopatológico de lesões nasais (3ª consulta – 25 ago 2017)

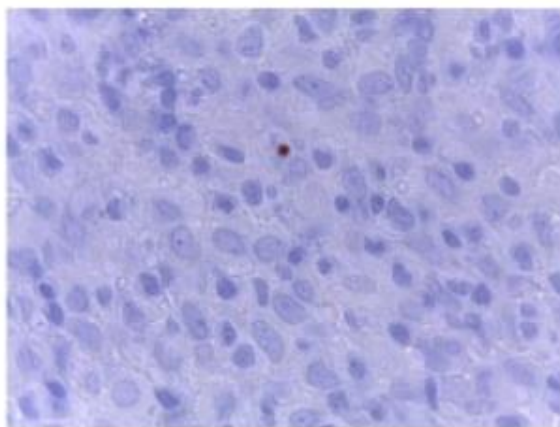
Uma vez feita a biópsia da lesão do focinho (Figura 13) do paciente o material foi fixado em formol a 10 % e enviado a laboratório particular para realização da histopatologia. Foi identificada dermatite e linfadenite granulomatosa (o que não permitiu descartar a possibilidade diagnóstica de LVC).



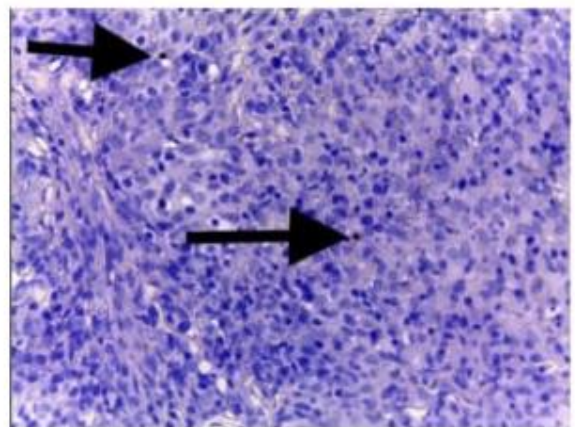
Figura 13. Lesão no focinho da paciente no dia da colheita da biópsia – 3ª consulta (25 de agosto de 2017) (Fonte: imagem cedida pelo tutor).

3.3.6 Imunohistoquímica (4ª consulta)

Em função das lesões histopatológicas suspeitas, decidiu-se submeter o material fixado em parafina para imunohistoquímica, a qual foi executada em laboratório particular. À imunohistoquímica foi identificado a positividade para *Leishmania* spp. (Figura 14).



Anti-leishmania, cromógeno AEC



Anti-leishmania, cromógeno AEC

Figura 14. Documentação fotomicrográfica do exame imunohistoquímico (Fonte: Arquivo pessoal, 2018).

3.3.7 Testes sorológicos (ELISA e RIFI)

Na 5ª consulta foi realizada punção venosa para realização de sorologia ELISA e RIFI, o resultado foi não reagente para leishmaniose para ambas as técnicas.

3.3.8 Ultrassonografia abdominal

Ainda na 5ª consulta a paciente foi submetida a exame ultrassonográfico abdominal. Ao exame foi identificado mineralização do rim direito (Figura 15).

