

1ª Edição

LEISHMANIOSE VISCERAL GUIA DE BOLSO

Elaboração, distribuição e informações:

COMISSÃO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA VETERINÁRIA DO
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA - CFMV

Departamento de Comunicação - Decom

SIA Trecho 6, Lotes 130/140

71205-060 - Brasília-DF

(61) 2106-0400

comunicacaosocial@cfmv.gov.br

cfmv@cfmv.gov.br

Projeto Gráfico:

Josemar Aragão

Departamento de Comunicação - Decom

Diagramação e Capa:

Josemar Aragão

Imagem de capa: José Delermundo Andrade Filho e Gustavo Mayr de Lima Carvalho

Ficha Catalográfica

Brasil. Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV. Comissão Nacional de
Saúde Pública Veterinária do Conselho Federal de Medicina Veterinária.

Guia de Bolso Leishmaniose Visceral, Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária – 1. ed., – Brasília - DF: CFMV, 2020

194 p.: il.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA
COMISSÃO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA VETERINÁRIA - CFMV
DEPARTAMENTO DE COMUNICAÇÃO - CFMV

LEISHMANIOSE VISCERAL

GUIA DE BOLSO

1ª Edição

Brasília-DF
- 2020 -

Sumário

Capítulo I10

Aspectos Gerais da Doença

Agente Etiológico..... 11

Reservatórios 11

Vetores 13

Ciclos de Transmissão 14

Referências 16

Capítulo II18

Legislação no Brasil

Normas Constitucionais.....20

Normas Infraconstitucionais20

Normas Infralegais20

Do Inquérito Sorológico em Cães.....22

Da Notificação23

Da Apreensão de Cães Infectados.....24

Da Eutanásia25

Do Tratamento.....27

Da Vacinação30

Da Destinação de Cadáveres.....32

Capítulo III	38
<i>Cenário Epidemiológico</i>	
Referências	63
Capítulo IV	66
<i>Leishmaniose Visceral Humana</i>	
Introdução.....	67
Manifestações Clínicas.....	67
Definição de Casos	69
Diagnóstico Diferencial.....	70
Diagnóstico	70
Exames Inespecíficos.....	70
Exames Específicos	71
Sorologia	71
Imunocromatografia.....	71
Imunofluorescência	72
Pesquisa de Amastigotas	72
Cultura	72
Reação em Cadeia da Polimerase.....	73
Tratamento	73
Antimoniato de N-metil Glucamina	73
Anfotericina B Lipossomal	74
Inespecífico	74
Critérios de Cura	75
Referências	76

Capítulo V	78
<i>Estratégias de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral</i>	
Vigilância e Controle de Casos Humanos	79
Objetivo e Importância	79
Notificação de Casos Humanos	80
Vigilância e Controle de Reservatórios	84
Objetivo e Importância:	84
Casos Suspeitos e Confirmados de LVC e Cão Infectado...86	
Diagnóstico e Contraprova	87
Estratégias de Vigilância e Controle de Reservatórios ...91	
Vigilância e Controle de Reservatórios no Âmbito de Serviços Públicos de Saúde	92
Vigilância e Controle de Reservatório no Âmbito de Serviços Privados de Saúde Animal.....	95
Vigilância e Controle Vetorial.....	96
Vigilância Entomológica	96
Estratégias de Controle Vetorial	97
Referências	99
Capítulo VI	110
<i>Leishmaniose Visceral Canina: Diagnóstico, Clínica e Tratamento</i>	

Patogenia e Sinais Clínicos.....	111
Diagnóstico da Infecção	122
Testes Sorológicos	125
Testes Parasitológicos.....	126
Testes Moleculares.....	130
Estadiamento e Tratamento – Leishmaniose Visceral Canina (LVC).....	131
Miltefosina	136
Alopurinol.....	137
Drogas Imunomoduladoras	138
Estimulantes	138
Imunossupressores	140
Antimicrobianos	140
Outras Abordagens.....	141
Comentários Finais.....	146
Referências	147

Capítulo VII161

Vacinas Antileishmaniose Visceral Canina

Vacinas Existentes no Brasil e no Mundo	162
Eficácia das Vacinas Contra LVC	164
Segurança das Vacinas Contra LVC	165
Uso de Vacinas como Medida de Controle da Leishmaniose Visceral.....	165
Uso de Vacinas como Medida de Proteção Individual LVC...	167

Uso de Vacinas como Imunoterapia para LVC	168
Perspectivas de Novas Vacinas	169
Referências	170

Capítulo VIII.....174

Estratégias de Prevenção da Leishmaniose Visceral

Produtos Repelentes e Inseticidas	175
Coleiras Impregnadas com Inseticida	175
Mosquiteiros Impregnados com Inseticida	179
Spot-on	180
Vacinas	181
Manejo Ambiental	182
Comunicação, Educação em Saúde e Mobilização Social....	184
Referências	186

Capítulo I

Aspectos Gerais da Doença

Autores:

Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária do Conselho Federal de Medicina Veterinária

Nélio Batista de Moraes - Presidente

Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior

Geraldo Vieira Andrade Filho

José Renato de Rezende Costa

Luiz Elias Bouhid de Camargo

Phyllis Catharina Romijn

Descrição da Doença

A leishmaniose visceral (LV), conhecida popularmente como calazar ou febre dundun, é uma zoonose sistêmica causada por um protozoário do gênero *Leishmania*, transmitido aos humanos e outros animais no Brasil por meio da picada da fêmea de insetos (flebotomíneos) do gênero *Lutzomyia*, que se infectam ao se alimentar do sangue de animais infectados, principalmente os cães no Brasil.

Agente Etiológico

Protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*. Nas Américas, a *Leishmania (Leishmania) infantum* é a espécie comumente envolvida na transmissão da LV.

Reservatórios

Na LV zoonótica, mais de uma espécie animal pode ser hospedeira da *Leishmania infantum*, no entanto, poucas desempenham um papel como reservatório e geralmente uma espécie assume um papel de maior relevância para a saúde pública.

Não se deve incriminar uma espécie animal como reservatório da leishmaniose visceral somente pelo fato de existir um grande número de animais

infectados. É necessário que esteja evidente que a população do parasita depende desses animais para se manter por um longo período. Nesse contexto, pelo menos cinco critérios necessitam ser observados, conforme recomendado pelo comitê de especialistas sobre as leishmanioses da Organização Mundial de Saúde¹.

No Brasil, o cão (*Canis familiaris*) é considerado o principal reservatório da doença em áreas urbanas. A enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infecção em cães tem sido mais prevalente que no homem. No ambiente silvestre as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*) têm sido incriminados como potenciais reservatórios.

Alguns estudos publicados têm demonstrado a evidência da infecção em gatos (*Felis catus*) pela *L. infantum* no Brasil^{2, 3, 4} e a capacidade desses animais infectarem o vetor da doença^{5, 6}. No entanto, essas evidências ainda não são suficientes para incriminar essa espécie como reservatório, de forma que mais estudos são necessários, a fim de elucidar os demais critérios para definição de uma espécie como reservatório, conforme exposto neste capítulo deste Guia.

Vetores

A LV é transmitida por insetos denominados flebotomíneos. Os flebotomíneos são insetos pertencentes à família *Psychodidae*, muito pequenos (3mm), alados, coberto de pêlos, de coloração clara (cor de palha ou castanho claro) e de vôos curtos (Figura 1). São conhecidos popularmente por mosquito-palha, tatuquira, cangalhinha, birigui, entre outros. Suas larvas se desenvolvem no solo úmido e em matéria orgânica (não na água, como os mosquitos comuns). A atividade dos flebotomíneos é crepuscular e noturna. Durante o dia, insetos costumam ficar em repouso, em lugares sombreados e úmidos, protegidos do vento e de predadores naturais.

No Brasil, apenas duas espécies têm importância em saúde pública para transmissão da leishmaniose visceral: *Lutzomyia longipalpis*, que pode ser encontrado em todo País; e *Lutzomyia cruzi*, restrito ao estado do Mato Grosso do Sul. Embora diversos estudos apontem outras espécies de *Lutzomyia* como transmissoras da LV (exemplo: *Lutzomyia migonei*), tais estudos ainda estão em andamento.

A *L. longipalpis* está plenamente adaptada a ambientes urbanos e pode ser encontrada no peri e no intradomicílio em variadas temperaturas.



Figura 1 - *Lutzomyia longipalpis* fazendo o repasto sanguíneo em ser humano.

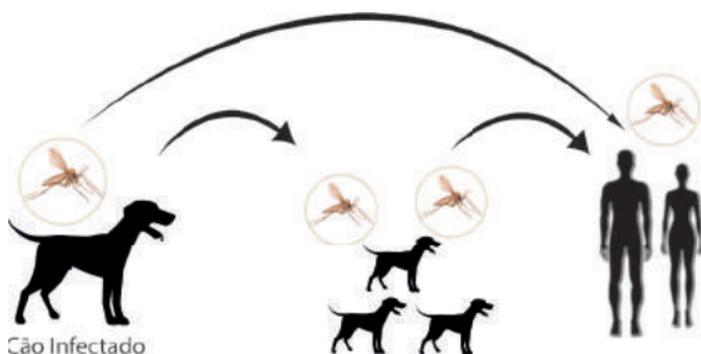
Ciclos de Transmissão

Existem dois principais ciclos de transmissão da doença no mundo: o antroponótico e o zoonótico.

O ciclo antroponótico ocorre principalmente na Ásia e África, em países como Índia, Nepal, Bangladesh, Etiópia e Sudão. Nesse ciclo, o ser humano é o principal reservatório do parasita *Leishmania donovani* e os vetores responsáveis pela transmissão são flebotomíneos de espécies diferentes das que estão envolvidas no ciclo que ocorre nos países da Europa e das Américas.

Na Europa e nas Américas, o ciclo de transmissão é zoonótico, no qual o protozoário da espécie *Leishmania infantum* é transmitido por meio da picada de flebotomíneos infectados. As espécies de flebotomíneos incriminadas como vetores nas Américas e na Europa são diferentes. No Brasil, a *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* são as espécies incriminadas, enquanto que, em outros países da Américas (Colômbia, Venezuela, Guatemala, El Salvador, Costa Rica, Nicarágua e México), além a *Lu. longipalpis*, a *Lu. evansi* é considerada um vetor da doença. As fêmeas desses insetos se infectam durante o repasto sanguíneo nos animais infectados, principalmente nos cães (fig. 1). Já na Europa, a principal espécie é a *Phlebotomus perniciosus*.

CICLO DE TRANSMISSÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL



Referências

- 1, World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010. (WHO technical report series ; no. 949).
2. Rocha AVVO, Moreno BFS, Cabral AD, et al. Diagnosis and epidemiology of *Leishmania infantum* in domestic cats in an endemic area of the Amazon region, Brazil. *Vet Parasitol.* 2019;273:80-85. doi:10.1016/j.vetpar.2019.08.007.
3. Coura FM, Passos SKP, Pelegrino MOF, et al. Serological, molecular, and microscopic detection of *Leishmania* in cats (*Felis catus*) in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet.* 2018;27(4):570-574. doi:10.1590/S1984-296120180052.
4. Maroli M, Pennisi MG, Di Muccio T, Houry C, Gradoni L, Gramiccia M. Infection of sandflies by a cat naturally infected with *Leishmania infantum*. *Vet Parasitol.* 2007;145(3-4):357-360. doi:10.1016/j.vetpar.2006.11.009.

5. da Silva SM, Rabelo PF, Gontijo Nde F, et al. First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania (Leishmania) infantum* from a naturally infected cat of Brazil. *Vet Parasitol.* 2010;174(1-2):150-154. doi:10.1016/j.ve-tpar.2010.08.005.

Capítulo II

Legislação no Brasil

Autora:

Milena Câmara

Instituição: Epidemiologia e Controle de Doenças

Departamento de Vigilância em Saúde

Prefeitura do Município de Diadema - SP

Os órgãos legalmente competentes para fiscalização da saúde pública, muitas vezes, têm que atuar de forma coercitiva sobre as atividades do administrado, de forma a propiciar os benefícios coletivos da prevenção de agravos à saúde da população, ainda que com certa restrição de direitos individuais. O interesse da sociedade, quando do enfrentamento de questões afetas à saúde pública, deve sempre se superpor aos interesses individuais.

Porém, nenhuma ação de ingerência nos direitos e nos deveres coletivos ou individuais, pode ser realizada pelo poder público sem que haja prévia, definida e objetiva autorização legal. Por esta razão, nenhuma atividade ou programa de controle de doenças será válido se não estiver de acordo com a legislação vigente no País.

Reza o art. 5º, II, da Constituição Federal, que: “Ninguém será obrigado a fazer ou deixar de fazer alguma coisa senão em virtude de lei”. Porém nem todo documento normativo, a exemplo dos atos administrativos secundários, tem força de lei (em seu sentido formal e material).

De forma elucidativa e sucinta, assim está estruturado o ordenamento jurídico do país:

Normas Constitucionais

São as leis maiores, as normas que prevalecem sobre todas as demais, e são representadas principalmente pela Constituição Federal e Emendas à Constituição. Também estão nesse grupo os tratados e convenções internacionais sobre direitos humanos que tenham sido aprovados pelo Congresso Nacional (Emenda à Constituição 45/04).

Normas Infraconstitucionais

São as leis ordinárias, ou seja, as normas que podem incidir sobre toda a sociedade gerando direitos e impondo obrigações (art. 5º, II, da Constituição Federal). São as leis, os decretos-leis, as medidas provisórias e aqueles tratados internacionais (exceto de direitos humanos) que tenham sido aprovados pelo Congresso e sancionados pela Presidência da República.

É comum que a lei seja elaborada como uma “norma em branco”, ou seja, composta apenas por determinações amplas e gerais que precisarão ser detalhadas em dispositivos infralegais a fim de possibilitar sua execução.

Normas Infralegais

São normas secundárias, não têm força de lei e não podem gerar direitos ou impor obrigações,

mas têm a incumbência de regulamentar ou detalhar o cumprimento das leis já publicadas, ou seja, são o “complemento da norma em branco”. São os decretos, resoluções, portarias, deliberações, instruções normativas, normas operacionais, regulamentos técnicos, normas regulamentadoras e normas técnicas.

Apesar das normas infralegais não terem o poder de lei, elas regulamentam a forma como essas normas e obrigações já instituídas em lei serão cumpridas e gozadas.

A Constituição atribui competência legislativa a todos os entes federados, propiciando a existência de leis federais, leis estaduais e leis municipais que trazem em seu texto restrições às ações de vigilância, prevenção e controle da leishmaniose visceral. Há, ainda, decisões judiciais que, por sua natureza, vinculam a atuação tanto do particular quanto da Administração Pública.

Nessas situações, cada caso precisará ser estudado quanto a possíveis colidências entre normas legais primárias e secundárias - a exemplo das recomendações técnicas - de forma a apresentar aos administrados as alternativas práticas, técnicas ou jurídicas, que possam solucionar os conflitos.

Ainda quanto às normas que permitem a interferência do Estado na atuação do administrado, é necessário destacar a existência do princípio geral

de direito que informa que: Ninguém se escusa de cumprir a lei, alegando que não a conhece (art. 3º da Lei de Introdução às normas do Direito Brasileiro). Em razão de seu comando, notadamente para os médicos-veterinários, é indispensável que o profissional tenha conhecimento das normativas que amparam as ações de vigilância e controle da leishmaniose visceral canina.

Nesse ponto, importante destacar que os atos administrativos devem respeitar alguns requisitos indispensáveis, entre eles a sua regular edição (em geral, escrita) e o motivo (propósito do ato), sem perder de vista sua finalidade pública.

Do Inquérito Sorológico em Cães

realização de inquérito para diagnóstico de cães infectados é um importante componente da vigilância da leishmaniose visceral, e está previsto nos arts. 3º, b, e 8º, do Decreto nº 51.838, de 14 de março de 1963, editado com fundamento e conformação com o art. 11, Parágrafo único, da Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975.

É direito do proprietário recusar coleta de sangue do animal para a realização das provas laboratoriais, porém essa opção não o isenta de responder por infração administrativa/ética ou punição criminal (art. 268 do Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940, e inciso IX do art. 10 da Lei 6.437 de 20 de agosto de 1977).

Assim, é fortemente recomendado que a autorização para a coleta, ou sua recusa, seja documentada por escrito, a exemplo do definido na Resolução CFMV nº 1.321, de 24 de abril de 2020.

A coleta de sangue de cães encontrados em áreas públicas, por outro lado, não requer autorizações.

Da Notificação

O médico-veterinário que diagnostique um cão com leishmaniose visceral está obrigado a notificar a ocorrência ao Sistema de Informação em Saúde Animal.

O art. 6º, do Decreto nº 51.838, de 14 de março de 1963, estabelece a notificação compulsória à autoridade sanitária dos casos positivos ou suspeitos de leishmaniose. A notificação ao Sistema de Saúde também é obrigatória em casos humanos acometidos com a doença, conforme previsto no art. 3º, art 18, e Anexo 1, item 32 da Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública, do Anexo V da Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017.

A notificação dos casos de leishmaniose visceral em animais é determinada pelo art 2º, § 1º e item 4.a do Anexo, da Instrução Normativa MAPA Nº 50, de 24 de setembro de 2013, e deve ser re-

alizada mensalmente nas Unidades Veterinárias Locais – UVLs ou nos escritórios de atendimento à comunidade, nas sedes dos Serviços Veterinários Oficiais dos Estados - SVEs ou nas Superintendências Federais de Agricultura – SFAs.

A notificação é também um dever ético do médico-veterinário, normatizado pelo art. 6º, VII, do Anexo Único, da Resolução CFMV nº 1.138, de 16 de dezembro de 2016.

Da Apreensão de Cães Infectados

A não ser sob ordem judicial de busca e apreensão, é proibido ao agente público adentrar a força em residência para apreender animal, mesmo sob a alegação de grave dano à saúde pública, pela afronta à inviolabilidade do domicílio (art. 5º, XI, da Constituição Federal). Portanto, a apreensão em área particular deverá ser feita mediante a permissão do proprietário ou detentor. Esta autorização, ou a recusa, por prudência, devem ser documentadas por escrito.

O proprietário que, observada a legislação sanitária local, se recusar a entregar o animal e não efetuar corretamente o tratamento, e todas as medidas indicadas pelo profissional médico-veterinário destinadas a impedir a transmissão da doença aos vetores, estará sujeito às sanções penais e administrativas, já que a leishmaniose é uma doença transmissível por vetores e, por-

tanto, inclusa nas disposições do art. 268 do Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940 (Código Penal), e art. 10, incisos VII e VIII, da Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977.

A apreensão, pela autoridade sanitária, de animais positivos em áreas públicas e sua destinação para eutanásia não requerem autorização (Instrução Normativa IBAMA nº 141 de 19 de dezembro de 2006, art. 2º, VI e art. 4º, caput e § 1º, c e Decreto nº 51.838, de 14 de março de 1963, art. 3º, c).

Da Eutanásia

A eutanásia dos cães com diagnóstico de leishmaniose visceral é um procedimento clínico e sua responsabilidade compete privativamente ao médico-veterinário (Art. 5º, a, da Lei nº 5.517, de 23 de outubro de 1968).

Sua realização está disciplinada no art. 6º, XIII, do Anexo Único da Resolução CFMV nº 1.138, de 16 de dezembro de 2016, (Código de Ética Veterinária) e no art. 3º, II, da Resolução CFMV nº 1.000, de 11 de maio de 2012. Conforme regulamentado, a realização da eutanásia, desde que com total observância das regras e princípios definidos pelo Sistema CFMV/CRMVs, não sujeita o médico-veterinário à responsabilização por prática de maus-tratos a animais (art. 5º, § 1º, da Resolução CFMV Nº 1.236, de 26 de outo-

bro de 2018). A eutanásia, como parte integrante das políticas públicas para o controle da leishmaniose visceral, embora contestada por diversos setores da sociedade, está amparada em legislação federal vigente: Decreto nº 51.838, de 14 de março de 1963, art. 3º, c, e art 9º.

