

LEISHMANIOSE

POR AGATHA PEDERSEN E JONATHAN GUIMARÃES

INTRODUÇÃO

A leishmaniose compreende um grupo de manifestações clínico-patológicas ocasionadas pela invasão de protozoários do gênero *Leishmania* no sistema fagocitário de mamíferos. A doença é de caráter zoonótico e é amplamente distribuída no globo terrestre, sendo mais prevalente em países em desenvolvimento. Ela pode ser dividida em leishmaniose tegumentar ou cutânea (que afeta principalmente pele e mucosas) e visceral, (que sobrecarrega órgãos internos). Dentre essas duas, o segundo tipo de leishmaniose se destaca por se tratar de uma doença com sintomas mais graves e fatal em casos não tratados. Transmitida primariamente por vetores do mosquito do gênero *Lutzomyia*, a doença era majoritariamente presente em áreas rurais, porém, com o avanço da urbanização, houve uma transição epidemiológica para as áreas urbanas. O principal reservatório desta doença é o cão, grande companheiro do ser humano. Quando infectado, o cão apresenta sintomas como: apatia, febre, lesões oculares e no focinho, feridas na pele e orelha, descamação da pele e crescimento exagerado das unhas. De fato, a leishmaniose é um problema sério e de impacto forte na saúde animal e pública. No cenário brasileiro, por exemplo, o primeiro caso de leishmaniose visceral foi descrito em 1913, e, atualmente, 90% dos casos registrados na América Latina, são oriundos de terras brasileiras. A leishmaniose canina não tem tratamento definitivo, portanto, a realização de exames periódicos, o controle de vetores e a vacinação são de extrema importância para a manutenção da saúde e bem estar da sociedade como um todo.

O PATÓGENO, O VETOR E A TRANSMISSÃO

A leishmaniose visceral é causada por diferentes agentes. Na África, Europa e Ásia a doença é causada por *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, enquanto nas Américas a doença é causada por *Leishmania chagasi*. A *Leishmania donovani* é associada à infecção em humanos, e *Leishmania infantum* e *Leishmania chagasi* infectam humanos e cães. No contexto veterinário e de saúde pública, o entendimento da patologia em cães e o controle da doença se revelam essenciais tanto para a saúde animal quanto para o controle epidemiológico da doença em humanos. Com relação ao ciclo da doença, quando o vetor, fêmeas do gênero *Lutzomyia*, picam cães infectados com a forma amastigota da leishmania, o patógeno se aloja no aparelho digestivo do mosquito, onde se transforma na forma promastigota e se multiplica. Os termos amastigotas e promastigotas dizem respeito à morfologia do parasita. Enquanto a forma amastigota não tem flagelo e é intracelular, a forma promastigota é extracelular e flagelada. Seguindo a sequência do ciclo do parasita, a forma promastigota, localizada no aparelho digestivo do vetor, é transferida para a probóscide do mesmo e inoculada no hospedeiro (cães) através da picada. Uma vez dentro do cão, as formas promastigotas são fagocitadas por macrófagos e outras células mononucleares fagocíticas, onde se transformam em formas amastigotas e se multiplicam, infectando novas células. O patógeno pode se alojar em células de todo o organismo do hospedeiro, porém, é sua presença na derme do hospedeiro que permite a continuidade do ciclo, uma vez que será ingerido na picada do vetor e, a partir daí, se repetirá todo o processo mencionado anteriormente. O caráter zoonótico da doença se dá quando o vetor pica um cão infectado com a forma amastigota do parasito, e posteriormente pica e infecta o ser humano com a forma promastigota do mesmo.