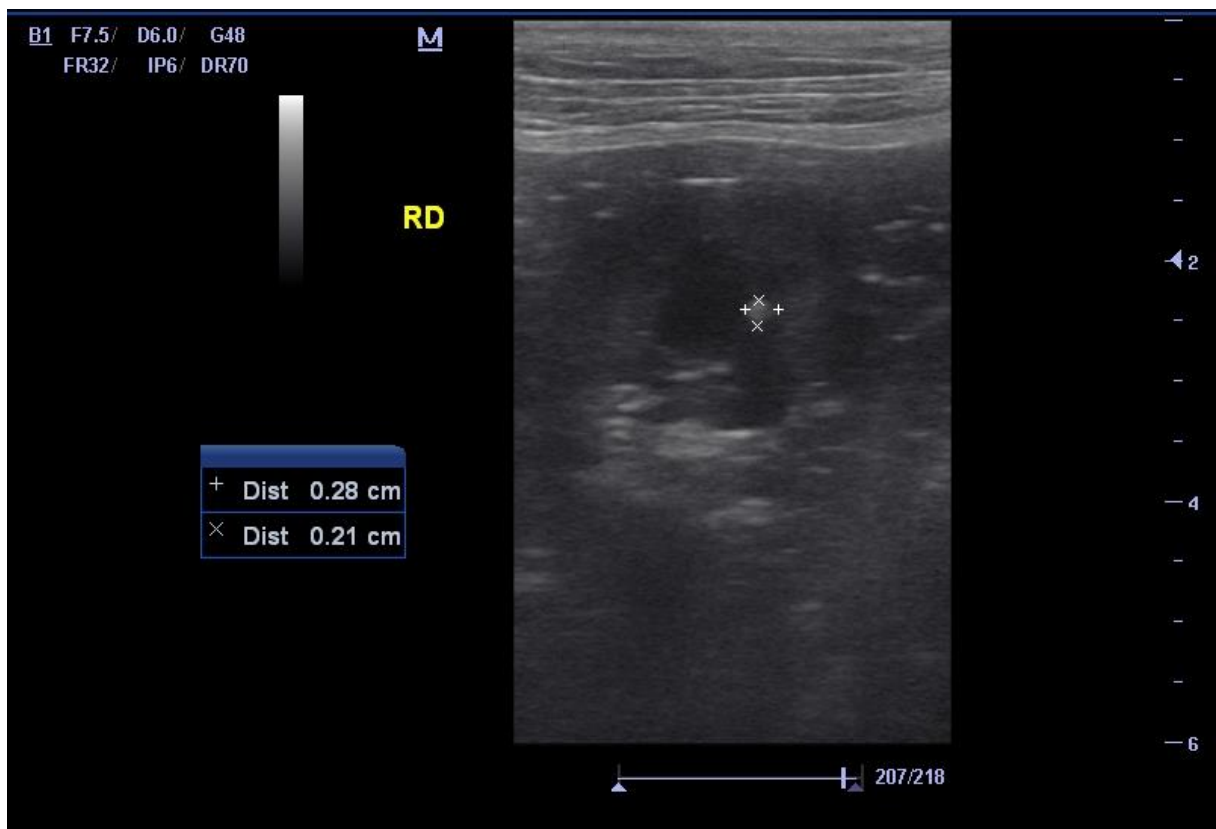


Figura 15. Estrutura hiperecótica identificada no rim direito (Fonte: Arquivo pessoal, 2018).

Quadro 3. Histórico clínico do caso e procedimentos executados.

CONSULTA	DATA	QUEIXA/ HISTÓRICO	EXAME FÍSICO	EXAMES COMPLEMENTARES	SUSPEITA CLÍNICA/ DIAGNÓSTICO	CONDUTA TERAPÊUTICA
1^a	27 abr 17	- feridas em focinho e face (há 2 meses surgiram as lesões com aspecto de verruga e no momento do exame estavam com aspecto ulcerado).	- linfadenomegalia periférica; - nódulo não ulcerado em comissura medial do olho direito, medindo 0,5 cm; - lesões ulcerativas multifocais na pele e focinho.	- hemograma; - função renal; - parasitológico de medula óssea (MO); - parasitológico de pele; - PCR de MO.	- leishmaniose visceral canina; - lúpus eritematoso discoide; - dermatite fúngica; - demodicose.	- Simparic® (sarolaner 40 mg), 1 comprimido a cada 30 dias, por 2 meses; - banhos semanais com sabonete Soapex® (Triclosano 1%).
2^a	26 jun 17	- não houve melhora das feridas de focinho e face; - nova lesão cutânea em região perianal.	- mesmos achados da consulta anterior.	- hemograma; - função renal; - citologia aspirativa dos linfonodos mandibulares.	- leishmaniose visceral canina; - lúpus eritematoso discoide.	- curativos diários das feridas; - coleira Scalibor® (deltrametrina).
3^a	25 ago 17	- não houve melhora das feridas de focinho e face.	- linfonodos submandibulares aumentados.	- histopatológico (biópsia da lesões nasais em 4 pontos).	- leishmaniose visceral canina; - lúpus eritematoso discoide.	- curativos diários das feridas com solução fisiológica e alantol.
4^a	08 set 17	- pós-operatório da biópsia; - lesões não melhoraram.	- linfonodos submandibulares aumentados.	- IHQ para leishmaniose (este teste confirmou a etiologia em dez 2017).	- leishmaniose visceral canina.	- coleira Scalibor®; - alopurinol 10mg/ Kg, BID, VO, até novas recomendações;
5^a	19 set 18	- tutores procuraram o HVET/ UnB para reavaliar o quadro clínico da paciente; - todas as lesões cutâneas cicatrizaram (cura clínica da LVC).	- nada digno de nota.	- hemograma; - função renal; - ultrassonografia abdominal; - sorologia (ELISA e RIFI).	- leishmaniose visceral canina.	- suspensão do alopurinol; - imunização bimestral com LeishTec®; - coleira Scalibor®; - antiparasitário tópico Advantage® (imidacloprida 100 mg/mL; permetrina 500 mg/mL) a cada 30 dias; - reavaliação clínica semestral.