Este Decreto, por ser uma norma infraconstitucional, pode receber contestação por parte de alguns, porém é norma vigente e tem sua validade amparada em diversas Leis Federais, tais como:

- **Lei nº 8.080**, de 19 de setembro de 1990, art 15, XVI, que estabelece a competência da União para elaborar normas técnico-científicas de promoção, proteção e recuperação da saúde;
- **Lei nº 6.259**, de 30 de outubro de 1975, art. 21, que estabelece a obrigatoriedade da autoridade sanitária adotar as medidas indicadas para o controle das doenças transmissíveis;
- **Lei nº 9.605/1998**, art. 37, IV, que descaracteriza como crime ambiental o abate de animal nocivo, desde que assim caracterizado pelo órgão competente.

Existem, ainda, decisões do Superior Tribunal de Justiça confirmando a regularidade da adoção da eutanásia para controle da leishmaniose, inclusive dos cães assintomáticos, desde que tenham o diagnóstico sorológico comprovado por duas técnicas diagnósticas sequenciais (SLS 001289/MS,

DJe 18/09/2010; e AgRg na SLS 738/MS, DJe 10/03/2008).

Diante da constatação da doença infecciosa, o profissional médico-veterinário responsável também deverá solicitar autorização, por escrito, do proprietário, tutor ou responsável legal pelo animal para a realização da eutanásia (art. 6º, VII, da Resolução CFMV nº 1.000, de 11 de maio de 2012, e art. 10, VII, da Resolução CFMV nº 1.321, de 24 de abril de 2020). No caso de animais sem proprietário, seja por abandono ou desapropriação, conforme indicado anteriormente, inexistente necessidade de autorização (art. 2º, VI e art. 4º, caput e § 1º, c, da Instrução Normativa IBAMA nº 141 de 19 de dezembro de 2006, e art. 3º, c, do Decreto nº 51.838, de 14 de março de 1963).

Do Tratamento

Até o momento, apenas um produto foi regulamentado e autorizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da leishmaniose visceral em cães: o Milteforan™, registrado sob Nº SP 000175-9.000003, de propriedade da Virbac Saúde Animal. O medicamento consiste em produto veterinário sujeito ao controle especial (Anexo I, Lista C1, LV, da Instrução Normativa DAS MAPA nº 35, de 11 de setembro de 2017) e, portanto, só pode ser prescrito por meio de notificação de receita veterinária (art. 3º da IN).

O estudo apresentado para a obtenção do registro demonstrou que apenas uma parcela dos cães tratados reduziu suas capacidades de infectar o vetor (Nota Técnica Conjunta MAPA/MS nº 001, de 17 de agosto de 2016). Por esta razão, o tratamento dos cães não se configura como uma medida de saúde pública para controle da leishmaniose visceral, sendo exclusivamente de escolha individual dos proprietários dos animais acometidos (Nota Técnica nº 11/2016 CPV/DFIP/DAS/GM/MAPA).

Devido ao disposto no art. 3º do Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no art. 1º da Portaria Interministerial MS/MAPA nº 1.426, de 11 de julho de 2008 e no art. 20, I, do Anexo Único do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, o Milteforan™ é atualmente o único medicamento, sob o ponto de vista legal e ético, disponível para indicação pelo médico-veterinário como tratamento da leishmaniose visceral.

A indicação ou utilização de produto não regulamentado sujeitará o profissional ao enquadramento em infração administrativa, penal e ética (art. 10, XXIX, da Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977; art. 268 do Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940; e art. 8º, I, V e XXIII, a, do Anexo Único, da Resolução CFMV nº 1.138, de 16 de dezembro de 2016), bem como em responsabilidade civil para com o proprietário do animal (art. 14 da Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990).

As mesmas implicações punitivas podem recair sobre o profissional que não cumprir o protocolo de tratamento descrito na rotulagem do produto, que não respeitar a necessidade de reavaliação periódica ou a possível necessidade de novo ciclo de tratamento, e deixar de prescrever o uso concomitante de produtos para repelência do vetor (Nota Técnica nº 11/2016 CPV/DFIP/DAS/GM/MAPA). Por isso, é fortemente recomendado que sejam documentadas por escrito todas as fases do protocolo de tratamento, inclusive no caso de descumprimentos por parte do proprietário, tutor ou responsável do animal.

O médico-veterinário está obrigado, assim como em todos os casos, a assegurar que os produtos estejam dentro do prazo de validade, armazenados em condições de segurança, luz, temperatura e umidade recomendadas pelo fabricante, sem sinais de adulteração, que tenham sido adquiridos em estabelecimentos licenciados e acondicionados em embalagem original (art. 20, e incisos, do Anexo do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004; e art. 22 da Instrução Normativa MAPA nº 35, de 11 de setembro de 2017).

Além disso, o profissional precisa estar cadastrado no Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários - SIPEAGRO (art.10 da Instrução Normativa MAPA nº 35, de 11 de setembro de 2017), emitir as notificações de aquisição do medicamento e de receitas veterinárias pelo

mesmo Sistema (art. 1º da Instrução Normativa nº 55, de 4 de dezembro de 2018), bem como manter livro de registro de estoque de produtos de uso veterinário com substâncias sujeitas a controle especial (art. 11, 12, 13 e 14 da Instrução Normativa MAPA nº 35, de 11 de setembro de 2017).

Da Vacinação

As vacinas antileishmaniose canina, para sua regular utilização, precisam ser registradas no MAPA após obtenção da aprovação nas Fases I a III (art. 4º do Anexo - Regulamento Técnico, da Instrução Normativa Interministerial MAPA/MS nº 31, de 10 de julho de 2007).

Até o momento, a única vacina regulamentada para uso no Brasil (Leish-Tec® - vacina recombinante contra a leishmaniose visceral canina, licenciada sob o Nº 9.270/2007 em 24/01/2007) está indicada apenas para a prevenção da doença e deve ser usada somente em cães assintomáticos com resultados sorológicos negativos obtidos por meio de kits diagnósticos registrados no MAPA (art. 6º, § 7º, do Anexo da Instrução Normativa Interministerial MAPA/MS nº 31, de 10 de julho de 2007).

A utilização do produto para fins diversos daqueles indicados quando do seu registro no MAPA sujeita o médico-veterinário ao enquadramento

em infração administrativa, penal e ética (art. 10, XXIX, da Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977; art. 124 do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004; art. 268 e 273 do Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940; e art. 8º, V, do Anexo Único da Resolução CFMV nº 1.138, de 16 de dezembro de 2016).

No estudo apresentado para a aprovação na fase III, a vacina Leish-Tec® demonstrou uma eficácia de 71,3% para a prevenção da leishmaniose visceral canina. Por esta razão, além da vacinação dos cães não se configurar como uma medida de saúde pública para controle da leishmaniose visceral, devem ser adotadas concomitantemente as medidas para repelência do vetor (Parecer Técnico 05/2012 CGDT/DEVEP/SVS/MS).

O médico-veterinário responsável deverá emitir atestado ou preencher cartão de vacinação que contenha todos os dados de identificação do animal e seu responsável civil, e informações completas do produto utilizado, bem como as outras medidas de prevenção indicadas e sob a responsabilidade do proprietário, tutor ou responsável pelo cão (art. 6º, § 4º e art. 7º, § 2º, do Anexo da Instrução Normativa Interministerial MAPA/MS nº 31, de 10 de julho de 2007; e art. 4º e 6º da Resolução CFMV nº 1.321, de 24 de abril de 2020). Estas informações também devem ser registradas pelo profissional e mantidas em arquivo próprio pelo prazo de 5 anos.

Ainda, está o profissional obrigado a assegurar que as vacinas estejam dentro do prazo de validade, tenham sido armazenadas em condições de segurança, luz, temperatura e umidade recomendadas pelo fabricante, sem sinais de adulteração, e adquiridas e acondicionadas na embalagem original (art. 20, e incisos, do Anexo do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004).

Da Destinação de Cadáveres

As leishmanias estão classificadas como agentes biológicos de risco 2 (art. 1º do Anexo da Portaria MS nº 2.349, de 14 de setembro de 2017), apresentando moderado risco para os indivíduos e limitado risco para a comunidade, e as carcaças ou cadáveres de animais por elas infectados estão classificados como resíduos de saúde do subgrupo A4. Estes resíduos não necessitam de tratamento prévio, devendo ser acondicionados em saco branco leitoso e encaminhados diretamente para aterro sanitário (art. 53, e parágrafo único, da RDC Anvisa nº 222, de 28 de março de 2018).

Nos casos em que o proprietário desejar dar destinação particular ao corpo do animal, o médico-veterinário está obrigado a orientá-lo quanto à destinação ambientalmente adequada, em conformidade com o art. 8º, IV, da Resolução CFMV nº 1.321, de 24 de abril de 2020.

Todo estabelecimento veterinário está obrigado a dispor de Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde – PGRSS (art. 1º, § 1º, da Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010; art. 2º, § 1º, e art. 5º, da RDC Anvisa nº 222, de 28 de março de 2018; e art. 15, III, da Resolução CFMV nº 1.275, de junho de 2019). A classificação dos resíduos advindos das ações de controle da leishmaniose visceral deve ser levada em consideração para a elaboração do PGRSS nas áreas endêmicas.

O descumprimento das normativas relativas aos resíduos de serviço de saúde sujeitará o profissional responsável ao enquadramento em infração administrativa e ética (art. 10, XXVII e XXIX, da Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977; art. 94 da RDC Anvisa nº 222, de 28 de março de 2018; e art. 8º, V, do Anexo Único da Resolução CFMV nº 1.138, de 16 de dezembro de 2016) sem prejuízo da responsabilidades civil e criminal (art.14, § 1º, da Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981).

Quadro - Correlação das ações de prevenção, vigilância e controle da leishmaniose visceral com a normalização legal que lhes dá sustento e obrigatoriedade.

PODER PÚBLICO		
Ações	Atores	Norma legal
Realizar inquérito para descoberta de cães infectados	Órgãos da Saúde	DECRETO FEDERAL Nº 51.838, DE 14 DE MARÇO DE 1963, art. 3º b, art. 4º a, e art.8º LEI FEDERAL Nº 6.259, DE 30 DE OUTUBRO DE 1975, art. 12º

Realizar campanhas contra flebotomos nas áreas endêmicas	Órgãos da Saúde	DECRETO FEDERAL Nº 51.838, DE 14 DE MARÇO DE 1963 , art. 3º d LEI FEDERAL Nº 6.259, DE 30 DE OUTUBRO DE 1975 , art. 12º
Realizar o tratamento dos casos humanos	Órgãos da Saúde	DECRETO FEDERAL Nº 51.838, DE 14 DE MARÇO DE 1963 , art. 3º e LEI FEDERAL Nº 6.259, DE 30 DE OUTUBRO DE 1975 , art. 12º
Promover educação sanitária com objetivo de esclarecer a população	Órgãos da Saúde	DECRETO FEDERAL Nº 51.838, DE 14 DE MARÇO DE 1963 , art. 5º LEI FEDERAL Nº 6.259, DE 30 DE OUTUBRO DE 1975 , art. 12º
Ter livre ingresso em todos os locais de interesse para o combate à doença	Órgãos da Saúde	DECRETO FEDERAL Nº 51.838, DE 14 DE MARÇO DE 1963 , art. 7º
Realizar a fiscalização da industrialização, manipulação, acondicionamento, armazenamento, transporte, comércio e uso dos produtos veterinários (vacina e leishmanicida)	Órgãos de Agricultura	DECRETO-LEI Nº 467, DE 13 DE FEVEREIRO DE 1969 , art. 1º e 2º DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004 , ANEXO DO DECRETO art. 1º e 2º DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004 , ANEXO DO DECRETO art. 79
Ter livre acesso aos locais de fabricação, manipulação, fracionamento, envase, rotulagem, controle de qualidade, importação, distribuição, armazenagem, comercialização e transporte dos produtos veterinários (vacina e leishmanicida)	Órgãos de Agricultura	DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004 , ANEXO DO DECRETO art. 80

Encaminhar para o MS relatórios trimestrais de produção, distribuição e os municípios onde a vacina está sendo comercializada	MAPA	INSTRUÇÃO NORMATIVA INTERMINISTERIAL MAPA/MS Nº 31, DE 9 DE JULHO DE 2007, ANEXO art. 6º, § 6º
ESTABELECIMENTOS		
Ações	Atores	Norma legal
Registrar no MAPA os estabelecimentos de fabricação, comércio e importação de produtos veterinários de natureza biológica ou que necessitem de cuidados especiais (vacinas e leishmanicidas) no MAPA	Responsáveis legais	DECRETO-LEI Nº 467, DE 13 DE FEVEREIRO DE 1969, art. 3º DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 4º DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 64 DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 88, II

Registrar no MAPA os produtos de uso veterinário nacionais ou importados (vacinas e leishmanicidas)	Responsáveis legais	<p>DECRETO-LEI Nº 467, DE 13 DE FEVEREIRO DE 1969, art. 3º</p> <p>DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 24 e art.26</p> <p>INSTRUÇÃO NORMATIVA INTERMINISTERIAL MAPA/MS Nº 31, DE 9 DE JULHO DE 2007, ANEXO art. 4º</p> <p>PORTARIA INTERMINISTERIAL Nº 1.426, DE 11 DE JULHO DE 2008, art 3º</p>
Manter responsável técnico nos estabelecimentos que realizam a industrialização, importação, manipulação, acondicionamento, armazenamento, comércio e uso dos produtos veterinários (vacina e leishmanicida)	Responsáveis legais	<p>DECRETO-LEI Nº 467, DE 13 DE FEVEREIRO DE 1969, art. 8º</p> <p>DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 18</p> <p>DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 88, VII</p>
Permitir o acesso aos locais de fabricação, manipulação, fracionamento, envase, rotulagem, controle de qualidade, importação, distribuição, armazenagem, comercialização e transporte dos produtos veterinários (vacina e leishmanicida)	Responsáveis legais e responsáveis técnicos	<p>DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 81</p> <p>DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 88, X e XII</p> <p>RESOLUÇÃO CFMV Nº 1.138, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2016, anexo único, art. 8º, V</p>
Encaminhar para o MAPA relatórios trimestrais de produção, distribuição e os municípios onde a vacina está sendo comercializada	Fabricante	<p>INSTRUÇÃO NORMATIVA INTERMINISTERIAL MAPA/MS Nº 31, DE 9 DE JULHO DE 2007, ANEXO art. 6º, § 6º</p>
Encaminhar relatórios semestrais de movimentação de estoque da Miltefosina ao setor responsável pela fiscalização de produtos veterinários	Fabricante	<p>INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35, DE 11 DE SETEMBRO DE 2017, art. 15</p>

Assegurar que os produtos estejam registrados no MAPA; dentro do prazo de validade; armazenados nas condições de segurança, luz, temperatura e umidade recomendadas pelo fabricante; sem sinais de adulteração; tenham sido adquiridos em estabelecimentos licenciados e na embalagem original; que os produtos sujeitos a controle especial sejam vendidos somente mediante a retenção da receita veterinária, e; assegurar a notificação das receitas veterinárias e das aquisições por médico-veterinário junto ao sistema SIPEAGRO	Responsável técnico	<p>DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 20 e incisos</p> <p>DECRETO FEDERAL Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004, ANEXO DO DECRETO art. 88, III</p> <p>PORTARIA INTERMINISTERIAL Nº 1.426, DE 11 DE JULHO DE 2008, art 1º</p> <p>RESOLUÇÃO CFMV Nº 1.138, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2016, anexo único, art. 8º, I</p> <p>RESOLUÇÃO CFMV Nº 1.138, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2016, anexo único, art. 8º, V</p> <p>INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35, DE 11 DE SETEMBRO DE 2017, art. 3º, 4º, 19, 22 e 33</p>
Manter controle de estoque da Miltefosina e livro de registro específico.	Estabelecimentos veterinários e médicos veterinários	INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35, DE 11 DE SETEMBRO DE 2017 , art. 1º, parágrafo único; art. 11, § 1º, VI, e art. 13 a 14
Disponer de Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS)	Estabelecimentos veterinários	RESOLUÇÃO - RDC Nº 222, DE 28 DE MARÇO DE 2018 , art. 5º
PROFISSIONAIS / CLENTES		
Ações	Atores	Norma legal
Permitir a realização das provas imunológicas pela autoridade sanitária	Médicos veterinários e proprietários	<p>LEI FEDERAL Nº 6.437 DE 20 DE AGOSTO DE 1977, art. 10, IX</p> <p>DECRETO-LEI Nº 2.848, DE 7 DE DEZEMBRO DE 1940, cap. III, art. 268</p> <p>RESOLUÇÃO CFMV Nº 1.138, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2016, anexo único, art. 8º, V</p>

Capítulo III

Cenário Epidemiológico

Autores:

Ana Nilce S Maia-Elkhoury¹

Samantha Y. O. B. Valadas¹

Lia Puppim Buzanovsky²

Manuel J. Sanchez-Vazquez²

Instituições: 1- Doenças Transmissíveis e Determinantes Ambientais da Saúde (CDE), Doenças Negligenciadas, Tropicais e Transmitidas por Vetores (VT), Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil

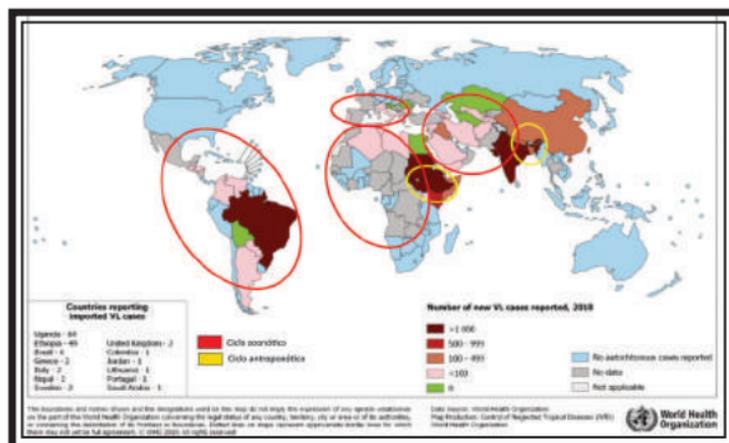
2- Centro Pan-Americano de Febre Aftosa - PANAFTOSA/OPAS, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil

As leishmanioses são um grupo de doenças que causam distintas formas clínicas: leishmaniose Visceral (LV), leishmaniose visceral dérmica pós Kala-zar (PKDL) leishmaniose visceral cutânea (LC) e leishmaniose visceral mucosa (LM). São classificadas em antroponótica e zoonótica a depender se o reservatório natural do parasito é o ser humano ou animal, respectivamente¹, Figura 1.

A LV é a forma mais grave das leishmanioses e se não tratada, cerca de 90% dos casos podem evoluir para a morte³.

Tem ampla distribuição mundial sendo endêmica em 75 países, no entanto, 90% dos casos são reportados em sete países: Brasil, Índia, Sudão do Sul, Sudão, Etiópia, Quênia e Somália^{1,2}.

Figura 1 - Leishmaniose Visceral no Mundo, 2018.