PATOGENIA E SINAIS CLÍNICOS EM CÃES E HUMANOS

Uma vez dentro do organismo do cão, os parasitas de leishmaniose se multiplicam em células mononucleares do sistema fagocitário, principalmente no baço, fígado e medula óssea. Os sinais clínicos são variáveis, pois dependem da cepa inoculada pelo vetor e da resposta imune do cão. De todo modo, o patógeno burla o sistema imune, impedindo que as células de defesa consigam eliminá-lo. Em cães a doença se manifesta com presença de lesões ulcerativas, prostração e cansaço em pequenos esforços, perda de peso, crescimento anormal das unhas, lesões no baço e linfonodos além de nefrite. Já em humanos, a leishmaniose visceral gera quadros de febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, manifestações hemorrágicas e icterícia.

TRATAMENTO E CUIDADOS PREVENTIVOS

Existem diferentes tratamentos ao redor do mundo para leishmaniose canina. Dentre eles, pode-se citar principalmente a administração de Miltefosina com ou sem a combinação de alopurinol. Drogas como aminosidina, pentamidina, enrofloxacina, e marbofloxacina têm sido estudadas *in vivo* e *in vitro*, porém, maiores estudos clínicos são necessários para a inclusão efetiva destes no tratamento de leishmaniose. Algumas dessas drogas, por vezes, podem ser utilizadas como alternativa no caso de falta de resposta do tratamento principal, porém, apenas um médico veterinário, ao analisar todos os sinais clínicos e exames laboratoriais, pode determinar a periodicidade, dose de administração e estratégia terapêutica para animais infectados. Ainda que o tratamento possa diminuir bastante a carga parasitária do cão infectado, o mesmo pode se manter infectado, desenvolver recaídas e representar um importante papel na manutenção do ciclo e transmissão da doença, como principal reservatório da mesma. Por esse motivo, medidas de prevenção e cuidado são essenciais. Dentre essas medidas podemos destacar a vacinação e a utilização de coleiras repelentes de vetores como as principais.

No Brasil, em 2018, já existiam 36 patentes de vacinas contra leishmaniose. Alguns desafios perpetuam o desenvolvimento de vacinas eficazes. A utilização do parasita inteiro, por exemplo, diminui a apresentação de antígeno e desenvolvimento de memória imunológica, o que reduz a capacidade de criar imunidade. Estudos *in vitro*, demonstraram que a vacinação de cães com lisado de promastigota de *Leishmania*, induziram proliferação de linfócitos, e de fato, a vacinação de cães com este lisado somado a saponin resultou na expressão humoral de anticorpos contra *L. infantum*. A vacina recombinante, cujo antígeno de *Leishmania sp.* foi gerado por *Escherichia coli* é capaz de gerar imunidade contra *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. amazonensis* e *L. mexicana*, e é hoje preconizada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Ainda que exista a vacina, é recomendado a utilização de meios extras de prevenção, uma vez que o cão ainda permanece suscetível à picada do vetor, e, a depender da cepa inoculada, ainda estar suscetível a sintomas graves. Um outro mecanismo para essa finalidade consiste na utilização de coleiras repelentes dos vetores. Essas coleiras se apresentam como um dos mecanismos mais eficazes para o controle da leishmaniose canina. Além de serem métodos não invasivos, sem grandes efeitos colaterais e de fácil acesso, apresentam propriedades que inibem a picada e também propriedades inseticidas.





EXAMES DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico precoce da leishmaniose é de extrema importância no tratamento do animal, assim como fator fundamental para o seu sucesso. Hoje já existem diversos métodos de diagnósticos e cabe ao veterinário a decisão, após avaliação, do melhor método a ser utilizado. Dentre métodos de triagem e diagnóstico, existem testes rápidos, através de imunocromatografia, ELISA e RIFI, métodos imunológicos comumente associados, imuno-histoquímica para identificação direta do parasita, e métodos moleculares (PCR), que identificam a presença de material genético do patógeno.