3.4 DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO E DEFINITIVO

Na primeira consulta o diagnóstico presuntivo foi de demodicose, devido ao resultado do parasitológico de pele. Entretanto, desde a primeira consulta já havia sido estabelecido a LCV como provável diagnóstico para o caso. As consultas seguintes buscaram confirmar a LVC, por meio de outros testes, descartando os diagnósticos diferenciais possíveis e doenças concomitantes, estabelecendo-se diagnóstico definitivo somente na 4ª consulta, quando obteve-se a identificação imunohistoquímica de *Leishmania* spp.

3.5 CONDUTA TERAPÊUTICA

A conduta terapêutica ao longo do caso clínico foi mudando (Quadro 2) em função da não determinação do diagnóstico definitivo até a 4ª consulta clínica da paciente no HVET-UnB. A partir da constatação do diagnóstico definitivo (4ª consulta), o tutor foi alertado quanto aos riscos à saúde pública e ao possível insucesso de eliminação do parasita, apesar da cura clínica aparente. Somente após a conscientização do tutor iniciou-se o tratamento em dezembro de 2017 com alopurinol 10mg/ Kg, BID, até novas recomendações.

O tutor relatou administração equivocada de ranitidina em algumas ocasiões. Foi adicionalmente recomendado o uso de coleira antiparasitária. Assim, a paciente foi submetida à terapêutica com alopurinol por nove meses, retornando ao HVET no dia 19 setembro de 2018. Nesse retorno (Figura 16) a paciente estava com 19 Kg, nenhuma lesão de pele e ausência de outros sinais clínicos. Em função da ausência de manifestações clínicas após nove meses de tratamento, bem como, a não reatividade sorológica a *L. infantum*, optou-se pela suspensão do alopurinol, implementação bimestral de imunoterapia a partir do emprego da vacina Leish – Tec®, uso semestral de coleira impregnada de deltametrina e mensal de antiparasitário tópico, Advantage Max® 3 (imidacloprida 100 mg/ mL : permetrina 500 mg/ mL). Adicionalmente ao tutor foi recomendado retornar com a paciente ao HVET-UnB a cada seis meses para acompanhamento clínico da mesma.



1

Figura 16. Paciente no dia da 5ª consulta (19/09/18).