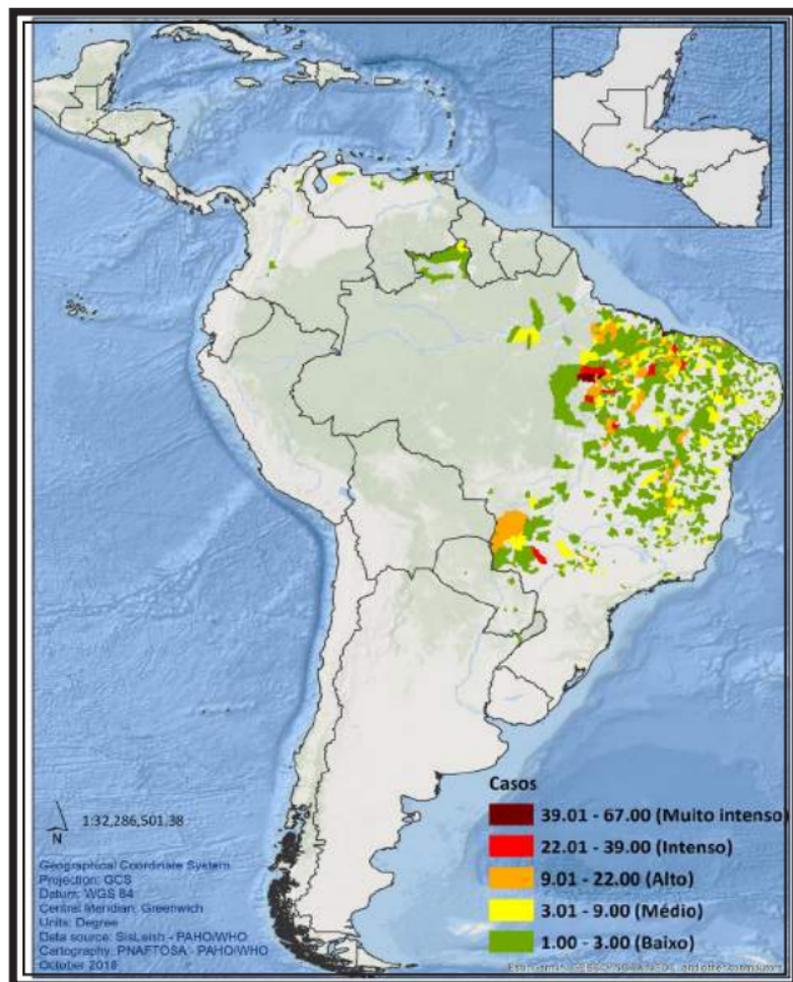
Fonte: OMS

Nas Américas, a LV é uma zoonose de ampla distribuição, endêmica em 12 países e anualmente são reportados a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS/OMS) cerca de 3.500 casos³. No período de 2014 a 2018 foram registrados 18.085 casos na Argentina, Brasil, Colômbia, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Paraguai, Uruguai e Venezuela, no entanto, o Brasil é responsável por 96% (17.372) dos casos, seguidos por Paraguai (327), Venezuela (162) e Colômbia (134) (SisLeish-OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países endêmicos).

Em 2018 foram reportados um total de 3.562 casos de LV em nove países da região, estando distribuídos em 48 estados e 974 municípios. Os países com maior incidência da doença segundo a população das áreas de transmissão são: Honduras (8,35 casos/100.000 hab.), Brasil (5,05 casos/100.000 hab.), Colômbia (2,65 casos/100.000 hab.), Guatemala (2,64 casos/100.000 hab.) e Venezuela (1,64 casos/100.000 hab.) (SisLeish-OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países endêmicos). As Figuras 2 a 4 mostram a distribuição de casos, incidência e o kernel de densidade de casos, onde se destaca na América Central as áreas de fronteiras de Honduras – El Salvador – Nicarágua, onde há ocorrência de LV e leishmaniose visceral cutânea atípica em um mesmo ciclo de transmissão de LV. Na América do Sul o destaque está para as fronteiras do Bra-

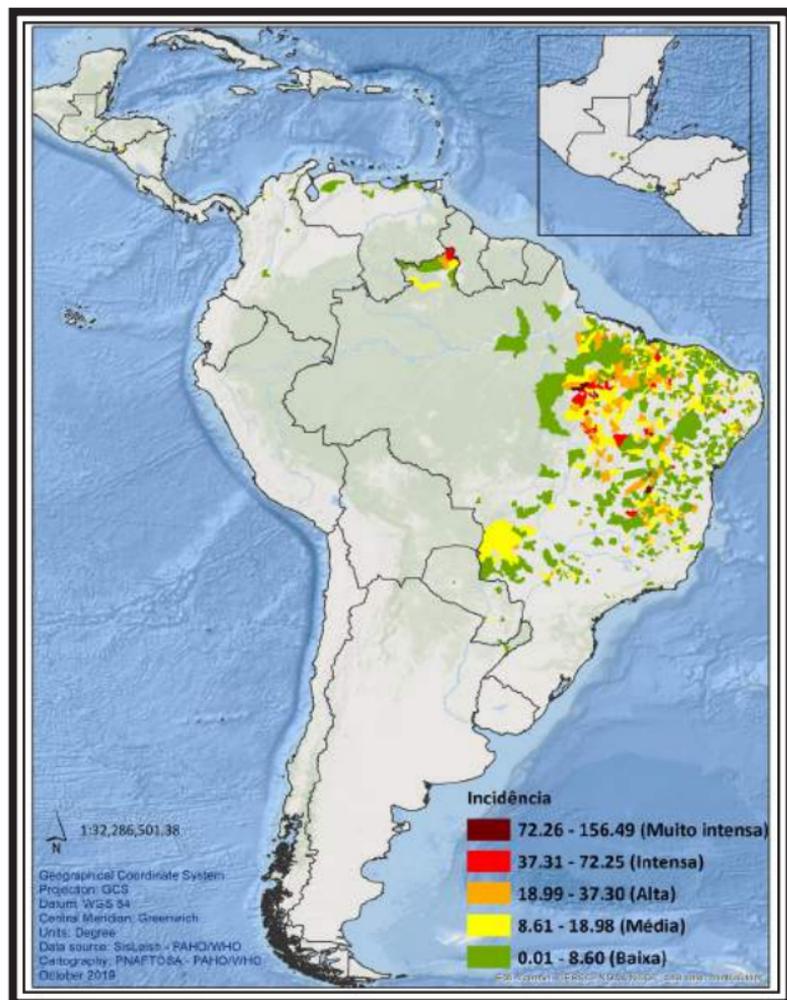
sil – Argentina – Paraguai; Brasil – Paraguai; Brasil – Venezuela e Brasil – Guiana⁴.

Figura 2 - Casos de leishmaniose visceral por municípios, Américas, 2018.



Fonte: SisLeish – OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países – Data 04 de novembro de 2019.

Figura 3 - Incidência de leishmaniose visceral por municípios, Américas, 2018.



Fonte: SisLeish – OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países – Data 04 de novembro de 2019.

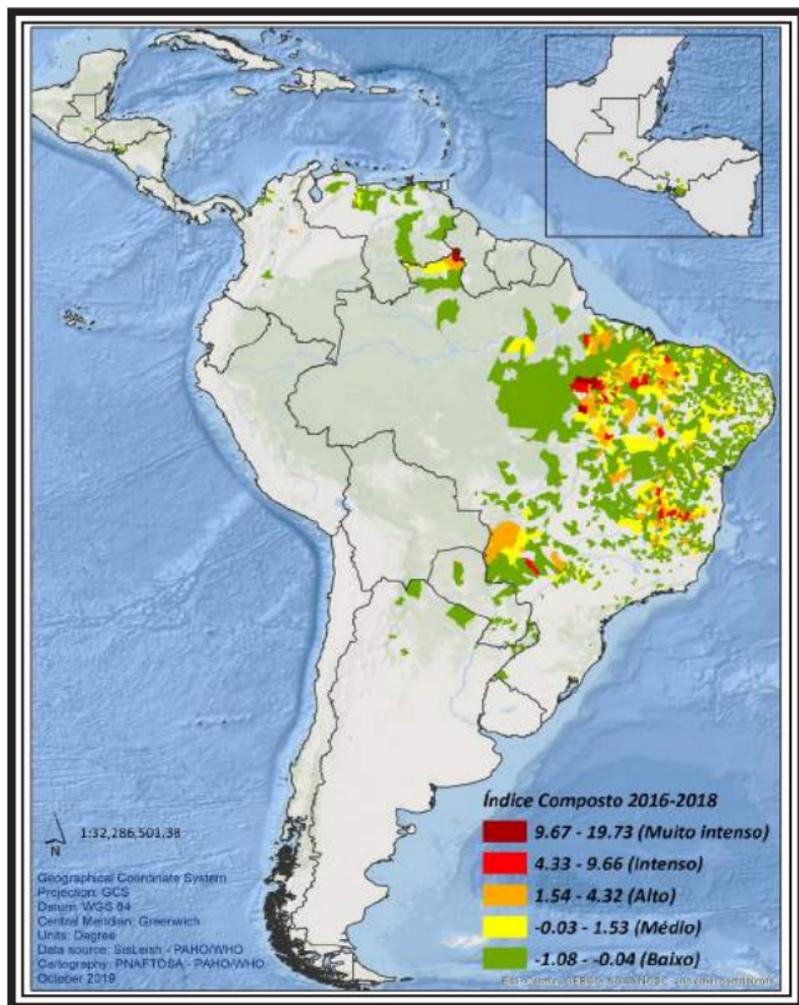
Figura 4 - Kernel da densidade de casos de leishmaniose visceral por municípios, Américas, 2018.



Fonte: SisLeish – OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países – Data 04 de novembro de 2019

A Figura 5 mostra a estratificação de risco de LV nas Américas por municípios de infecção, tendo como base o indicador composto de LV (ICTLv), calculado a partir da média de casos e incidência dos últimos três anos para a região. Para cada indicador é calculada a média e desvio padrão, realizada a normalização e soma dos resultados dos dois indicadores resultando no ICTLv. Posteriormente categoriza-se o ICTLv calculando os pontos de cortes naturais (*natural break points*) o que gera cinco estratos de risco: baixa, média, alta, intensa e muita intensa transmissão³. Os municípios de maior risco estão localizados na Colômbia e Brasil, com destaque para os estados de Roraima, Pará, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Bahia, Minas Gerais, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul.

Figura 5 - Estratificação de risco de leishmaniose visceral por municípios, Américas, 2018.



Fonte: SisLeish – OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países – Data 04 de novembro de 2019.

Do total de casos, 66,7% (2.376) são do sexo masculino e os grupos de idade mais acometidos foram os < de 5 anos com 31,5%, $\geq 20 < 50$ com 31,4% e os ≥ 50 anos com 16,7% dos casos. Os coinfectados LV-HIV representam 7% dos casos na região, no entanto no Paraguai o percentual em 2018 foi de 21,05%.

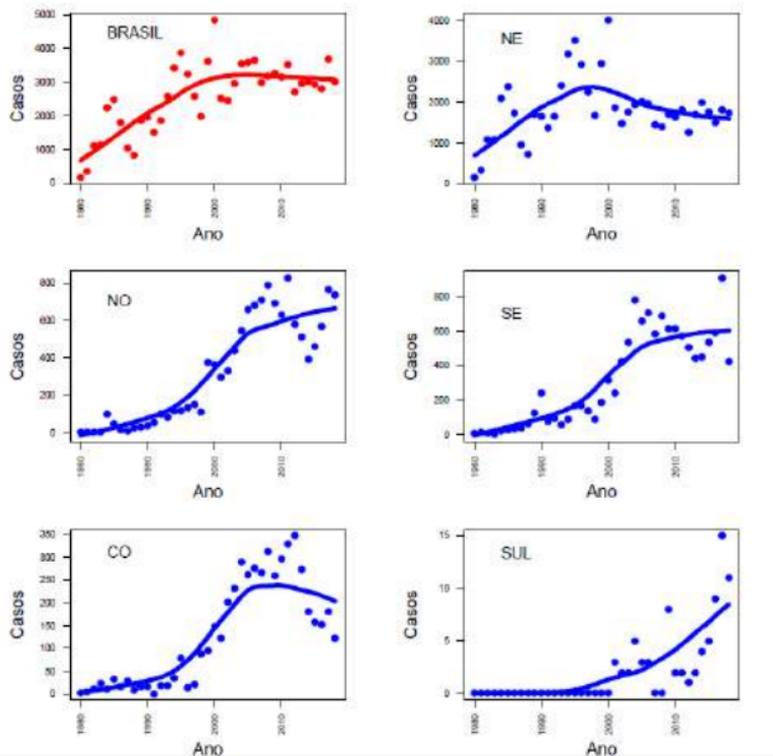
Nas Américas, um total de 285 mortes por LV foi registrado e a taxa de letalidade foi de 8%. Os países que apresentaram as maiores taxas foram Venezuela (13,95%), Paraguai (10,52%) e Brasil (7,96%). Dentre os grupos de idade, a maior letalidade ocorreu nos ≥ 50 anos (19,93%) seguidos de $\geq 20 < 50$ (7,5%) e < 5 anos (6,5%)⁴.

Brasil é um dos quatro países com o maior número de casos de LV, representando 14% dos casos globais e 97% das Américas^{2,3}. No período de 1980 a 2018, foram notificados ao Ministério da Saúde um total de 104.079 casos autóctones de LV atualmente distribuídos em 24 Unidades Federadas (UFs)⁵. Em 1980 a LV ocorria em 11 UFs e menos de 200 casos foram reportados ao nível nacional. A partir de 1983, com a melhoria do sistema de vigilância, passam a ser notificados mais de 1.000 casos novos ao ano, sendo 98% concentrados na região Nordeste do País. A LV até então considerada uma doença eminentemente rural atinge municípios de médio e grande porte, incluindo várias capitais, intensificando o

processo de urbanização da doença no Brasil⁶. Em 2000 é registrado o maior número de casos de LV (4.858), ano em que estava presente em 17 UFs e 83% dos casos concentrados na região Nordeste. A partir de 2001 ocorre uma redução de casos de LV no Brasil mantendo-se estável com registro médio de 3.252 casos ao ano, no entanto, neste período a expansão geográfica e a urbanização da doença é crescente para as demais regiões e municípios do País⁵, Figura 6.

Pode-se observar ainda na Figura 6 que no final da década ocorreu uma redução de casos de LV na região Nordeste e uma tendência crescente da doença nas regiões Norte (NO), Sudeste (SE) e Centro-Oeste (CO), decorrente do aumento de casos nos Estados do Pará, Tocantins, Minas Gerais, São Paulo e Mato Grosso do Sul, permanecendo crescente nas regiões NO e SE e com tendência a redução no CO. Somente em 2009 são registrados os primeiros casos autóctones de LV na região Sul, iniciando pelo município de São Borja, estado do Rio Grande do Sul, fronteira com Argentina, posteriormente no Paraná, na fronteira com Paraguai e Argentina e mais recentemente em Santa Catarina.

Figura 6 - Tendência de leishmaniose visceral nas regiões e Brasil, 1980 - 2018.



Fonte: SVS/MS.

Em 2018 foram registrados no Brasil 3.466 casos distribuídos em 920 municípios de 23 UF's, com incidência de 1,66 casos/100.000 hab., segundo a população geral do País. A Tabela 1 mostra a distribuição de casos de LV por UF, Incidência segundo a população de áreas com transmissão, assim como o número de municípios com registro de casos no ano de 2018.

Tabela 1 - Casos, incidência e número de municípios com transmissão de leishmaniose visceral por Unidade Federada, Brasil, 2018.

	Número de casos	População municípios com transmissão	Incidência 100.000 hab (Pop com transmissão)	Número de municípios com transmissão
Brasil	3.466	68.687.574	5.05	920
Alagoas	95	1908998	4.98	28
Amapá	1	21206	4.72	1
Bahia	238	7819916	3.04	109
Ceara	308	7093236	4.34	96
Distrito Federal	2	2974703	0.07	1
Espírito Santo	6	322806	1.86	3
Goiás	28	1904125	1.47	21
Maranhão	653	5878471	11.11	138
Mato Grosso	14	424054	3.3	8
Mato Grosso do Sul	78	1781742	4.38	23
Minas Gerais	324	9458636	3.43	120
Para	503	5206644	9.66	62
Paraíba	38	1279517	2.97	26
Paraná	7	282047	2.48	2
Pernambuco	112	3622300	3.09	44
Piauí	179	2240741	7.99	73
Rio de Janeiro	4	7244870	0.06	4

Rio Grande do Norte	51	1864397	2.74	26
Rio Grande do Sul	4	1479101	0.27	1
Roraima	13	73201	17.76	6
São Paulo	94	3070833	3.06	39
Sergipe	61	1606157	3.8	29
Tocantins	220	1129873	19.47	60
Desconhecido	433			

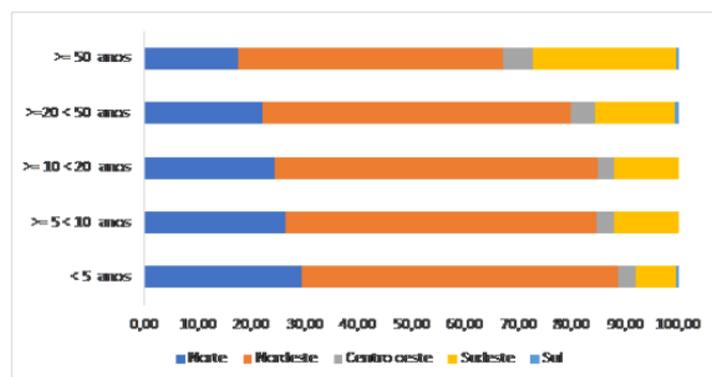
Fonte: SisLeish – OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países – Data 04 de novembro de 2019.

Do total de casos com informação disponível, 67,2% (2.330) ocorreram no sexo masculino e os grupos de idade mais acometidos no Brasil são os < 5 anos com 31% dos casos (1.071), $\geq 20 < 50$ com 32% (1.109) e ≥ 50 anos com 17% (590), não havendo diferença entre sexos nas regiões do país⁴.

Quando analisada cada região por grupos de idades os $\geq 20 < 50$ anos, são os mais acometidos, com exceção da região NO, que apresenta maior proporção de casos nos < de 5 anos (38%), seguidos do NE (33%) e CO (27%). Já a região SE registra a maior proporção de casos no grupo ≥ 50 anos (32%), seguida pelo CO (23%) e NE (14%), grupos de idade com maior risco para morte⁴.

Na Figura 7 os dados mostram a proporção de casos de LV por grupos de idade e região, destacando que, além do SE, a região CO também apresenta a maior proporção de casos no grupo > de 50 anos.

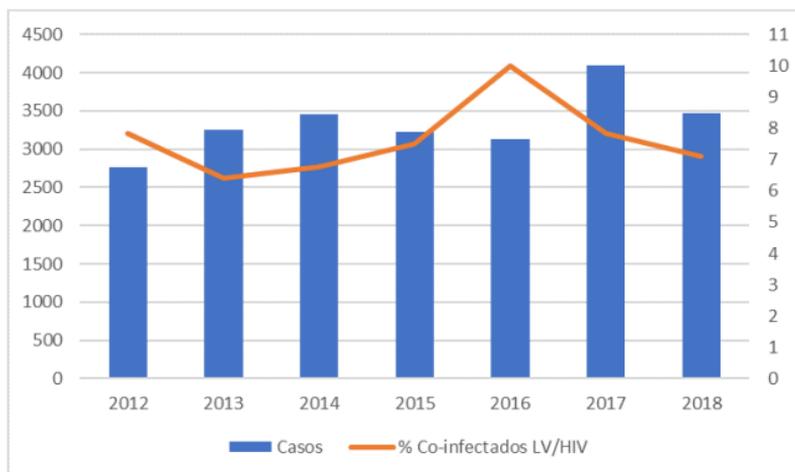
Figura 7 v- Casos de leishmaniose visceral por regiões e grupos de idade, Brasil, 2018.



Fonte: SisLeish – OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países – Data 04 de novembro de 2019.

Anualmente são registrados, cerca de 255 (7,64%) casos de coinfeção LV/HIV, com aumento na proporção de casos no período de 2013 a 2016, quando atingiu seu maior pico. Posteriormente ocorreu uma redução, sendo registrado em 2018 o total de 246 (7,10%) casos, Figura 8. Os estados com as maiores proporções de casos foram: Mato Grosso do Sul com 15,38%, Rio Grande do Norte 13,73%, Tocantins 10,45%, Minas Gerais 9,26% e Piauí 8,94%.