Imunocromatografia

Utilizado como teste de triagem, o mesmo utiliza-se de sangue total, soro ou plasma, e consiste na identificação da presença de anticorpo contra leishmania na amostra. Em caso de teste positivo, recomenda-se a realização de um método complementar para confirmação, e, em caso de resultado negativo, descarta-se o diagnóstico de pacientes assintomáticos ou recomenda-se a testagem após 30 dias em pacientes com suspeita.

Sorologias

Os exames sorológicos utilizam soro sanguíneo, e são realizados pelas técnicas de Ensaio Imunoenzimático (ELISA) e Reação de imunofluorescência indireta (RIFI). Comparando os dois métodos, o RIFI é realizado através de titulação da amostra (1:80 a 1:320), porém, possui menor sensibilidade e especificidade, não se revelando, assim, o método mais ideal para identificação da presença de anticorpos contra o patógeno. Já o teste de ELISA possui sensibilidade acima de 99% e especificidade de 96%. Devido seu excelente custo benefício, acaba sendo a metodologia mais indicada como exames de triagem e confirmatório. É uma excelente opção também pela eficiência no seu prazo para liberação. Como ponto limitante, entretanto, a depender da qualidade do kit utilizado, existe a possibilidade de reação cruzada, que pode comprometer a qualidade do resultado, em caso de animais com infecções causadas por *Ehrlichia sp.*, *Babesia sp.*, *Neospora sp.*, *T. cruzi*, *T. caninum*; sendo necessário sua associação com outra técnica.

Imuno-histoquímica

O exame de Imuno-histoquímica, é um método de identificação a partir de cortes de tecido do animal suspeito por meio histopatológico. Sua base vem da associação do antígeno de *Leishmania spp.* com um anticorpo primário, e, posteriormente é realizada uma segunda ligação com auxílio de um conjugado que irá permitir a marcação e visualização da forma amastigota. Apresenta uma sensibilidade de até 80% e uma especificidade de até 99,9%. Como fator limitante, observa-se a dificuldade de identificação do parasita no início da infecção do animal, pois o fragmento utilizado pode não conter formas amastigotas alojadas naquele local, sendo assim, uma difícil estratégia de diagnóstico precoce com o uso da técnica. (BRASIL, 2014; LIMA *et al.*, 2013).





PCR

A PCR, nome dado popularmente à técnica de Reação em Cadeia de Polimerase, é uma técnica molecular muito difundida para o diagnóstico de leishmaniose, a mesma apresenta alta sensibilidade e especificidade, o que o faz um excelente método. O mesmo se baseia na amplificação de cópias de DNA a partir de exemplares da forma amastigota presentes na amostra. Pode-se utilizar diversos materiais, como amostras de biópsia, aspirados de linfonodo, baço e medula, e pode-se utilizar também amostras sanguínea, sendo essa a menos indicada devido a baixa sensibilidade nesse tipo de amostra (BRASIL, 2014; LIMA *et al.*, 2013).

FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO

Existem diferentes técnicas para auxiliar o médico veterinário na triagem e diagnóstico da doença. Abaixo encontra-se um fluxograma de exames laboratoriais indicados após a avaliação clínica detalhada e levantamento da suspeita de leishmaniose no cão:

Figura:

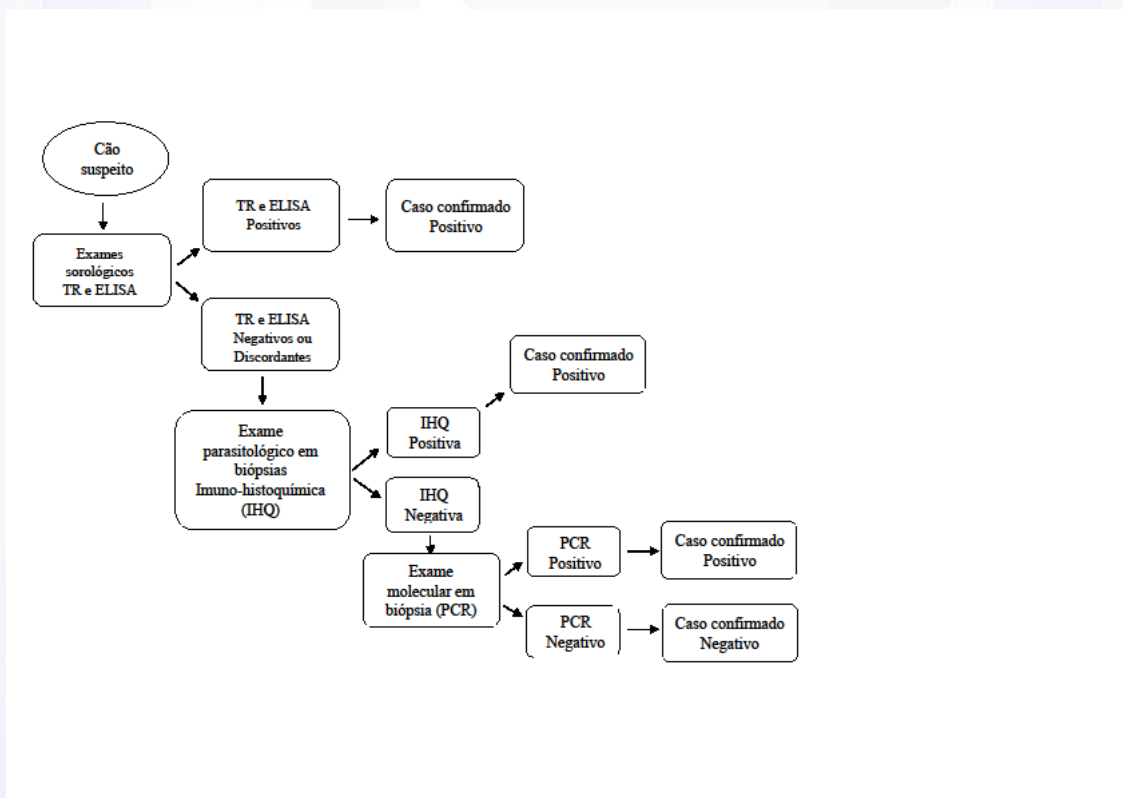


Figura: Fluxograma de diagnóstico e investigação de infecção de Leishmaniose.

IMQ = Imunohistoquímica.

TR = teste rápido

Fonte: Adaptado de QUEIROZ, Nina M. G. P.; ASSIS, Juliana; OLIVEIRA, Trícia M. F. S.; MACHADO, Rosângela Z.; NUNES, Cárís M.; STARKE-BUZETTI, Wilma A. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina pelas técnicas de imunoistoquímica e PCR em tecidos cutâneos em associação com a RIFI e ELISA-teste. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 34-40, 16 jun. 2009. Disponível em: doi.editoracubo.com.br. Acesso em: 8 ago. 2022.

CONCLUSÃO

A leishmaniose é uma doença grave e muitas vezes negligenciada ao redor do mundo. O Brasil apresenta diferentes regiões endêmicas da doença. O fato de a doença ser uma zoonose, cujo principal reservatório é o cão, companheiro do ser humano, coloca a doença em posição de destaque do ponto de vista de saúde animal e pública. A realização de exames regulares para acompanhar a saúde do animal, bem como a vacinação e utilização de coleiras repelentes são essenciais não só para o monitoramento, como também para controle da transmissão e prevenção da infecção da doença. Vale ressaltar que o fato de ser uma doença hoje, ainda sem um tratamento definitivo identificado, a monitoria e o preventivo ainda são preconizados como a melhor forma de proteção do animal e conseqüentemente do ser humano. Um diagnóstico preciso e precoce pode ser crucial para a decisão e evolução do tratamento e melhoria na qualidade de vida do animal.