4. DISCUSSÃO

4.1 DETERMINAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

As lesões de pele na região do focinho, face da paciente e linfadenomegalia são consideradas sugestivas de LVC, de acordo com Nogueira e Ribeiro (2015), contudo, eles consideraram esses sinais inespecíficos para a leishmaniose. Isso justifica a realização de diagnóstico diferencial com outras dermatopatias. Baseado nesses estudos e nos sinais apresentados pelo animal do presente relato de caso, a conduta diagnóstica escolhida foi a utilização de testes específicos para obter a confirmação. Segundo Noli e Saridomichelakis (2014) métodos como PCR de medula óssea, sorologia, parasitológico de medula óssea e imuno-histoquímica associados aos achados clínicos (como em 50 % dos casos, os quais apresentam linfadenomegalia periférica e a dermatite esfoliativa) são essenciais para a determinação do diagnóstico definitivo da LVC.

Segundo a Nota Técnica 01/2011 das autoridades de vigilância epidemiológica do Ministério da Saúde, pacientes positivos devem ser reagentes aos testes sorológicos de ELISA (triagem) e RIFI (confirmatório)(BRASIL, 2014). A paciente do presente relato não reagiu sorologicamente à infecção, contudo, parasitologicamente foi reagente (detecção imunohistoquímica). Segundo Baneth e Solano-Gallego (2015) a infecção subclínica não é necessariamente permanente e outros fatores imunossupressores podem resultar em desequilíbrios imunológicos, o que poderia justificar a não reatividade sorológica da paciente, mas o encontro do parasita na lesão nasal (imunohistoquímica). Neste ponto fica bastante evidente a importância do conhecimento da dinâmica de infecção do protozoário-reposta imunológica do hospedeiro, estadiamento clínico de LVC pelo médico veterinário, bem como, do emprego de metodologias diagnósticas com alta sensibilidade e especificidade ao agente em pauta para que a saúde animal e pública sejam preservadas.

4.2 CONDUTA TERAPÊUTICA

A paciente foi submetida a tratamento com alopurinol durante nove meses, obtendo resolução do quadro clínico após este período, uma vez que as manifestações clínicas não puderam mais ser observadas. De acordo com Segarra e colaboradores (2017), a monoterapia com alopurinol é eficaz na remissão dos sinais clínicos, porém não é capaz de eliminar o agente. Baneth e colaboradores (2012) afirma que embora seja efetivo na melhoria dos sinais clínicos, há grandes chances de reincidência após interrupção do tratamento utilizando desse fármaco como única terapia.

1 Contudo, após quatro meses do término do tratamento do presente relato clínico não
2 foi evidenciado o retorno das lesões cutâneas, o que poderia sugerir recidiva da doença; e
3 tampouco houve reatividade ao protozoário no exame sorológico. Logo, até o presente
4 momento, a conduta terapêutica instituída para a paciente (utilizando monoterapia à base de
5 alopurinol) tem se mostrado efetiva para o caso. Assim, apesar da literatura reprovar em
6 muitos casos a implementação de monoterapia com alopurinol para o controle de LVC, esta
7 conduta não deve ser totalmente rechaçada, uma vez que no presente caso propiciou a
8 diminuição da parasitemia e a partir de custo mais reduzido ao tutor. Entretanto, há que se ter
9 cautela quando se seguir este protocolo monoterapêutico, tornando-se imprescindível o
10 acompanhamento clínico-laboratorial do paciente, afim de se evitar o potencial risco de
11 ocorrência de recidivas.

12 O uso de alopurinol pode levar a mineralização renal e urolitíase, devido à
13 hiperxantinúria induzida a partir de três semanas após o início do tratamento (NOLI e
14 SARIDOMICHELAKIS, 2014; SEGARRA et al., 2017). A paciente deste caso desenvolveu
15 mineralização renal com formação de cálculo, porem até o presente momento não apresenta
16 urolitíase.

17

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

✓ A Leishmaniose visceral canina é uma enfermidade vista com frequência no HVET – UnB, pois o Distrito Federal é área enzoótica. Na clínica médica de pequenos animais o diagnóstico da LVC não é fácil de ser alcançado a partir de sinais clínicos e exames de rotina, por isso, faz-se necessário a realização de testes específicos para sua confirmação. A paciente deste relato de caso foi um desafio, devido à negatividade nos testes mais comuns e sensíveis, e por isso, foi lançado mão de provas mais precisas, como a imunohistoquímica.