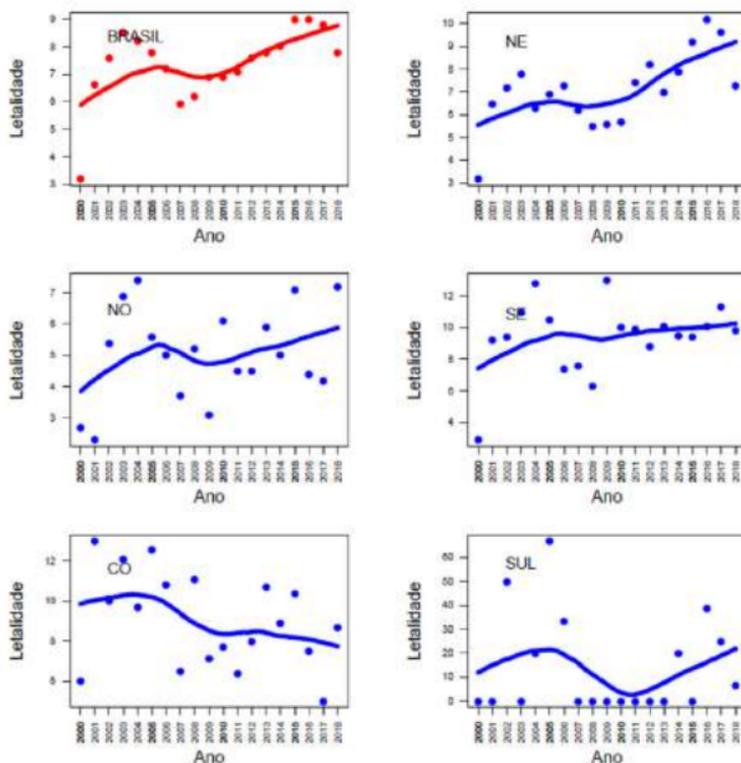
Figura 8 - Casos de leishmaniose visceral e proporção de coinfetados LV-HIV, Brasil, 2018.



Fonte: SisLeish – OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países – Data 04 de novembro de 2019.

A letalidade de LV no Brasil é crescente e considerada a maior entre os países prioritários da Organização Mundial da Saúde, representando um grande desafio para o alcance da meta nacional e regional do Plano de Ação de Leishmanioses para as Américas 2017-2022 que é reduzir em 50% a taxa de letalidade^{7,8}. A Figura 9 mostra a tendência da letalidade da LV no Brasil e regiões, destacando que, a exceção da região CO, em que a tendência é decrescente, todas as demais regiões apresentaram tendência crescente, sendo que para as regiões NE e NO a curva é mais acentuada e para SE mais discreta.

Figura 9 - Tendência da letalidade de leishmaniose visceral por regiões e Brasil, 1980- 2018.



Fonte: SVS/MS

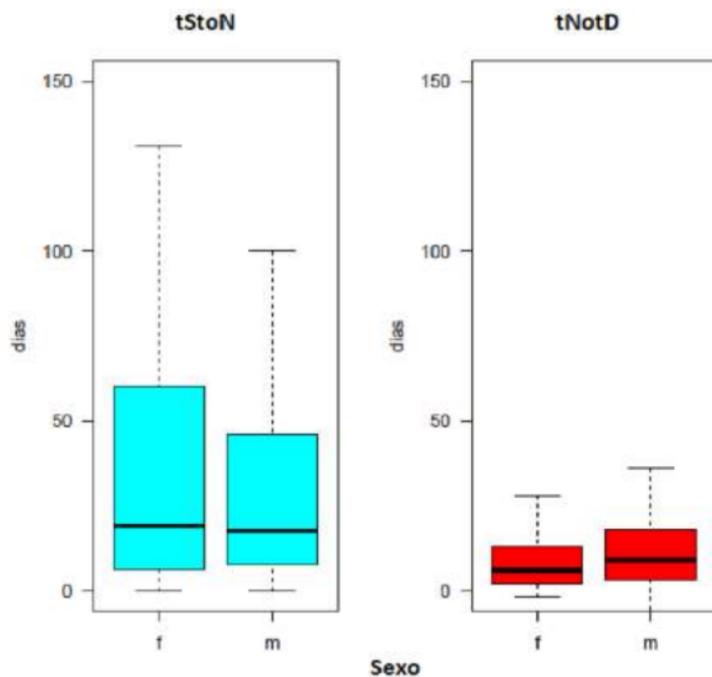
Nos últimos três anos, dentre as regiões com a tendência crescente na taxa de letalidade, destacamos os estados com as maiores e menores taxas: a) região NE: Sergipe (15,3%), Piauí (9,6%), Pernambuco (6,83%) e Alagoas (6,96%); b) região NO: Pará (5,76%), Roraima (5,36%) e Tocantins (4,50%); c) região SE: Rio de Janeiro

(15,33%); Minas Gerais (11%) e Espírito Santo (2,23%)⁷.

Em 2018 foram registradas 276 mortes por leishmaniose visceral, sendo 23,5% no grupo de idade <5 anos; 30,43% $\geq 20 < 50$ anos e 42,75% nos ≥ 50 anos. Estudos mostram que os principais fatores de risco para mortes por LV no Brasil estão associados a idade, infecções bacterianas e sangramentos⁹. É importante destacar que comorbidades que associada a LV contribui para as complicações e morte, no entanto é necessário conhecer outros possíveis fatores que podem estar contribuindo para esta letalidade uma vez que em outros continentes a maior taxa de letalidade, de LV é registrada no Sudão do Sul com 3,3%¹⁰.

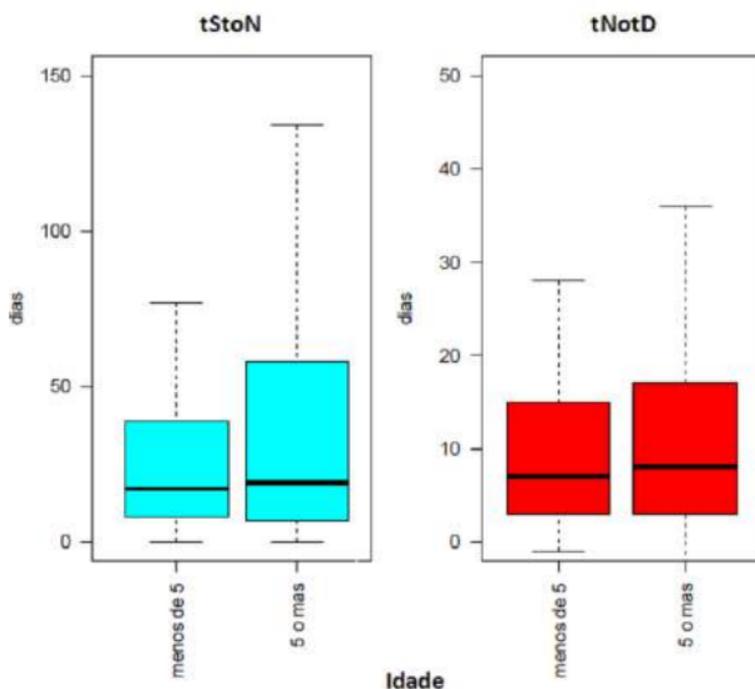
Analisando as mortes por LV no Brasil em dois períodos de tempos, verifica-se que a mediana de tempo entre Início dos sintomas e notificação do caso foi de 18,5 dias (7-79) e entre a notificação e óbito foi de 8 dias (3-16,25). Apesar da melhora do tempo entre início dos sintomas e a notificação, quando comparado a outro estudo, o tempo entre a notificação e morte reduziu¹¹. As Figura 10 e 11 apresentam os mesmos períodos analisados para as 276 mortes segundo sexo e grupos de idade.

Figura 10 - Mortes por leishmaniose visceral segundo sexo e períodos de tempos (início de sintomas e notificação e notificação e morte), Brasil, 2018.



Fonte: SVS/MS.

Figura 11 - Mortes por leishmaniose visceral segundo grupo de idades e períodos de tempos (início de sintomas e notificação e notificação e morte), Brasil, 2018.



Fonte: SVS/MS.

Desde o ano de 2004, o Ministério da Saúde adotou a estratificação de risco de LV para apoiar na definição de políticas públicas, priorizar e orientar as ações de vigilância e controle no Brasil. Inicialmente foram selecionados os municípios com transmissão e, utilizando a média de casos dos últimos cinco anos e decis, os municípios fo-

ram estratificados em: a) transmissão esporádica (Média de casos $<2,4$); b) transmissão moderada (Média de casos $\geq 2,4$ e $< 4,4$) e c) transmissão intensa (Média de casos $\geq 4,4$). A partir do uso desta estratificação pelos estados e municípios, verificou-se a necessidade de reduzir de cinco para três anos a média de casos. Nos últimos anos, esse indicador ainda mostrou limitações, e em reunião de expertos foi sugerido agregar variáveis sociais, ambientais e outros indicadores epidemiológicas, no entanto, por disponibilidade e factibilidade para o uso dos mesmos de forma desagregada, se propôs utilizar os indicadores de incidência e casos de LV para o período de 3 anos.

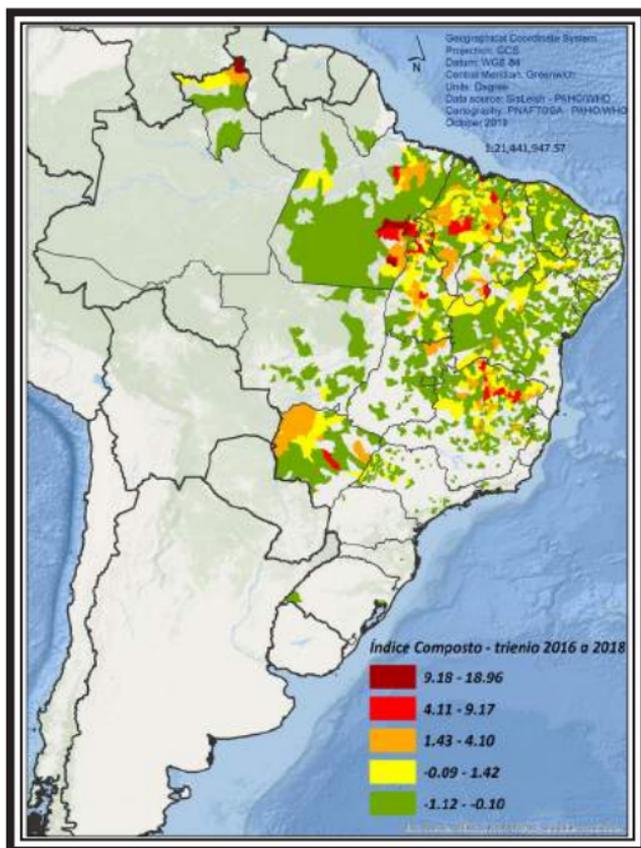
Tendo em vista que desde 2013 a Organização Pan-americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde adota o uso do indicador composto para leishmaniose visceral se propôs utilizar a mesma metodologia já descrita anteriormente para a região³ para classificar os municípios brasileiros para LV, utilizando o Indicador Composto do triênio (ICTLv) conforme descrito no quadro abaixo.

Quadro 1 – Descrição e cálculos de indicadores de leishmaniose visceral para estratificação de risco.

Indicadores	Cálculo
Casos de leishmaniose visceral	Número total de casos novos de leishmaniose visceral notificados no ano no Brasil, Estados e municípios.
Taxa de incidência de leishmaniose visceral	Número total de casos novos de leishmaniose visceral ocorridos no ano / população total de áreas de transmissão no Brasil, Estados e municípios x 100.000 habitantes.
Índice composto triênio de leishmaniose visceral (ICTLv)	<p>Uma vez calculadas as médias dos últimos 3 anos de casos e incidência de LV para o país ou estados ou municípios, para cada indicador calcula-se a média geral e desvio padrão, sendo a normalização calculada conforme descrito abaixo:</p> <p>Média casos = $(N^{\circ} \text{ de casos do ano X} + N^{\circ} \text{ de casos do ano Y} + N^{\circ} \text{ de casos do ano Z}) / 3$</p> <p>Média incidência = $(\text{Incidência do ano X} + \text{Incidência do ano Y} + \text{Incidência do ano Z}) / 3$</p> <p>Índice normalizado de casos = Média casos – média geral casos/ desvio- padrão geral de casos</p> <p>Índice normalizado de incidência = Média incidência – média geral de incidência/ desvio padrão geral incidência.</p> <p>$ICTLv = \sum \text{Índice normalizado de casos} + \text{Índice normalizado de incidência}$</p> <p>O ICTLv para cada unidade territorial analisada é categorizado pelo cálculo dos pontos de ruptura naturais, que permitem gerar cinco estratos de risco de transmissão: baixo, médio, alto, intenso e muito intenso.</p>

Na Figura 12, observa-se a estratificação de risco da LV utilizando o indicador composto, segundo os municípios de infecção, Brasil, 2016-2018.

Figura 12 - Mapa de estratificação dos municípios segundo Índice Composto do Triênio para leishmaniose visceral, Brasil, 2016-2018.



Fonte: SisLeish – OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países – Data 04 de novembro de 2019.

Para fins de classificação epidemiológica de LV é necessário considerar as seguintes definições abaixo:

Municípios Silenciosos	São aqueles em que não há conhecimento do registro de casos autóctones de LV em seres humanos ou em cães.
Vulnerabilidade	<p>Definida pela possibilidade da introdução ou circulação de fontes de infecção de <i>Leishmania infantum</i>. O município é considerado vulnerável quando cumpre pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. ser contíguo a município(s) com transmissão de LV canina e/ou humana, considerando o território nacional e os países de fronteira; ii. possuir fluxos migratórios nacional ou internacional intensos; iii. integrar o mesmo eixo rodoviário de outros municípios com transmissão canina e/ou humana.
Receptividade	Definida pela presença confirmada de <i>Lutzomyia longipalpis</i> , <i>Lutzomyia cruzi</i> ou <i>Lutzomyia migonei</i> na ausência de <i>Lutzomyia longipalpis</i> .
Municípios em investigação	Municípios com casos humanos ou caninos suspeitos aguardando a confirmação do diagnóstico para infecção de <i>Leishmania infantum</i> .
Municípios com Transmissão	São aqueles em que há registro de caso (s) autóctone (s) de LV humana.
Municípios endêmicos	São aqueles com histórico de registro de casos autóctones de LV humana.

Surto	<ul style="list-style-type: none"> • Em município silencioso: quando há o registro do primeiro caso humano ou canino. • Em município com transmissão: quando há um incremento no número de casos humanos em relação ao esperado
Municípios com transmissão canina	Onde há registro de apenas casos caninos autóctones com caracterização da <i>Leishmania infantum</i> . Estes municípios são considerados enzoóticos.

A Figura 13 apresenta a classificação epidemiológica para LV no Brasil e deve ser aplicada para categorizar os municípios.

Figura 13 - Classificação epidemiológica de leishmaniose visceral no Brasil.



Fonte: SVS/MS.

Analisando os dados de LV referente ao período de 2016 a 2018 utilizando o ICTLv, observa-se que 156 municípios estão classificados como de

alta, intensa e muita intensa transmissão, representando 51% da média de casos para o período, Figura 14.

Figura 14 - Estratificação dos municípios segundo Índice Composto do Triênio para leishmaniose visceral, Brasil, 2016-2018.



Fonte: SisLeish – OPS/OMS – Dados disponíveis pelos países – Data 04 de novembro de 2019.

As ações de vigilância e controle para leishmaniose visceral estão orientadas para cada estrato de risco e deverão ser implementadas de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, detalhadas em seus manuais e notas técnicas.

Referências

1. World Health Organization (WHO) = Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2016). Leishmaniasis in high-burden countries: an epidemiological update based on data reported in 2014. La leishmaniose dans les pays à forte charge de morbidité: mise à jour épidémiologique à partir des données notifiées en 2014. Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire. WHO = OMS. 2016; 91 (22): 287-96. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254453>

2. World Health Organization (WHO) = Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2017). Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis surveillance = Le point sur la situation mondiale de la leishmaniose, 2006-2015: un tournant dans la surveillance de la maladie. Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire. WHO = OMS. 2017; 92 (38): 557-65. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258974/WER9238-557-565.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

3. Pan American Health Organization (PAHO). Leishmaniasis. Epidemiological Report in the Americas, March 2019. PAHO/WHO. (Series Leishmaniasis Report; 7). Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/50505>

4. Maia-Elkhoury ANS, O B Valadas SY, Pupim-Buzanovsky L, Rocha F, Sanchez-Vazquez MJ. SisLeish: A multi-country standardized information system to monitor the status of Leishmaniasis in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Sep 5;11(9):e0005868

5. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2018. Outubro de 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/14/LV-Casos.pdf>

6. Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML, de Sena JM, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad. Saúde Pública*. 2008 Dec; 24(12): 2941-2947

7. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Letalidade de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2018. Outubro de 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/14/LV-Letalidade.pdf>

8. Pan American Health Organization (PAHO). Plan de Acción para fortalecer la vigilancia y con-

trol de las leishmaniasis en las Américas 2017-2022, 2017. PAHO/WHO. Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34147>

9. Belo VS, Struchiner CJ, Barbosa DS, Nascimento BW, Horta MA, da Silva ES, et al. Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Jul 24; 8(7):e2982

10. World Health Organization (WHO). Leishmaniasis country profile – 2015, South Sudan. WHO, Dec 2017. Available from: https://www.who.int/leishmaniasis/burden/South-Sudan_2015-hl.pdf?ua=1

11. Maia-Elkhoury ANS, Sierra Romero GA, O. B. Valadas SY, L. Sousa-Gomes M, Lauletta Lindoso JA, Cupolillo E, et al. (2019) Premature deaths by visceral leishmaniasis in Brazil investigated through a cohort study: A challenging opportunity? *PLoS Negl Trop Dis* 13(12): e0007841. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007841>

Capítulo IV

Leishmaniose Visceral Humana

Autores:

José Angelo Lauletta Lindoso

Instituição: Instituto de Infectologia Emílio Ribas-SES-SP

Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias-FMUSP

Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso

Instituição: Instituto de Infectologia Emílio Ribas-SES-SP

Centro de Vigilância Epidemiológica Alexandre Vranjac-SES-SP

Introdução

A leishmaniose visceral humana (LVH) é causada por protozoários do gênero *Leishmania* e dependendo da resposta do hospedeiro pode se manifestar de diferentes formas clínicas, variando desde a forma assintomática até a forma clássica, que é caracterizada principalmente por febre e hepatoesplenomegalia. O diagnóstico confirmatório é feito pela detecção de anticorpos ou do parasito em espécimes clínicos e o tratamento se baseia no uso de medicamentos injetáveis. O controle da doença se baseia: no controle vetorial, controle de reservatórios e diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos.

Manifestações Clínicas

O período de incubação é variado, sendo em média de 2 a 3 meses, entretanto já se descreve período de incubação mais curto, com cerca de 15 dias e mais longos com cerca de 6 meses^{1,2,3}. Em pacientes vivendo com HIV-Aids, as manifestações clínicas podem ocorrer anos depois da infecção, em decorrência da imunossupressão⁴. A forma clássica se caracteriza por uma síndrome hepatoesplênica febril, caracterizada febre intermitente, associada ao aumento de baço e fígado^{1,2}. Entretanto, outras formas clínicas são encontradas em áreas de transmissão autóctone intensa.

A forma assintomática se caracteriza por ausência de sintomas e sinais clínicos e detecção de anticorpos ou reação positiva de hipersensibilidade tardia positiva ao antígeno de *Leishmania*². Esta forma clínica só é encontrada em estudos de inquéritos populacionais. Outra forma encontrada é a oligossintomática, caracterizada pela presença de alguns sinais e sintomas, sendo principalmente diarreia, febre e hepatomegalia ou esplenomegalia de pequena monta^{1,2}.

Durante o curso da doença plenamente manifesta, alterações laboratoriais podem estar presentes, destacando-se a pancitopenia, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia^{1,3}.

Formas clínicas outras caracterizadas por manifestações cutâneas associadas ou posterior à manifestação sistêmica são encontradas. Na Índia, Etiópia e Sudão é descrita a *leishmaniose dérmica pós-calazar* (PKDL, em inglês *post-kalazar dermal leishmaniasis*) caracterizada por lesões cutâneas papulares e nodulares que aparecem após o tratamento de LVH causada por *Leishmania* (L.) *donovani*. Também se descreve *leishmaniose dérmica para-calazar* e PKDL-like, causada por *Leishmania* (L.) *infantum*, na América Latina^{2,5}

A LVH apresenta letalidade elevada se não tratada, no entanto, mesmo em pacientes tratados a letalidade varia de 5 a 12%, dependendo da região geográfica e de fatores associados¹. Fatores

relacionados ao homem são descritos como preditores de desfecho desfavorável ou morte por LVH, destacando-se: idade menor < 5 anos e > de 50 anos, febre prolongada (> 60 dias), presença de infecção bacteriana associada, coinfeção com HIV e outros estados de imunossupressão (transplantados, uso de drogas imunossupressoras), sangramento⁶.