REFERÊNCIAS

- LAZA, Lima Tariq Youash; ABASS, Kasim Sakran. MORPHOLOGY, LIFE CYCLE, PATHOGENESIS AND VIRULENCE FACTORS OF GENUS LEISHMANIA: a review. *Plant Archives*, Kirkuk, p. 4057-4060, 2020.
- RIBEIRO, Raul Rio. Canine Leishmaniasis: an overview of the current status and strategies for control. *Biomed Research International*, Juiz de Fora, p. 1-12, 2018.
- GIUNCHETTI, Rodolfo Cordeiro; SILVEIRA, Patricia; RESENDE, Lucilene Aparecida; LEITE, Jaqueline Costa; MELO-JÔNIO, Otoni Alves de Oliveira; ALVES, Marina Luiza Rodrigues; COSTA, Laís Moreira; LAIR, Daniel Ferreira; CHAVES, Vinícius Rossi; SOARES, Ingrid dos Santos. Canine visceral leishmaniasis biomarkers and their employment in vaccines. *Veterinary Parasitology*, [S.L.], v. 271, p. 87-97, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.05.006>.
- MARCONDES, Mary; DAY, Michael J.. Current status and management of canine leishmaniasis in Latin America. *Research In Veterinary Science*, [S.L.], v. 123, p. 261-272, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.01.022>.
- COSTA, Graciele Pereira; SILVA, Danielle P. Costa; ROCHA, Diana de O. A. C.; TEIXEIRA, Paulo H. G. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE CANINA: Revisão de literatura. *Revista Saber Científico*, [S. l.], p. 95-104, 25 maio 2021. Disponível em: <http://periodicos.saolucas.edu.br/>. Acesso em: 4 ago. 2022.
- BRAISL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. MANUAL DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL – 1. Ed., 5 - Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- LIMA CA; TEIXEIRA KR; MOREIRA JPFF; TEIXEIRA KR. DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: UMA REVISÃO. *PubVet*, v. 7, n. 25, 2013.
- GOTO, Hiro; PRIANTI, Maria das Graças. Immunoactivation and immunopathogeny during active visceral leishmaniasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, [S.L.], v. 51, n. 5, p. 241-246, out. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652009000500002>.
- COSTA, Graciele Pereira; SILVA, Danielle P. Costa; ROCHA, Diana de O. A. C.; TEIXEIRA, Paulo H. G. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE CANINA: Revisão de literatura. *Revista Saber Científico*, [S. l.], p. 95-104, 25 maio 2021. Disponível em: <http://periodicos.saolucas.edu.br/>. Acesso em: 4 ago. 2022.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. MANUAL DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL – 1. Ed., 5 - Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- LIMA CA; TEIXEIRA KR; MOREIRA JPFF; TEIXEIRA KR. DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: UMA REVISÃO. *PubVet*, v. 7, n. 25, 2013.
- QUEIROZ, Nina M. G. P.; ASSIS, Juliana; OLIVEIRA, Trícia M. F. S.; MACHADO, Rosângela Z.; NUNES, Cárís M.; STARKE-BUZETTI, Wilma A. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina pelas técnicas de imunistoquímica e PCR em tecidos cutâneos em associação com a RIFI e ELISA-teste. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 34-40, 16 jun. 2009. Disponível em: doi.editoracubo.com.br. Acesso em: 8 ago. 2022.
- SILVA, Francinaldo S.. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. *Revista Trópica: Ciências Agrárias e Biológicas*, Chapadinha, p. 20-31, 2007.
- TRAVI, Bruno L.; CORDEIRO-DA-SILVA, Anabela; DANTAS-TORRES, Filipe; MIRÓ, Guadalupe. Canine visceral leishmaniasis: diagnosis and management of the reservoir living among us. *Plos Neglected Tropical Diseases*, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-13, 11 jan. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006082>.
- PALATNIK-DE-SOUSA, Clarisa B.. Vaccines for Canine Leishmaniasis. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 3, p. 1-15, 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00069>.