✓ O tratamento ainda é mistificado no Brasil, mas é possível do mesmo ser realizado e não prejudicar as medidas de controle da leishmaniose visceral humana, uma vez que há a proibição prevista a partir de portaria interministerial (PI nº 1426 de 11 de julho de 2008) para o uso comum nas clínicas humana, canina e felina de mesmo princípio ativo terapêutico para o controle de LV; e que medidas profiláticas no tocante ao controle vetorial é factível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANETH, Gad; SOLANO-• GALLEGOS, Laia. Leishmanioses. In: GREENE, Craig E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 1608-1634.
- BATES, P.A. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. **International Journal for Parasitology**, v.37, p.1097-1106, 2007.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília - Df: Ministério da Saúde, 2014. 120 p.
- BURZA, Sakib; CROFT, Simon L; BOELAERT, Marleen. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 392, n. 10151, p.951-970, set. 2018.
- EGUCHI, G.U. et al. Ceratoconjuntivite nodular em um caso de leishmaniose visceral canina: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 6, p.1480-1484, nov. 2017.
- GHARBI, M. et al. Leishmaniosis (*Leishmania infantum* infection) in dogs. **Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)**, v.34,n.2, p. 613-623, 2015
- LOMBARDO, G. et al. Papular dermatitis due to *Leishmania infantum* infection in seventeen dogs: diagnostic features, extent of the infection and treatment outcome. **Parasites & Vectors**, 7:120, 2014. Disponível em: <<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-7-120>>. Acesso em: 25 jan 2019.
- LUCIO, Héctor de et al. Improved proteolytic stability and potent activity against *Leishmania infantum* trypanothione reductase of α/β -peptide foldamers conjugated to cell-penetrating peptides. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 140, p.615-623, nov. 201.
- MIRÓ, G.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Clinical management of canine leishmaniosis versus human leishmaniasis due to *Leishmania infantum*: Putting “One Health” principles into practice. **Veterinary Parasitology**, [s.l.], v. 254, p.151-159, abr. 2018. Elsevier BV.
- MIRÓ, G. et al. Novel areas for prevention and control of canine leishmaniosis. **Trends in Parasitology**, 33(9): 718-730. 2017.
- NOGUEIRA, F.S.; RIBEIRO, V.M. Leishmaniose Visceral. In: JERICÓ, Márcia Marques; KOGIKA, Márcia Mery; ANDRADE NETO, João Pedro de. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. Cap. 80. p. 1270-1298.

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

REGUERA, R.M. et al. Current status on prevention and treatment of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, v. 227, p.98-114, ago. 2016.

SEGARRA, S. et al. Randomized, allopurinol-controlled trial of the effects of dietary nucleotides and active hexose correlated compound in the treatment of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, v. 239, p.50-56, maio 2017.

SOLANO-GALLEGO, L.; KOUTINAS, A.; MIRO, G.; CARDOSO, L.; PENNISI, M.G.; FERRER, L.; BOURDEAU, P.; OLIVA, G.; BANETH, G. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, v. 65, p. 1–18, 2009.

SOLANO-GALLEGO, L. et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites & Vectors**, 4:86, 2011. Disponível em: <<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-4-86>>. Acesso em 25 jan 2019.

SOUSA, M.C. et al. Antileishmanial activity of semisynthetic lupane triterpenoids betulin and betulinic acid derivatives: synergistic effects with miltefosine. **PLoS ONE**, v.9, n.3, mar. 2014. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/260915718_Antileishmanial_Activity_of_Semisynthetic_Lupane_Triterpenoids_Betulin_and_Betulinic_Acid_Derivatives_Synergistic_Effects_with_Miltefosine/download>. Acesso em: 24 jan 2019.

WERNECK, G. M. Visceral leishmaniasis in Brazil: rationale and concerns related to reservoir control. **Revista Saúde Pública**, v.48, n.5, p. 851-855, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Health topics: Leishmaniasis. Disponível em: <<https://www.who.int/leishmaniasis/disease/en/>>. (Acesso em 09. jan.2019).