Definição de Casos

1. Caso humano suspeito: Indivíduo de qualquer idade procedente de área de transmissão, que apresenta uma das seguintes manifestações: 1) febre persistente por 7 dias sem outro diagnóstico clínico evidente; 2) febre de qualquer duração associada à esplenomegalia; 3) febre de qualquer duração associada à hepatomegalia¹.

2. Caso humano confirmado. Pode ser definido por critério clínico laboratorial ou clínico epidemiológico.

a) Critério clínico laboratorial: Indivíduo com manifestação clínica de LVH que apresente: teste imunocromatográfico (teste rápido) reagente ou reação de imunofluorescência maior ou igual 1:80 ou teste parasitológico positivo (pesquisa direta ou cultura)¹.

b) Critério clínico epidemiológico: Indivíduo clinicamente suspeito, residente ou procedente de área com transmissão de LV, sem confirmação

laboratorial, mas com resposta favorável ao tratamento específico¹.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da LVH é feito principalmente com doenças que acometem órgãos ricos em células do sistema fagocítico mononuclear, tais como: doenças linfoproliferativas (leucoses), esquistossomose hepatoesplênica associada à enterobacteriose septicêmica prolongada, doença de Chagas aguda, doenças de depósito².

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da LVH baseia-se no encontro de anticorpos anti-*Leishmania* por métodos sorológicos ou detecção do parasito por pesquisa direta, reação em cadeia da polimerase ou cultura. Porém alguns exames laboratoriais inespecíficos podem nortear o diagnóstico da LVH.

Exames inespecíficos

Durante o curso da doença plenamente manifesta ocorre comprometimento de medula óssea e dessa forma encontramos repercussão no hemograma, podendo haver pancitopenia ou somente duas séries acometidas (ex: leucopenia e anemia). Devido à ativação policlonal, observa-se

também aumento de gamaglobulinas e diminuição de albumina. Dependendo da extensão do dano da LVH observa-se elevação das enzimas hepáticas e da função renal¹.

Exames Específicos

Os exames para diagnóstico específico de LVH devem ser solicitados quando há manifestação clínica sugestiva de LVH (febre e esplenomegalia associada ou não a hepatomegalia).

Sorologia

Diferentes métodos são usados para detecção de anticorpo anti-*Leishmania*, porém na prática clínica usa-se a imunofluorescência indireta e imunocromatografia^{1,2,3}.

Imunocromatografia

É de mais fácil execução, definido com *point off care*, isto quer dizer que pode ser aplicado diretamente no local de avaliação do paciente. Também conhecido, como teste rápido para *leishmaniose*, esta metodologia utiliza uma proteína recombinante (rK39), com especificidade de 98% e sensibilidade de 94 a 96%. Entretanto em pacientes vivendo com HIV-Aids a sensibilidade é mais inferior (cerca de 60%).

O resultado é considerado positivo quando aparecem as duas bandas (controle e teste) na fita. Em decorrência de sua elevada especificidade e sensibilidade, o resultado positivo é confirmatório de LVH, porém um resultado negativo não descarta por completo o diagnóstico^{1,2,3,7}.

Imunofluorescência

Esta técnica utiliza parasitos íntegros em lâmina específica, que são incubados com soro de pacientes e realizada leitura em microscópio de fluorescência. Apresenta sensibilidade elevada e especificidade variável, pois pode haver reação cruzada principalmente com doença de Chagas. A reação é considerada positiva quando for maior ou igual 1:80^{1,2}.

Pesquisa de Amastigotas

A partir de esfregaço, principalmente, de aspirado de medula óssea detecta-se formas amastigotas. A sensibilidade deste método é cerca de 85% e é examinador dependente^{1,2}.

Cultura

Amostras provenientes de aspirado de medula óssea são colocadas em meio de cultura específico, sendo o mais usado o BAB (Blood Ágar

Base). As culturas são mantidas em estufa a 26°C e alíquotas são observadas semanalmente até 28 dias. O resultado é positivo quando se detecta formas promastigotas na alíquota examinada a fresco^{1,2}.

Reação em Cadeia da Polimerase

Nesta metodologia pode se detectar DNA de *Leishmania* em diferentes espécimes clínicas, com sensibilidade variável de 94 a 100%, entretanto a metodologia é usada *in house*, sem que haja uma validação do exame para uso na prática clínica. Está disponível para uso, principalmente, em centros de pesquisa^{1,2}.

Tratamento

No Brasil, atualmente, o tratamento da LVH se baseia no uso de dois medicamentos: antimonialto de N-metil glucamina (Glucantime) anfotericina B lipossomal (Ambisome)^{1,2}.

Antimoniato de N-metil Glucamina

O seu mecanismo de ação não é totalmente esclarecido, porém parece agir sobre formas amastigotas inibindo a atividade glicolítica e via oxidativa de ácidos graxos. A dose indicada é de 20 mg/kg/dia por 28 dias, por via endovenosa ou intramuscular. O efeito adverso mais temido é a

toxicidade cardíaca, podendo levar a arritmias, porém os efeitos adversos mais comuns são mialgia e artralgia. Pode haver ainda elevação de transaminases séricas e de amilase. Antimonial é indicado principalmente em crianças acima de 1 ano de idade e adultos até 50 anos de idade. Não deve ser usado em pacientes com cardiopatia, imunossuprimidos (HIV-Aids, transplantados), gestantes e pacientes renais crônicos^{1,2,3,4}.

Anfotericina B Lipossomal

Age no ergosterol da membrana do parasito inibindo o seu desenvolvimento. A dose preconizada é de 20 a 21 mg/kg de dose total na população geral, porém em pacientes com imunossupressão essa dose pode ser maior, até 40 mg/kg de dose total. É o medicamento de escolha para tratamento de gestante, transplantados, maiores de 50 anos de idade, menores de 1 ano de idade e imunossuprimidos. O principal efeito adverso é a toxicidade renal, porém dor lombar é uma queixa frequente e pode haver elevação da temperatura durante a infusão^{1,2,3}.

Inespecífico

Em decorrência de manifestações de gravidade da LVH, tal como anemia intensa, plaquetopenia com sangramento, infecção bacteriana associada, deve-se fazer tratamento coadjuvante nessas

situações, com indicação de transfusão sanguínea de hemácias ou plaquetas e uso de antibioticoterapia¹.

Crítérios de Cura

Baseiam-se iminentemente na avaliação clínica. Após o término do tratamento, observa-se diminuição da febre e redução do volume do baço e fígado e melhora do estado geral. Após 6 meses, deve- haver desaparecimento dos sintomas e considera-se curado. Se houver reaparecimento dos sintomas em até 12 meses após o término do tratamento considera-se recidiva^{1,2}.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [citado 2017 Out 18]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf
2. Lindoso JAL e Goto H. Leishmaniose visceral. In: Lopes AC organizator. Tratado de clínica médica. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2016.
3. van Griensven J, Diro E. Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33(1):79-99.
4. Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury AN, Romero GA, et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 18;8(9):e3136.
5. Lindoso JAL, Moreira CHV, Celeste BJ, Oyafuso LKM, Folegatti PM, Zijlstra EE. Para-kala-azar dermal leishmaniasis in a patient in Brazil: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018; 51(1):105-107.

6. Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS, Simões TC, Nascimento BW, da Silva ES et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in the americas: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 25;7(4):e2182.

7. Sanchez MCA, Celeste BJ, Lindoso JAL, Fujimori M, de Almeida RP, Fortaleza CMCB, Druzian AF, Lemos APF, de Melo VCA, Miranda Paniago AM, Queiroz IT, Goto H. Performance of rK39-based immunochromatographic rapid diagnostic test for serodiagnosis of visceral leishmaniasis using whole blood, serum and oral fluid. *PLoS One*. 2020; 2;15(4):e0230610.

Capítulo V

Estratégias de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral

Autora:

Maria Helena Franco de Moraes

Instituição: Diretoria de Zoonoses da SMSA/PBH

Diretoria de Vigilância Epidemiológica da SMSA/PM - Contagem/MG

A vigilância em saúde busca identificar os fatores associados ao adoecimento e a exposição dos suscetíveis a estes fatores¹. A vigilância da leishmaniose visceral (LV), no contexto da saúde única, é um desafio que objetiva reduzir os níveis de transmissão do agente, a ocorrência de casos e letalidade humana da doença e os níveis de infecção animal. Envolve o controle do vetor, manejo dos cães, dos casos humanos e do ambiente que pode favorecer a transmissão, devido às condições favoráveis ao vetor.

O Ministério da Saúde (MS) propõe estratificação epidemiológica dos municípios conforme o risco e a intensidade de ocorrência de casos da doença humana, com ações de vigilância e controle definidas para as diferentes classificações encontradas. Detalhamento das definições e critérios utilizados para classificação dos municípios encontra-se no manual de vigilância e controle das leishmanioses da OPAS².

Vigilância e Controle de Casos Humanos

Objetivo e Importância

Objetiva reduzir a morbimortalidade de casos humanos, por meio da suspeição, diagnóstico e tratamento oportuno, considerando que a LV humana (LVH) apresenta letalidade próxima a 90%, quando não tratada³. Salienta-se ainda a

importância da doença em crianças, faixa etária de maior incidência, assim como idosos e pessoas com comorbidades e/ou imunossuprimidas devido à maior gravidade e letalidade observadas nestes casos⁴.

A vigilância epidemiológica de casos de LVH ocorre, na maioria vezes, de forma passiva, a partir do atendimento de casos suspeitos por demanda espontânea. Em áreas endêmicas a suspeita de LV deve estar entre os diagnósticos possíveis, uma vez que os sinais e sintomas são comuns aos de outras doenças. Em áreas não endêmicas não deve ser uma hipótese esquecida ou ignorada, sob risco de agravamento ou óbito por diagnóstico tardio.

Como a maioria dos indivíduos infectados são assintomáticos e não necessitam de tratamento, para eles é contraindicada a realização de sorologia.

Notificação de Casos Humanos

A LVH é uma doença de notificação compulsória, portanto todo caso suspeito deve ser notificado pelo profissional de saúde que o atendeu. É realizada ao serviço público de saúde de referência do território onde ocorre a suspeita, por meio da Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral do Sinan (Anexo 1). O serviço procederá à inves-

tigação do caso para realização das medidas cabíveis. A liberação de medicamentos específicos, pelo SUS, está vinculada à notificação do caso, fundamental para a vigilância epidemiológica da doença e implantação de medidas de controle. Além dos profissionais de saúde a notificação de caso suspeito de LVH pode ser realizada por qualquer cidadão, ao serviço público de saúde.

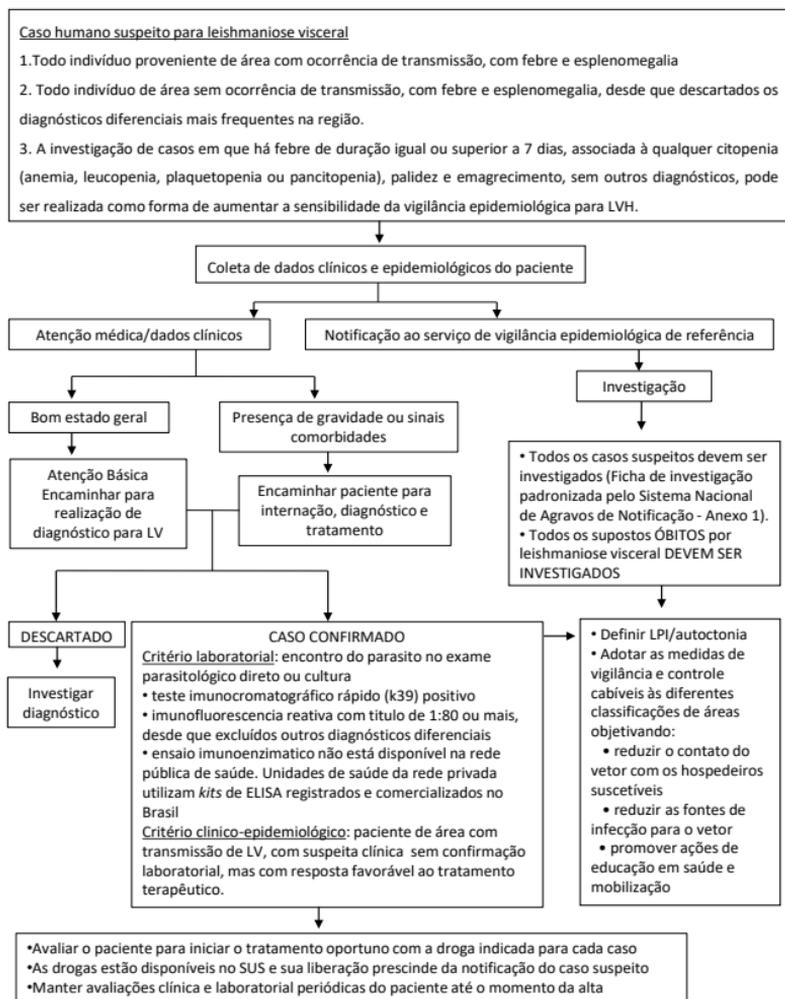
O médico veterinário deve conhecer os principais sinais e sintomas da doença humana (febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia, anemia, dentre outros)³ e orientar a procura por assistência médica, sempre que assim couber.

Segundo o Guia de Vigilância à Saúde³, caso suspeito de LVH é todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, ou todo indivíduo de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartados os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.

São considerados confirmados como LVH, por critério laboratorial, casos clinicamente suspeitos que preencham no mínimo um dos seguintes critérios: encontro do parasito no exame parasitológico direto ou cultura; teste imunocromatográfico rápido (k39) positivo; imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos diferenciais. Casos com re-

sultado de teste rápido negativo, com sintomatologia compatível, merecem recorrer a outras técnicas laboratoriais antes do descarte desta hipótese diagnóstica⁴. Paciente de área com transmissão de LV, com suspeita clínica, sem confirmação laboratorial e resposta favorável ao tratamento terapêutico são confirmados por critério clínico-epidemiológico³.

Tanto o diagnóstico quanto o tratamento são ofertados de forma gratuita à população no Sistema Único de Saúde (SUS). Em áreas endêmicas, é essencial que os profissionais da área da saúde estejam cientes da condição epidemiológica da doença e bem capacitados para suspeitar dos casos, para diagnóstico e tratamento oportunos, principais medidas de controle em humanos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de Vigilância de casos humanos de LV

Vigilância e Controle de Reservatórios

Objetivo e Importância:

O cão é o principal reservatório urbano do parasito⁴. Apresenta elevado parasitismo cutâneo⁶ e pode ser fonte de infecção para os flebotomíneos e, conseqüentemente, para os seres humanos⁴ e outros animais que vivem ao seu redor, sendo que um cão infectado pode ocasionar a infecção de até mais seis animais⁷.

A infecção canina e os casos de leishmaniose visceral canina (LVC) são indicadores sensíveis de presença/transmissão do parasito⁶. O monitoramento destes indicadores é primordial para a vigilância da doença e avaliação das medidas de controle⁸, e são ações alinhadas à ótica da saúde única⁹.

As ações de vigilância do reservatório canino incluem o alerta aos serviços de saúde pública locais, à categoria médica veterinária e à população, quanto ao risco de transmissão e às medidas de prevenção e controle da LVC na área em questão⁶. Neste contexto, é fundamental que os médicos-veterinários clínicos, como profissionais de saúde, estejam alertas para a suspeição da doença e infecção em cães, com vistas à notificação, orientação quanto à sua prevenção e seu controle^{9,10}.

Considerando a complexa cadeia de transmissão da leishmaniose visceral, a presença de cães positivos requer um olhar criterioso quanto ao ambiente e às condições em que são mantidos os animais. É importante orientar quanto à limpeza dos locais com relação à presença de matéria orgânica: recolher sistematicamente folhas, fezes, restos de comida e dar o destino adequado; reduzir a umidade e ampliar a insolação de áreas com vegetação, além de manter a vegetação rasteira⁶. Outros animais como aves, roedores também são fonte de alimentação para o vetor. Se é imprescindível sua permanência na área onde são mantidos os cães, deve-se telar galinheiros ou gaiolas com malha de tela fina e realizar controle sistemático de roedores sinantrópicos. Além disso, deve-se redobrar a atenção quanto à convivência de cães soropositivos com crianças, idosos e pessoas com imunossupressão. Estas características individuais podem representar maior risco de adoecimento e qualquer indício de sinais e sintomas da doença deve ser imediatamente avaliado, informando a existência do cão soropositivo.

A LVC é doença prevista como de notificação animal, na relação de doenças de notificação compulsória da OIE (**ver Capítulo II “Legislação no Brasil”**), mas, na prática, o fluxo de notificação animal não está estabelecido. O conhecimento da enzootia canina ocorre geralmente, no âmbito

da saúde pública, devido às ações de controle. É recomendável que os médicos-veterinários, em qualquer que seja sua área de atuação, em especial nas clínicas e nos laboratórios, comuniquem a ocorrência dos casos suspeitos ou confirmados à autoridade sanitária local, principalmente em áreas livres ou silenciosas para a doença.

Casos Suspeitos e Confirmados de LVC e Cão Infectado

Para fins de saúde pública, no âmbito dos órgãos oficiais de saúde, considera-se caso suspeito de LVC todo cão proveniente de área endêmica ou onde esteja ocorrendo surto, com manifestações clínicas compatíveis com a LVC, como febre irregular, apatia, emagrecimento, descamação furfurácea e úlceras na pele, em geral no focinho, orelhas e extremidades, conjuntivite, parestesia do trem posterior, fezes sanguinolentas e crescimento exagerado das unhas³.

No âmbito dos programas de saúde pública, casos de LVC podem ser confirmados por critério laboratorial para cães com manifestações clínicas compatíveis e que apresentem teste sorológico reagente ou exame parasitológico positivo. Cães provenientes de áreas endêmicas ou onde estejam ocorrendo surto e que apresentem quadro clínico compatível de LVC, sem a confirmação do diagnóstico laboratorial podem ser confirmados

por critério clínico-epidemiológico³.

Todo cão assintomático com sorologia reagente ou exame parasitológico positivo, em município com transmissão confirmada, é considerado cão infectado³. Estes animais também são fonte de infecção para os vetores, ou seja, também desempenham o papel de reservatório, apesar de não apresentarem sinais da doença¹¹. Este é um dos grandes dificultadores do controle da LV, pois as medidas de prevenção e de controle devem ser implementadas considerando estes animais, o que pode gerar questionamentos e recusas de seus tutores e da sociedade. Porém, as evidências indicam que o uso de medidas preventivas (uso de coleiras ou outra forma de repelente) no cão infectado, assim como em todos os cães de áreas endêmicas é peça chave na vigilância e controle da doença¹².

Diagnóstico e Contraprova

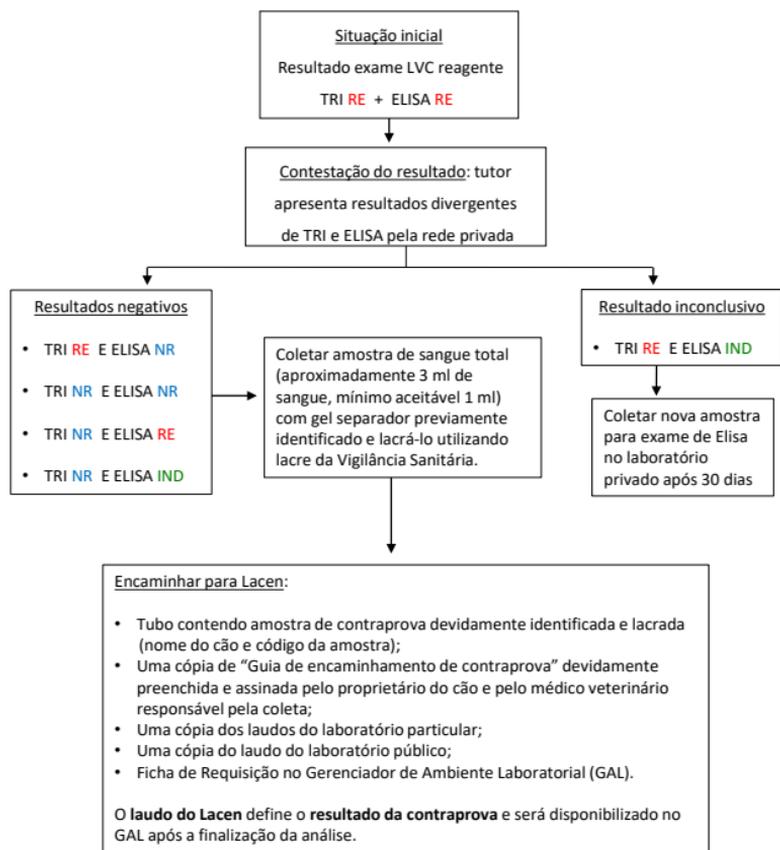
Para o diagnóstico da infecção canina, como medida de saúde pública, são utilizadas duas técnicas diagnósticas sorológicas sequenciais, o teste imunocromatográfico rápido (TR) e o Ensaio imunoenzimático (ELISA), com objetivo de melhorar a especificidade da plataforma diagnóstica e reduzir resultados falsos positivos⁶, sendo considerado um caso soropositivo o animal que apresenta resultado reagente nos dois testes sorológicos

preconizados. O TR é recomendado para a triagem de cães sorologicamente positivos e o ELISA para a confirmação dos cães sororreagentes ao teste TR. A triagem com o TR poderá ser realizada a partir de amostras de sangue total, soro ou plasma. Para exame confirmatório com ELISA, é indicada a utilização de amostra de soro sanguíneo, não sendo recomendado o uso de papel filtro. O TR poderá ser realizado em campo ou em laboratório, de preferência, pela esfera municipal, enquanto o ELISA deverá ser realizado em Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) ou em laboratórios e Unidades de Vigilância de Zoonoses (UVZ) municipais, conforme pactuação local. O tempo estimado para liberação do resultado dependerá do tempo de deslocamento da amostra até as referências, sendo a média esperada de 15 dias.

Cabe destacar que, no âmbito da área da clínica veterinária, cujo o objetivo é o diagnóstico e tratamento do animal com os produtos permitidos legalmente, o diagnóstico poderá seguir outros protocolos, conforme recomendações contidas no Capítulo VI “Leishmaniose Visceral canina: Diagnóstico, Clínica e Tratamento deste Guia.

É importante ressaltar que, em situações nas quais laudos de laboratórios públicos divergem de laudos de laboratórios privados, o proprietário do animal pode exigir uma contraprova. As

coletas para contraprova são realizadas por profissionais do serviço público e os exames serão realizados nos Lacen (Laboratório de Referência Nacional e Estadual), com as duas técnicas válidas para a saúde pública, ou seja, TRI (Teste Rápido Imunocromatográfico) e EIE (Ensaio Imunoenzimático). O laudo do laboratório privado também deverá conter essas duas técnicas para realizar a necessária comparação método a método. Resultados indeterminados não geram contraprova e deverão ser repetidos conforme definido pelo protocolo de diagnóstico do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Canina, do Ministério da Saúde. O laudo de resultado do Lacen define o resultado definitivo da contraprova e será disponibilizado no GAL após a finalização da análise (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma para realização de contraprova para LVC**LEGENDA**

TRI- Teste rápido imunocromatográfico

ELISA- Ensaio Imunoenzimático

IND – Indeterminado

NR – Não reagente

RE - Reagente

O Laboratório de Referência Nacional realiza o controle de qualidade dos Lacen, que respondem pelo controle de qualidade nos estados. Os laboratórios privados ou pertencentes a universidades e clínicas veterinárias que realizem o diagnóstico da LVC poderão participar do programa de controle de qualidade preconizado pelo MS, junto aos laboratórios de referências (nacional ou estaduais). O recolhimento domiciliar de cães com resultados reagentes pela saúde pública é realizado, desde que os testes sejam os acima descritos.

Estratégias de Vigilância e Controle de Reservatórios

A vigilância de doenças e agravos é constituída de estratégias ativas e passivas, que serão utilizadas conforme a situação apresentada. Nas estratégias de vigilância passiva, a fonte de informação é a notificação espontânea. As estratégias ativas de vigilância caracterizam-se pelo estabelecimento de um contato direto, a intervalos regulares, entre a equipe da vigilância e as fontes de informação.

A vigilância passiva de reservatórios ocorre a partir dos atendimentos de animais suspeitos, sob demanda do tutor, tanto em clínicas e laboratórios privados como nos órgãos públicos de saúde. É medida importante para a vigilância da leishmaniose visceral canina e em áreas sem conhecimento da ocorrência da doença pode ser

decisiva para sua contenção.

A vigilância ativa pode ocorrer de forma sistemática, com busca ativa periódica de casos em estabelecimentos de saúde animal, principalmente em áreas ainda sem ocorrência da doença. Também pode ser realizada para busca de novos casos, a partir de casos notificados de forma passiva. É a estratégia utilizada para a vigilância e o controle da doença no PNVC-LV, por meio de realização de inquéritos sorológicos censitários ou amostrais periódicos, integrados às outras estratégias previstas.

Vigilância e Controle de Reservatórios no Âmbito de Serviços Públicos de Saúde

A comunicação de suspeita de cão infectado ou doente às autoridades sanitárias é fundamental em municípios ou áreas sem casos confirmados em humanos e/ou cães (LVC ou infecção). A partir deste caso (suspeito ou confirmado), delimita-se a área circunscrita em um raio de, no mínimo, 100 cães a serem examinados, para investigação do foco para vigilância ou busca ativa de cães sintomáticos, visando à coleta de amostras para exame parasitológico e identificação da espécie de *Leishmania* (Anexo 2). Uma vez confirmada a *L. infantum*, coleta-se material sorológico em todos os cães da área, a fim de avaliar a prevalência canina e desencadear as medidas de controle⁶.

As áreas/municípios considerados silenciosos, mas vulneráveis e receptivos, assim como as áreas com transmissão, podem monitorar a enzootia canina, por meio de inquérito sorológico amostral, vigilância ativa que avalia a taxa de prevalência canina e identifica áreas prioritárias para realização de medidas de controle^{2,6}.

A vigilância ativa, por meio de inquéritos sorológicos censitários objetiva identificar cães infectados para avaliar a prevalência em cães e implantar as medidas de controle. O cão infectado pode ser submetido ao tratamento, como medida individual e que inclui todas as medidas preventivas contra a doença. Considerando-se a saúde pública recomenda-se a eutanásia^{6,14}. Os inquéritos devem ser realizados anualmente nas áreas prioritizadas, por no mínimo três anos consecutivos, independente da confirmação de novos casos humanos de LV. É indicado para: i. zona urbana de município classificado como silencioso e receptivo, com população canina menor que 500 cães; ii. setores urbanos de municípios com população acima de 20.000 hab., classificados como de transmissão alta, intensa ou muito intensa; iii. zona rural de município em qualquer uma das situações de transmissão de LV.

A eutanásia é, atualmente, uma das medidas de controle previstas para os cães infectados/doentes que não tenham condições de serem tratados ou, ainda, aqueles que não serão tratados

por opção do tutor¹⁴. O serviço público deverá disponibilizar estrutura para recolhimento ético e eutanásia humanitária, seguindo as normas do Conselho Federal de Medicina Veterinária¹⁴.

A eutanásia deverá ser realizada pelo médico-veterinário, ou por indivíduo treinado e habilitado para o procedimento, sob a supervisão do médico veterinário e obedecer às recomendações previstas para sua execução¹⁵ (**ver Capítulo II “Legislação no Brasil”**). Na localidade ou município onde não existir médico-veterinário, a responsabilidade será da autoridade sanitária local. Destino dos cadáveres de animais submetidos à eutanásia ou que tiveram morte devido à LV deverá obedecer ao previsto nas normatizações que dispõem sobre o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde (**ver Capítulo II “Legislação no Brasil”**).

O planejamento das ações de controle da LV deverá ser realizado em conjunto com as instituições que compõem o PNVC-LV e maiores detalhes podem ser obtidos no Manual de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde⁶.

O repasse de informações aos tutores sobre a infecção canina, a doença em humanos e cães, os riscos relativos à sua ocorrência e as medidas preventivas e de controle são fundamentais para a sensibilização e convencimento dos tutores e

da sociedade quanto à importância das medidas de controle preconizadas e o êxito dos programas de controle. O ideal é que todos os profissionais de saúde das áreas endêmicas estejam a par da situação epidemiológica para realizar a suspeição de situações de risco e de casos e implantar as medidas cabíveis a cada situação, em tempo oportuno.

Vigilância e Controle de Reservatório no Âmbito de Serviços Privados de Saúde Animal

Em áreas endêmicas, com transmissão alta, intensa ou muito intensa, a vigilância deve contemplar todas as medidas preventivas a serem repassadas ao tutor na primeira visita do filhote/cão ao médico-veterinário incluindo, além do uso de coleiras ou outros produtos repelentes, a vacinação, manejo do animal e cuidados com o meio ambiente. A vigilância sobre a possibilidade de infecção recente ou das medidas de controle de animais infectados/doentes deve ser mantida por toda a vida do animal, considerando e esclarecendo ao tutor todos os riscos associados à doença para outros animais e para o homem⁹.

Cães infectados que não forem eutanasiados devem ser submetidos ao tratamento da LVC, que irá variar de acordo com o estadiamento da infec-

ção/doença no animal. Os medicamentos para o tratamento canino não devem incluir aqueles utilizados em tratamento humano, sob risco de ocorrência de resistência do parasito ao pequeno arsenal disponível para tratamento da LVH¹⁶.

A escolha do protocolo de tratamento dependerá da análise das condições do animal, que deverá ser mantido sob monitoramento por toda sua vida considerando que a infecciosidade para o vetor, de um cão tratado, é reduzida por período em torno de quatro meses após o que, pode voltar a ser fonte de infecção para o vetor. O cão infectado em tratamento não deve ser utilizado como doador de sangue ou reprodutor e deve fazer uso permanente de todas as medidas preventivas disponíveis a fim de reduzir a possibilidade de transmissão¹⁰. Para mais detalhes sobre o manejo do animal com LV, (**ver Capítulo VI “Leishmaniose Visceral canina: Diagnóstico, Clínica e Tratamento”**), deste Guia.

O repasse de todas estas informações ao tutor é fundamental, e um papel que cabe ao médico-veterinário considerando serem medidas de guarda responsável e saúde única.

Vigilância e Controle Vetorial

Vigilância Entomológica

A vigilância entomológica tem aplicação desde áreas silenciosas até em áreas com transmis-

são intensa. Objetiva verificar a presença de *Lu. longipalpis* e/ou *Lu. cruzi*, em municípios com a ocorrência do primeiro caso de LV ou em situações de surto, além de verificar presença do vetor em áreas sem investigação anterior, confirmando a área como de transmissão autóctone. Também possibilita classificar e quantificar flebotomíneos vetores de *L. infantum*, utilizando diferentes metodologias.

As armadilhas luminosas (modelo CDC ou similar) são as mais comumente utilizadas para a captura desses insetos. Outras armadilhas e ferramentas como a coleta manual com tubo de sucção tipo Castro, coleta manual com capturador motorizado também são utilizadas.

As metodologias de vigilância variam conforme os objetivos propostos e são aplicadas segundo a classificação dos municípios quanto à transmissão (Anexo 3 - Quadro 1).

Estratégias de Controle Vetorial

O controle vetorial pode ser realizado por meio do controle químico, com aplicação de inseticidas de ação residual, que tem como objetivo reduzir o contato entre o flebotomíneo e a população humana e, conseqüentemente, diminuir o risco de transmissão do parasito. É direcionada aos insetos adultos, pode gerar impactos ambientais e é de difícil aplicação para o agente e para o pro-

prietário do imóvel, sendo a medida de controle com maior proporção de recusas em município de grande porte, com transmissão intensa⁸. É recomendada para áreas com registro do primeiro caso autóctone de LV humano, em áreas de surto, ou em áreas onde a curva de sazonalidade do vetor é conhecida. É desejável a análise de diferentes indicadores epidemiológicos associados para priorizar áreas que receberão esta intervenção⁸, que deve ser realizada de forma integrada com o manejo ambiental, a fim de se reduzir condições propícias à proliferação do vetor.

O uso de coleiras impregnadas com inseticida deltametrina a 4% em cães apresentou resultado satisfatório no controle do vetor, com redução da população vetorial assim como da infecção nos vetores nas áreas com intervenção de encoleiramento, comparadas com áreas controle^{17,18}. Esta é uma ferramenta que poderá impactar positivamente no controle dos vetores nas áreas selecionadas para uso desta estratégia como medida de saúde pública (ver Capítulo V “Estratégias de Prevenção da Leishmaniose Visceral” deste Guia).

Referências

1. Teixeira et al. Vigilância em Saúde no SUS - construção, efeitos e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2018; 23(6):1811-1818.
2. Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2019.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde, Brasília. Vol. Único 3º edição; 2019.
4. Belo et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2013; 7:14: Issue 4 e2182.
5. Moura AS, Lopes HM, Mourão MVA, Morais MHF. Performance of a rapid diagnostic test for the detection of visceral leishmaniasis in a large urban setting. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Impresso)* 2013; 46:589-593.
6. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, Brasília. 1º Ed 5º Reimpressão, 2014.

7. Quinnell, R.J. et al. The epidemiology of canine leishmaniasis: transmission rates estimated from a cohort study in Amazonian Brazil. *Parasitology* 1997; 115(02):143-156.
8. Morais MHF, Fiuza VOP, de Araújo VEM, de Menezes FC, Carneiro M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011*. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2015; 24(3):485-496.
9. Miró, G. & López-Véle R. Clinical management of canine leishmaniosis versus human leishmaniasis due to *Leishmania infantum*: Putting “One Health” principles into practice *Veterinary Parasitology* 2018; 254:151–159.
10. Leishvet Guidelines Canine Leishmaniasis [acesso em 25/09/2019]. Disponível em: <http://www.leishvet.org/fact-sheet/>
11. Lara-Silva et al. Epidemiological aspects of vector, parasite, and domestic reservoir in areas of recent transmission and no reported human cases of visceral leishmaniasis in Brazil *Acta Tropica* 2015; 148:128-136.
12. Werneck GL. Reservoir control in visceral leishmaniasis *Rev Saúde Pública* 2014; 48(5):851-855.
13. Brasil, Nota Técnica Conjunta n° 001/2016. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento & Ministério da Saúde 2016.

14. CFMVA Resolução Nº 1000, de 11 de Maio de 2012. Conselho Federal de Medicina Veterinária 2012. [acesso em 29 set 2019]. Disponível em: <http://portal.cfmv.gov.br/lei/index/id/326>
15. CFMVb Guia Brasileiro de Boas Práticas em Eutanásias em Animais – Conceitos e Procedimentos recomendados, 2012. [acesso em 29 set 2019]. Disponível em <http://portal.cfmv.gov.br/uploads/files/Guia%20de%20Boas%20Práticas%20para%20Eutanasia.pdf.pdf>
16. WHO Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis WHO Technical Report Series, 949. Geneva. 2010.
17. Albuquerque e Silva et al. Effectiveness of dog collars impregnated with 4% deltamethrin in controlling visceral leishmaniasis in *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) populations Mem Inst Oswaldo Cruz, 2018; 113:5 e170377.
18. Kazimoto et al. Impact of 4% Deltamethrin-Impregnated Dog Collars on the Prevalence and Incidence of Canine Visceral Leishmaniasis Vector-borne and zoonotic diseases 2018; 18(7): 356-363.

Anexo 1 - Ficha de Investigação de Leishmaniose Visceral.

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL			Nº		
CASO SUSPEITO: Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.							
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual			
	2	Agravado/enferma		3	Data da Notificação		
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (CID10)		
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7	Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	8	Nome do Paciente		9		Data de Nascimento	
	10	(ou) Idade	11	Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12	Gestante	
	13	Raça/Cor		14		Escolaridade	
	15	Número do Cartão SUS		16		Nome da mãe	
	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)	Código	
Dados de Residência	22	Número		23	Complemento (apto., casa, ...)		
	24	Geo campo 1		25	Geo campo 2		
	26	Ponto de Referência		27	CEP		
	28	(DDD) Telefone		29	Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		
	30	País (se residente fora do Brasil)					
Dados Complementares do Caso							
Anexo Epidemiol.	31	Data da Investigação		32		Ocupação	
	33	Manifestações Clínicas (sinais e sintomas)		34		Co - infecção HIV	
Dados Clínicos	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Fraqueza <input type="checkbox"/> Edema		<input type="checkbox"/> Emagrecimento <input type="checkbox"/> Tosse e/ou diarreia <input type="checkbox"/> Palidez		<input type="checkbox"/> Aumento do Fígado <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Outros _____		
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
Dados Labor. /Clas. em caso	35	Diagnóstico Parasitológico		36	Diagnóstico Imunológico		
	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		<input type="checkbox"/> IFI <input type="checkbox"/> Outro		37		Tipo de Entrada
Tratamento	38	Data do Início do Tratamento		39	Droga Inicial Administrada		
	40	Peso		41	Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ¹⁵		
	42	Nº Total de Ampolas Prescritas		43		Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial	
1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		1 - Maior ou igual a 10 e menor que 15 2 - Maior ou igual a 15 e menor que 20 3 - Maior ou igual a 20		1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Anfotericina b lipossomal 5 - Outras 6 - Não Utilizada		1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 9 - Ignorado	
1 - Antifotocina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica							

Leishmaniose Visceral

Sinan NET

SVS 27/09/2005

Anexo 2 - Memorando n°4Q0/2013- CGDT/DEVIT/SVS-MS com algoritmo para confirmação do primeiro caso de leishmaniose visceral canina.

URGENTE

SIPAR – MINISTÉRIO DA SAÚDE

Registro Número:

25000.19.L.4Q0/2013 - 94

Memorando n°4Q0/2013- CGDT/DEVIT/SVS-MS

Em 25 de outubro de 2013.

Ass: GAB/SVS

Assunto: Algoritmo para confirmação de primeiro caso notificado de leishmaniose visceral canina.

1. Encaminhar documento técnico para aprovação e divulgação no site do Secretariado de Vigilância em Saúde na área da leishmaniose visceral.
2. Para informações adicionais, contatar o grupo técnico por meio dos telefones (61) 3213-8156 / 8158 ou pelo e-mail leishmaniose@saude.gov.br.

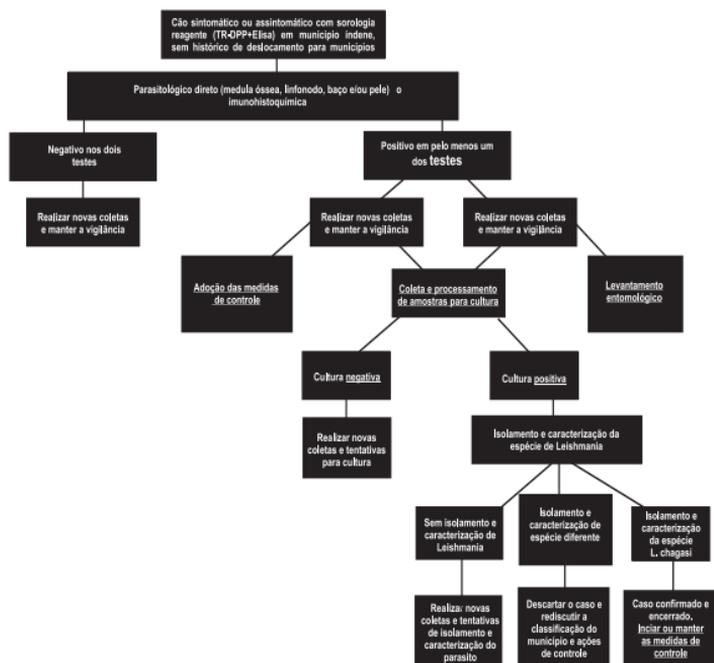
Atenciosamente,

JOSÉ RICARDO PIO MARINS
Coordenador Geral de Doenças Transmissíveis

De Acordo,

Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

Cláudio A. de S. ...
Diretor do Departamento de Doenças Transmissíveis



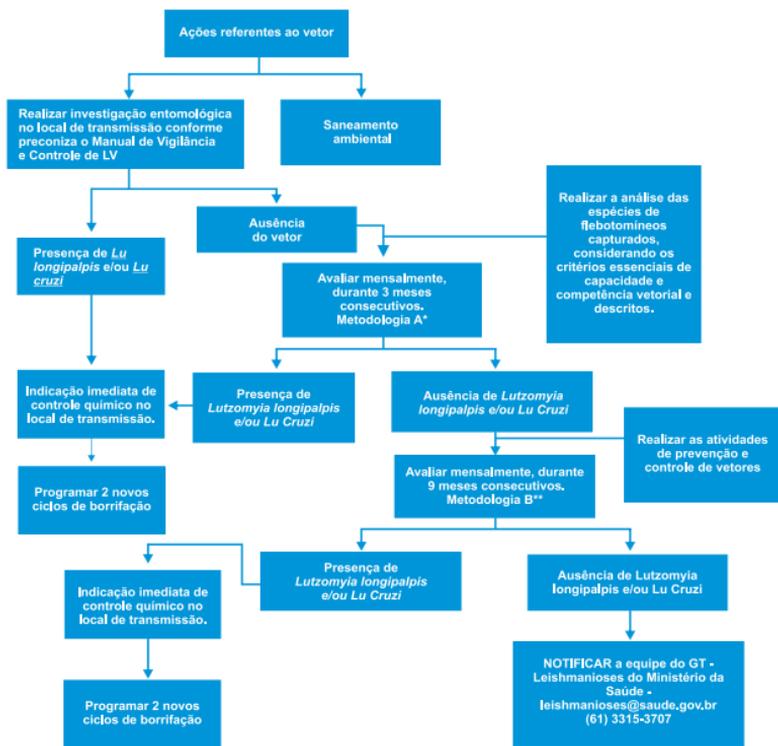
Anexo 3 - Quadro 1 Metodologias de vigilância entomológica indicadas para os municípios conforme a classificação de transmissão da LV.

Vigilância entomológica	Municípios silenciosos	Municípios com transmissão baixa a muito intensa
Investigação	<p>Verificar a presença de Lu. longipalpis ou Lu. cruzi, em municípios com a ocorrência do primeiro caso de LV canino ou humano (Anexo 4) e em situações de surto;</p> <p>Confirmar a área como de transmissão autóctone.</p>	<p>Não está prevista esta metodologia</p>
Levantamento	<p>Verificar a presença de Lu. longipalpis ou Lu. cruzi, em municípios sem casos humanos de LV ou em municípios silenciosos</p> <p>Conhecer a dispersão do vetor no município, a fim de apontar aqueles sem casos autóctones de LV, as áreas receptivas para a realização do inquérito amostral canino e, nos municípios com transmissão da LV, orientar as ações de controle do vetor.</p>	<p>Verificar a presença de Lu. longipalpis ou Lu. cruzi, em municípios com transmissão baixa a muito intensa, moderada ou intensa, e onde não tenham sido realizadas investigações anteriores.</p>

Monitoramento	Metodologia não indicada	Determinar distribuição sazonal e abundância de vetores
		Estabelecer período mais favorável para transmissão da LV e direcionar as medidas de prevenção e controle químico do vetor

Fonte: Manual de Vigilância e Controle da LV⁶ e Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Americas².

Anexo 4 - Algoritmo das atividades referentes ao vetor que devem ser desencadeadas no âmbito vetorial mediante a ocorrência de primeiro caso canino e ou humano.



Fonte: Nota informativa nº 227/2018-CGDT/MS/ SVS/DEVIT.

* Realizar coleta entomológica utilizando armadilhas luminosas do tipo CDC, durante 3 noites consecutivas, realizada no local provável de infecção (LPI) do caso acrescida de no mínimo 4 imóveis com condições propícias ao aparecimento do vetor*, dispostos em um raio de 150m do LPI. Em adição deverá ser realizada coletas com aspirador manual (elétrico ou de castro) nos anexos e paredes externas dos domicílios, por no mínimo uma noite. O período de pesquisa será estabelecido em 30 minutos/domicílio. A coleta manual deverá ser iniciada no crepúsculo.

** Realizar coleta entomológica utilizando armadilhas luminosas do tipo CDC, durante 3 noites consecutivas, realizada no local provável de infecção (LPI) do caso acrescida de, no mínimo, 4 imóveis com condições propícias ao aparecimento do vetor, dispostos em um raio de 150m do LPI. Em adição deverá ser realizada coletas com aspirador manual (elétrico ou de castro) nos anexos e paredes externas do domicílio, por no mínimo uma noite. O período de pesquisa será estabelecido em 30 minutos/domicílio. A coleta manual deverá ser iniciada no crepúsculo. Ademais, deve ser realizada coleta manual utilizando armadilha de Shannon durante uma noite no período de 18 as 22hs.

Capítulo VI

Leishmaniose Visceral Canina: Diagnóstico, Clínica e Tratamento

Autor:

Vítor Márcio Ribeiro

Instituição: Membro Brasileish - Grupo de Estudo em Leishmaniose Animal
Professor Infectologia PUC Minas

Patogenia e Sinais Clínicos

A *L. infantum* provoca, frequentemente, um padrão de doença de evolução lenta e crônica, o que a caracteriza com elevado número de animais em condição subclínica¹. O período de incubação pode variar de três meses a vários anos, com média de três a sete meses^{1,2,3}.

Nem todos os cães expostos à *L. infantum* desenvolvem manifestações clínicas e infecções subclínicas são mais frequentes que as doenças clínicas. Grande parte dos animais que entram em contato com o parasito apresentam infecção subclínica e podem eventualmente debelar a infecção de forma espontânea^{4,5,6}. Por outro lado, alguns cães infectados podem apresentar uma evolução aguda e doença grave, ou curso progressivo que leva inexoravelmente à morte, se não for adotado manejo adequado⁷.

Quando doentes, os cães apresentam espectro clínico variável e inespecífico. Desta forma, a leishmaniose visceral canina (LVC) caracteriza-se, na maior parte das vezes, como doença crônica e multissistêmica e pode potencialmente envolver qualquer órgão^{1,8}.

Esta variação na manifestação da infecção pela *L. infantum* está ligada à resposta imune do animal infectado⁹, que por sua vez está relacionada

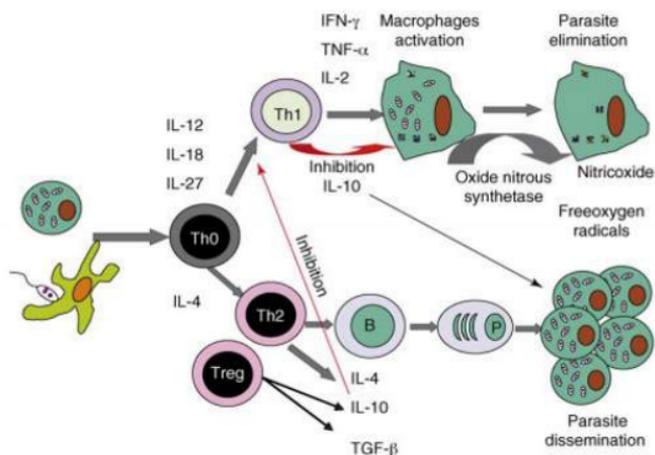
a alguns fatores e, dentre eles, o genético parece ser o mais relevante. Entretanto, a suscetibilidade à evolução da doença pode também ser influenciada pelo estado nutricional, presença de coinfeções, virulência da cepa infectante, exposição prévia à infecção⁹ e vacinação. A idade também parece ser um fator importante, tendo em vista que a LVC apresenta distribuição bimodal, com prevalência mais elevada em cães com menos de três anos e mais de oito anos^{10,11}.

O resultado da infecção por *L. infantum* é amplamente influenciado pelo desenvolvimento da resposta imune mediada por células. Os linfócitos T desempenham papel crucial na imunidade à infecção, influenciando a produção de citocinas e, posteriormente, interagindo com os macrófagos infectados¹². Os macrófagos são as principais células parasitadas pela *Leishmania*; eles fagocitam e permitem a proliferação de parasitos. No entanto, são também as principais células efetoras na defesa contra a multiplicação dos parasitas e podem até levar à eliminação da infecção¹³.

A resposta imune considerada protetora se dá através de linfócitos T, da linhagem Th1 CD4, que produzem citocinas indutoras de atividade anti-*Leishmania* pelos macrófagos. Animais nessa condição apresentam infecção subclínica e podem, eventualmente, debelar a infecção espontaneamente⁹⁻¹³. Em cães que manifestam a

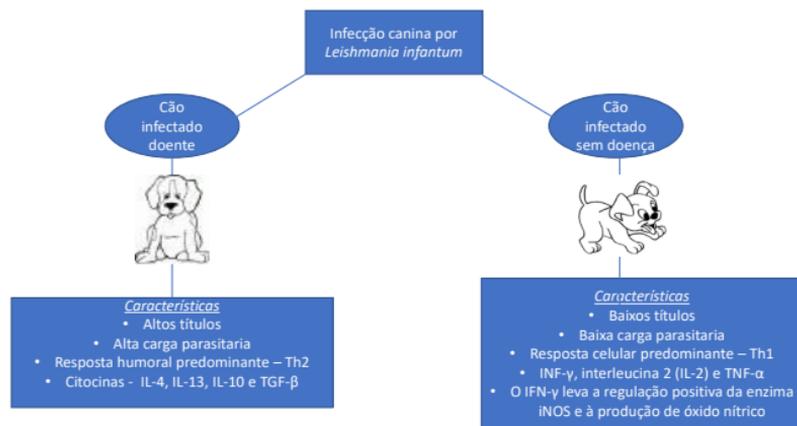
doença, linfócitos T da linhagem Th2 são predominantes e as citocinas presentes em maior escala estimulam linfócitos B que produzem altos níveis de anticorpos anti-*Leishmania*, não protetores contra a infecção. Outras células T, chamadas reguladoras (Treg), também produzem citocinas que favorecem a maior sobrevivência do parasita (Figura 1)⁹⁻¹³.

Figura 1 - Interação entre as respostas Th1 e Th2 frente a infecção por *Leishmania infantum*.



Assim, cães com resposta predominantemente Th1 tendem a ser assintomáticos e aqueles com Th2, sintomáticos (Figura 2).

Figura 2 - Padrão resposta imune e sinais clínicos manifestação clínica em cães infectados por *Leishmania infantum*.



Em relação à infecção, portanto, os cães podem ser considerados saudáveis não infectados, expostos sem infecção confirmada, infectados saudáveis e infectados doentes, conforme demonstrado na Tabela 1.¹⁴

Tabela 1 – Classificação geral da Leishmaniose Visceral Canina quanto a exposição, infecção e adoecimento. Fonte: Adaptado de Brasileish, 2018¹⁴.

Classificação do animal para LVC	Características clínicas e laboratoriais
Não infectado sadio	Animal sem sinais clínicos ou alterações laboratoriais, negativo na sorologia e em testes parasitológicos e moleculares (citologia, histologia/imuno-histoquímica, PCR e cultura)
Exposto - sem infecção confirmada	Animal sem sinais clínicos ou alterações laboratoriais, positivo na sorologia (níveis de anticorpos baixos a médios), porém, negativo em teste(s) parasitológicos ou moleculares (citologia, histologia/imuno-histoquímica, PCR e cultura)
Infectado sadio	Animal sem sinais clínicos ou alterações laboratoriais, positivo na sorologia (níveis de anticorpos de baixos a médios), positivo em teste(s) parasitológicos ou moleculares (citologia, histologia/imuno-histoquímica, PCR e cultura)
Infectado doente	Animal com sinais clínicos e/ou alterações laboratoriais, positivo na sorologia (níveis de anticorpos baixos a altos), positivo em teste(s) parasitológicos ou moleculares (citologia, histologia/imuno-histoquímica, PCR e cultura)

Para aqueles infectados e com sinais de adoecimento, as manifestações clínicas podem ser:

- Cutâneas (dermatite esfoliativa não prurítica, com ou sem alopecia, dermatite erosiva/ulcerativa, dermatite nodular, dermatite papular, dermatite pustular e onicogribose), lesões ulcerativas ou nodulares mucocutâneas e das mucosas (oral, genital e nasal);
- Oculares (blefarites, conjuntivite, ceratoconjuntivite comum ou seca, uveíte anterior e endoftalmite);
- De outras naturezas como epistaxe, claudicação (poliartrite erosiva ou não, osteomielite, polimiosite), miosite atrófica dos músculos mastigadores, vasculopatias (vasculite sistêmica e tromboembolismo arterial) e neuropatias em sistema nervoso central e/ou periférico^{8,14-21}.

Esses e outros sinais podem ser distribuídos pelo seu percentual de ocorrência conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Percentual de sinais clínicos observados na Leishmaniose Visceral Canina. Fonte: Adaptado de Brasileish, 2018¹⁴; Ribeiro, 2016¹⁹.

Sinais clínicos	Frequência
Linfadenopatias	81-93,5% ^{8,15-18}
Onicogribose/onicorrexia	24-85,9% ^{8,15-18}
Diminuição de resistência	67,5% ¹⁷
Sinais cutâneos	58,7-89% ^{8,15-18}
Palidez de mucosa	30-58% ¹⁶⁻¹⁸
Hiporexia	58% ¹⁶
Hipertermia	4-21% ¹⁶⁻¹⁸
Esplenomegalia	32,5-53,3% ^{17,18}
Emagrecimento	26,1-64% ^{8,15-18}
Caquexia	23,9-47,5% ^{8,15-18}
Ortopédicos	4-37,5% ^{8,15,17,18}
Abatimento/sonolência	18-60% ^{8,15,17,18}
Oculares	16-42,6% ^{8,15-18}
Anorexia	16,3-32,5% ^{8,15,17,18}
Polidipsia	2,7-40% ^{15,17,18}
Polifagia	13-15% ^{8,15,17}
Espirros	10% ¹⁷
Rinite	10% ¹⁷
Epistaxe	3-15% ^{8,15-18}
Melena	10-12,5% ^{17,18}
Diarreia	2,7-30% ^{15,18}

Neurológicos	4% ^{8,16,20}
Ascite	4% ¹⁸
Pneumonia	2,5-19% ^{17,18}
Icterícia	2,5% ¹⁷
Desmaio	6% ¹⁷
Vômito	2,2-26% ^{15,17,18}
Tosse	1,1-6% ^{15,17}
Granuloma no pênis	1% ¹⁸

Figura 3 – Emagrecimento

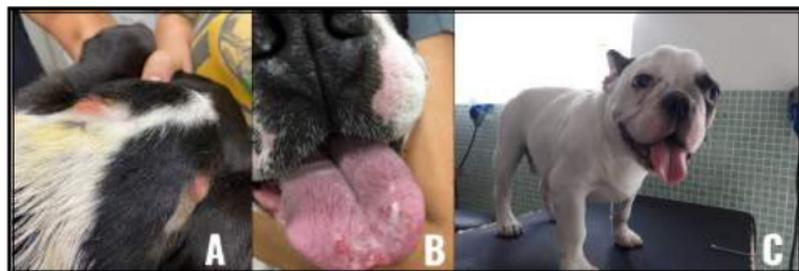
Foto: Vitor Ribeiro

Figura 4 – Vasculite em borda de orelha.



Fonte: Prof. Dr. Vitor Ribeiro

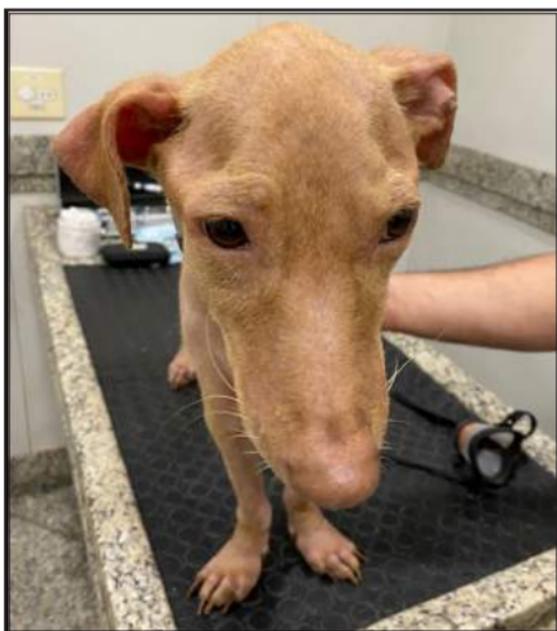
Figura 5 – Formações nodulares na região cervical dorsal (A), na língua (B) e na cabeça em região frontal (C).



Fonte: fotos A e B - Prof. Dr. Vitor Ribeiro

Fonte, foto: Dra. Sílvia Cardinal

Figura 6 – Miosite atrófica dos músculos mastigadores.



Fonte: Prof. Dr. Vitor Ribeiro

Figura 7 - Aumento de volume das articulações carpo (A) e tarso (B).



Fonte, foto: Prof. Dr. Vitor Ribeiro

Figura 8 – Onicogrifose.



Fonte, foto: Prof. Dr. Vitor Ribeiro

Figura 9 - Animal com sinais generalizados de leishmaniose visceral.



Fonte, fonte: Prof. Dr. Vitor Ribeiro

Diagnóstico da Infecção

A confirmação da infecção pela *L. infantum* e da LVC é, muitas vezes, desafiadora, não apenas pela variedade dos sinais clínicos encontrados, mas pela inexistência de um exame laboratorial com 100% de eficácia para exclusão da infecção¹⁹.

O diagnóstico da infecção pode ser dado em exames de triagem, como no momento da vacinação contra LVC. Antes de ser vacinado contra LVC, o cão deve ser submetido a exames sorológicos e, somente após seus resultados negativos, estará indicada a vacinação. Não é incomum que nesse momento os exames sorológicos indiquem presença de anticorpos anti-*Leishmania* e, nessa situação, outra direção deve ser tomada. É importante que seja do conhecimento do médico-veterinário que a vacina contra LVC não protege totalmente contra a infecção e que seu maior efeito se encontra na proteção contra a evolução da doença²². Os animais vacinados contra LVC também têm demonstrado ser menos infectantes para os flebotomíneos^{22,23}. Além disso, os cães vacinados com a vacina utilizada no Brasil, com antígeno A2 e saponina, permanecem soronegativos nos métodos sorológicos utilizados nos Programas de Saúde Pública²⁴.

Outros momentos em que os cães são submetidos a exames de triagem para LVC ocorrem em check-ups semestral ou anual, na seleção de animais doadores de sangue ou na mudança de cães de áreas enzoóticas para áreas indenes²⁵. Muitos médicos-veterinários recomendam que tutores de áreas enzoóticas levem seus cães para exames gerais de rotina e mesmo sem presença de sinais clínicos de doença, solicitam exames de triagem para agentes infecciosos. Nessa prática alguns animais são identificados soropositivos para *L. infantum* e, por isso, são submetidos a exames específicos parasitológicos ou moleculares. Cães nessas condições passam a ser acompanhados como expostos ou infectados, através de exames clínicos e laboratoriais periódicos^{8,14}.

Já os cães apresentados para consulta médica veterinária com sinais clínicos que possam ser associados à LVC são também submetidos aos exames de triagem sorológica e, quando positivos, submetidos aos exames parasitológicos e moleculares confirmadores da infecção. Os métodos de exames atualmente disponíveis para o diagnóstico da infecção canina por *L. infantum* no Brasil são os sorológicos, parasitológicos e moleculares, conforme dispostos na Tabela 3.

Tabela 3 – Exames e métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina no Brasil. Fonte: Adaptado de Sollano-Gallego et al., 2011⁸; Brasileish, 2018¹⁴; Ribeiro, 2016¹⁹.

EXAMES	MÉTODOS	FUNDAMENTO
Sorológicos	Reação de imunofluorescência indireta (RIFI) Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Testes rápidos ELISA e Imunocromatográficos	Pesquisa de anticorpos anti- <i>Leishmania</i> (imunoglobulina G – IgG)
Parasitológicos	Citológicos – fluidos e tecidos corporais (medula óssea, linfonodos, baço, pele) (Figura 10) Histológico (tecidos em geral) (Figura 11A) Imuno-histoquímico (tecidos em geral) (Figura 11B) Cultura (medula óssea, linfonodos, baço, pele) (Figura 12) Xenodiagnóstico (Figura 13)	Visualização de formas parasitárias amastigotas nos animais e promastigotas em flebotomíneos ou em meios de cultura (Figuras 12 e 14)

Moleculares	Reação em cadeia de polimerase (PCR): PCR convencional (qualitativo) / PCR Real Time (quantitativo) - (medula óssea, linfonodos, baço, pele)	Amplificação de um fragmento do ácido desoxirribonucleico (DNA) específico do parasito
-------------	--	--

Testes Sorológicos

Os testes sorológicos devem ser utilizados não somente na busca do diagnóstico da infecção, mas também no acompanhamento do tratamento. As técnicas sorológicas são consagradas no diagnóstico da LVC, em virtude da grande quantidade de anticorpos (principalmente IgG) presente no paciente infectado. Os testes rápidos (TR), disponíveis no mercado, podem ser imunocromatográficos ou ELISA e são testes qualitativos, ou seja, mostram resultados reagente ou não reagente. Com isso, não são bons marcadores da evolução da infecção, mas são muito úteis na triagem do positivo²⁶. Às vezes, estes testes tornam-se negativos durante o tratamento, indicando diminuição da concentração de anticorpos na amostra, correspondendo à diminuição da carga parasitária. Desta forma, esses testes demonstram, de forma geral, menor sensibilidade quando o cão apresenta baixa ou reduzida carga parasitária com baixos títulos de anticorpos²⁶. A RIFI é um bom método sorológico que permite avaliar

títulos de anticorpos anti-*Leishmania*. Seu ponto de corte é universal, a partir de 40 diluições e assim sucessivamente até a diluição negativa, ou seja, seu resultado equivale até a última diluição positiva. O ELISA tradicional é utilizado em única diluição, 1:100 a 1:200, mas avalia a reação a partir de sua absorvância ou densidade ótica (DO). Seu ponto de corte (*cut-off*) é estabelecido para cada exame e o resultado reagente é estabelecido quando a leitura da DO supera o valor do ponto de corte. Assim, o ELISA também pode ser considerado como um método quantitativo. Níveis altos de anticorpos ou elevada densidade ótica (OD) (3-4 vezes acima do ponto de corte estabelecido pelo laboratório de referência) são conclusivos para o diagnóstico da LVC^{8,14}.

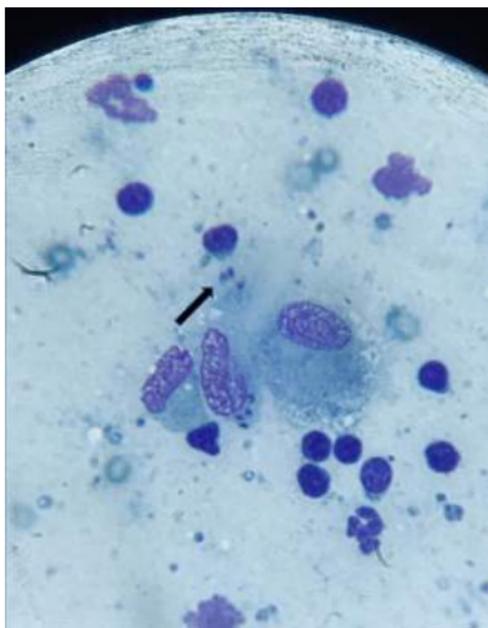
Ainda se considera a possibilidade de reações cruzadas de animais infectados com outras espécies de *Leishmania*, *Trypanosoma cruzi*, *T. caninum*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Babesia canis vogeli* e *Ehrlichia canis*, a depender do teste utilizado^{3,25,27}. Além disso, animais recém-infectados ainda não têm anticorpos circulantes detectáveis e animais com idade inferior a três meses podem ser falso-positivos, por causa da presença de anticorpos maternos³.

Testes Parasitológicos

Os testes parasitológicos são precisos e defini-

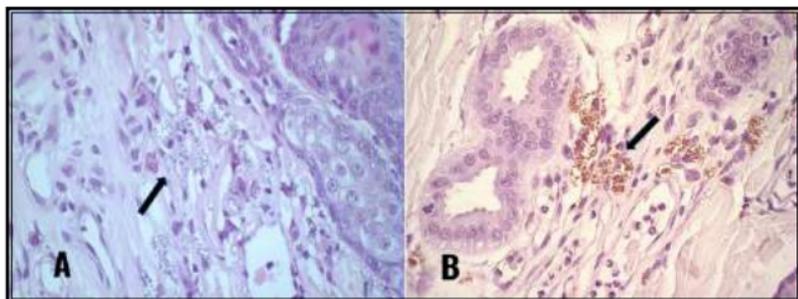
dores da infecção. Esses testes são menos sensíveis que os testes sorológicos e, no caso dos métodos citológico (Figura 10), histológico, imuno-histoquímico (Figuras 11A e B) e cultura (Figura 12), são qualitativos. Já o xenodiagnóstico é considerado como o teste mais importante para se mensurar a capacidade do cão em infectar flebotomíneos, porém, não é um método disponível na rotina (Figuras 13 e 14).

Figura 10 – Formas amastigotas em aspirado de linfonodo poplíteo, seta.



Fonte: Prof. Dr. Vitor Ribeiro

Figura 11 – (A) Corte Histológico de Fragmento de Pele de cão Naturalmente Infetado com *Leishmania infantum* com macrófagos parasitados com formas amastigotas de *Leishmania* - seta. Hematoxilina-Eosina, HE, 440x. (B) Presença de várias formas amastigotas de *Leishmania* no interior de macrófagos na derme profunda, seta. Imuno-histoquímica. Método da Estreptoavidina-peroxidase 440x.



Fonte: Prof. Dr. Wagner Tafuri.

Figura 12 – Formas promastigotas cultivadas em meio de cultura em meio Novy-MacNeal-Nicolle (NNN).



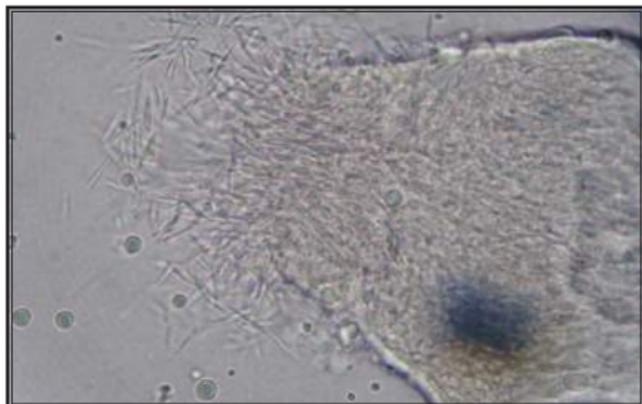
Fonte: Dra. Jennifer Ottino

Figura 13 – Xenodiagnóstico em face interna da orelha direita.



Fonte: Prof. Dr. Fábio Nogueira

Figura 14 – Formas promastigotas no intestino de *Lutzomyia longipalpis*



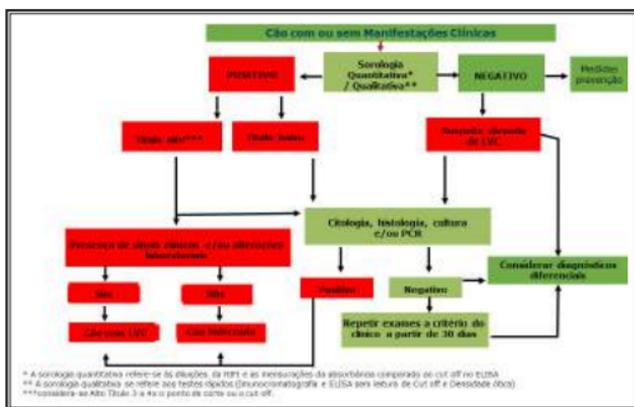
Fonte: Prof. Dr. Nelder F. Gontijo

Testes Moleculares

Os exames moleculares são atualmente os mais realizados, na prática clínico-veterinária, para se confirmar a infecção e, além disso, possibilitam quantificar a carga parasitária. Essa mensuração tem valor clínico e quando realizado na pele também indica possibilidade de transmissão ao vetor. Esse exame tem ainda valor no acompanhamento do tratamento, uma vez que cães em tratamento devem permanecer com baixa carga parasitária^{14,19,28}.

O fluxograma da abordagem diagnóstica em cães com ou sem manifestações clínicas de leishmaniose visceral (LV) na prática da clínica veterinária está apresentado na Figura 15.

Figura 15 – Fluxograma da abordagem diagnóstica da leishmaniose visceral canina em cães com ou sem manifestações clínicas na prática clínica veterinária. Fonte: Brasileish (2018),¹⁴ Pinto & Ribeiro (2019),²⁸ Ribeiro (2020).²⁹



Estadiamento e Tratamento – Leishmaniose Visceral Canina (LVC)

O estadiamento clínico do paciente é essencial para o prognóstico do tratamento da LVC. Grupos de especialistas e pesquisadores têm proposto estadiamentos para LVC tanto no continente europeu como no americano com pequenas variações^{8,14,29}. De forma geral, esses grupos apresentam o cão soropositivo como *exposto sem infecção confirmada, infectado sadio ou infectado doente* após sua avaliação física e laboratorial (Tabela 1). Essa classificação é indicada antes de se estabelecer o manejo do animal e está associada ao prognóstico do tratamento^{8,14,29}.

Nesses protocolos, os níveis de anticorpos e a carga parasitária devem ser analisados não somente no diagnóstico inicial, mas também no seguimento do tratamento, pois podem identificar recaídas e indicar novos ciclos de manejo terapêutico. A diminuição dos níveis de anticorpos e da carga parasitária são parâmetros importantes e são sugestivos de bom prognóstico, ao passo que o aumento desses parâmetros é sugestivo de recaídas^{8,14,29,30,31}.

Recomendam-se aos animais a serem submetidos ao manejo da LVC a realização de exames de imagem e laboratoriais, que incluem o exame ultrassonográfico abdominal, a mensuração da pressão arterial sistêmica, o hemograma com

contagem de reticulócitos, testes de função renal e hepática e determinação da concentração de proteínas séricas, com a mensuração da fração albumina/globulinas, proteína C reativa, entre outros³¹. As alterações apresentadas nesses parâmetros permitem o estadiamento e a tomada de decisão do médico-veterinário na condução do manejo clínico do paciente. Na Tabela 4 são apresentadas as principais alterações observadas em exames realizados em animais durante a LVC.

Tabela 4 – Principais alterações apresentadas em exames de imagem e laboratoriais na Leishmaniose Visceral Canina. Fonte: Adaptado de Sollano-Gallego et al., 2011⁸; Ribeiro, 2016¹⁹, Ribeiro, 2020³¹.

Tipos de exame	Achados laboratoriais
Imagem	Ultrassom abdominal (hepatomegalia, esplenomegalia, alteração imagem renal)
Pressão sistêmica sanguínea	Elevação (associada a proteinúria)

Hemograma	Leve a moderada anemia não regenerat Diminuição de reticulócitos Leucocitose ou leucopenia Trombocitopenia/trombocitopatía
Urina rotina	Densidade diminuída Elevação da relação proteína/ creatinina urinária (proteinúria)
Bioquímica	SDMA elevado Azotemia renal (uremia) Elevação das enzimas hepáticas Hipoalbuminemia Hiperglobulinemia Inversão da fração Albumina/ Globulinas (<0,6 g/dl) Elevação da Proteína C Reativa (marcador de inflamação sistêmica)

De frente aos resultados dos exames da infecção (Tabela 3) e dos exames de estadiamento (Tabela 4) segue-se a estratégia de tratamento. Os protocolos de tratamento são apresentados por grupos de especialistas e com diferentes drogas conforme legislação de cada país e a condição clínica de cada paciente^{8,14,29}.

O tratamento da LVC no Brasil foi liberado em setembro 2016, a partir do registro de um produ-

to leishmanicida à base de miltefosina (Milteforan®)^{32,33}, sendo o único produto com essa ação registrado no país para uso em cães³³.

Outros produtos com ação leishmanicida, utilizados no tratamento da LV humana, tais como o antimoniato de n-metilglucamina e a anfotericina b, não são autorizados para o tratamento da LVC em face do risco de indução à seleção de cepas resistentes, conforme tratado no capítulo “Legislação no Brasil”, neste guia³⁴.

Outras drogas utilizadas no tratamento da LVC não possuem registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) ou, embora registradas, não têm indicação em bula para o tratamento da LVC.

Nesse contexto, quando a infecção está confirmada, a droga leishmanicida disponível e indicada para o tratamento dos cães é a miltefosina^{14,32,33}. Entretanto, grupos de especialistas do Brasil propõem que, para o caso de cães considerados expostos, sem infecção confirmada, o uso da miltefosina poder ser dispensado.¹⁴ Cães nessa condição em países do continente europeu são monitorados e não tem também tratamento indicado^{8,29}.

O tratamento, quando realizado, deve ser sob ciência de que a LV é uma zoonose e que as medidas implementadas visam minimizar as possibilidades de transmissão entre animais e huma-

nos. Em função disso, o médico-veterinário responsável pelo manejo do animal e o tutor devem estar atentos às datas de revisão e prescrições dos medicamentos e às medidas de controle vetorial. O serviço público também deve estreitar suas ações de educação em saúde fornecendo informações à população sobre os principais sintomas da LV humana e os locais de assistência à saúde humana disponíveis na região para esses casos^{14,30,31,35}.

Propostas sumarizadas de estadiamento clínico, manejo e tratamento da LVC, baseados em resultados sorológicos, sinais clínicos e achados laboratoriais com apresentação das principais drogas utilizadas são apresentadas por grupos de especialistas, incluindo as drogas disponíveis em cada realidade^{8,14,29,31}.

No Brasil, após o adequado diagnóstico e estadiamento do animal envolvido são apresentados abaixo os fármacos mais utilizados no tratamento da LVC. Entre eles estão aqueles com ação direta contra a *Leishmania*, seja como leishmanicida ou leishmanióstático e os imunomoduladores estimulantes ou supressores da resposta imune, associados à sua posologia, formas de ação e resultados, conforme publicações científicas.

Outro aspecto relevante a ser observado é o de que as drogas apresentadas, na maioria das vezes, devem ser utilizadas em associação, uma

vez que seus resultados são potencializados, seja no efeito direto contra o parasito ou na melhor resposta imune do paciente levando a cura clinica mais rápida e menor ocorrência de recidivas. Os protocolos apresentados pelos grupos de especialistas no Brasil e continente europeu devem ser consultados para maiores detalhes^{8, 14,29}.

Miltefosina

A miltefosina (hexadecilfosfocolina) foi originalmente estudada e classificada como droga antineoplásica.³⁶ Seu potencial leishmanicida foi identificado na década de 1980 e foi o primeiro medicamento oral reconhecido no tratamento humano da LV de infecções causadas por *L. donovani*.^{37,38} Seu mecanismo de ação consiste na inibição da biossíntese do receptor glicosilfosfatidilinositol (GPI), considerada a molécula chave para a sobrevivência intracelular de *Leishmania* e na síntese de fosfolipase e proteína quinase C, específicas da *Leishmania*. A ação metabólica desse composto pode afetar a biossíntese de glicolipídeos e glicoproteínas de membrana do parasita, causando sua apoptose. Ainda existem estudos que sugerem possuir propriedades imunomoduladoras^{39,40,41,42}.

Estudos realizados em cães com LVC demonstraram altas taxas de recuperação e prevenção da evolução da doença clínica, assim como dimi-

nuição da carga parasitária, através da utilização de métodos como qPCR e xenodiagnóstico³². Sua utilização nos cães tem sido descrita associada ao alopurinol, demonstrando melhores resultados tanto clínicos quanto na redução da ocorrência de recidivas^{43,44,45}. A dose recomendada para o uso em cães é de 2 mg/kg uma vez ao dia por 28 dias. Novas sequências de tratamento podem ser indicadas a cada 4 meses na ocorrência de recidivas, identificadas nas reavaliações realizadas pelo médico-veterinário responsável pelo tratamento a cada 4 a 6 meses^{8,12,31,32,43,44,45}.

Alopurinol

É um análogo das purinas ou pirazolopirimidinas, cujo mecanismo de ação consiste na sua incorporação ao RNA do parasito, alterando sua síntese proteica e inibindo sua multiplicação, levando-o a morte. Esse efeito inibitório foi demonstrado *in vitro*, e por isso, acredita-se que o seu efeito *in vivo* seja mais leishmanioestático do que leishmanicida.⁴⁶ Sua associação com outras drogas parece proporcionar um efeito sinérgico, minimizando a ocorrência de recidivas^{43,44,45}. Tem baixa toxicidade, porém tem sido associado a formação de urólitos de xantina, sendo nessas condições indicada a sua suspensão^{1,47,48}. A dose indicada é de 10 a 20 mg/kg duas vezes ao dia por tempo indeterminado conforme orientação médico-veterinária^{8,14,29,31,43,44,45}.

Drogas Imunomoduladoras

A evolução da doença e a resposta inadequada ao tratamento são atribuídas, principalmente à imunossupressão induzida pelo parasita, levando à insuficiente resposta celular e exacerbada resposta humoral, com predominância de formação de imunocomplexos. Dessa forma, substâncias imunomoduladoras, supressoras ou estimulantes, mesmo não exercendo ação direta sobre a *Leishmania*, têm sido empregadas em associação a outros tratamentos^{1,31}.

Estimulantes

Esta estratégia busca induzir uma resposta imune perene, baseada na ativação da imunidade celular Th1, capaz de conter o avanço da *Leishmania*, inviabilizando sua sobrevivência intracelular (Figura 1)^{9-13,49}. Estudos com diferentes frações antigênicas ou citocinas utilizadas de forma isolada ou em associação com outras drogas anti-*Leishmania* demonstraram resultados satisfatórios^{36,37,38,50,51,52,53}. O uso da vacina composta com antígeno A² e saponina (Leish-Tec®) tem demonstrado bons resultados clínicos no Brasil como adjuvante no tratamento de cães infectados ou como imunoterápico isolado em cães expostos^{54,55}. O protocolo apresentado baseia-se na aplicação do antígeno A² + 1 mg de saponina

(2 frascos da vacina Leish Tec) aplicados pela via subcutânea nos dias 0, 21 e 42 e reforços semestrais.^{14,54,55} Outro protocolo utilizado em estudo realizado nos Estados Unidos da América demonstrou redução da progressão clínica em cães infectados por *L. infantum*, assim como redução da sua mortalidade, utilizando o antígeno A² + 0,5 mg de saponina (1 frasco da vacina Leish Tec) pela via subcutânea nos dias 0, 14 e 28 dias⁵⁶.

Outra droga que se mostrou eficaz para uso na LVC como imunoestimulante foi a domperidona. Ela é um antagonista do receptor D2 da dopamina com atividade pró-cinética e antiemética. Seu efeito antidopaminérgico resulta na liberação de serotonina, que por sua vez estimula a produção de prolactina. A prolactina foi classificada como uma citocina pró-inflamatória derivada de linfócitos, podendo contribuir no tratamento da LVC, pois estimula a imunidade celular (Th1), aumentando a produção de INF- γ , IL2, IL12 e TNF- α .⁵⁷

Estudos utilizando a domperidona em cães com LVC demonstraram eficácia na redução dos sinais clínicos e de títulos de anticorpos na maioria dos cães tratados, sem apresentar nenhum efeito adverso aparente^{58,59}. A posologia apresentada pelos autores foi de 0,5 a 1 mg/kg duas vezes ao dia durante 30 dias e nova sequência a cada quatro a seis meses^{8,14,29,58,59}. Entretanto, exibe potencial cardiotoxicidade (aumento do in-

tervalo QT), além de relatos clínicos de poliúria, disorexia, vômito, diarreia⁶⁰ e sinais de mialgia e desorientação.

Imunossupressores

São indicados para a abordagem aos fenômenos oriundos da deposição de imunocomplexos que estão associados a situações patológicas como a síndrome da hiperviscosidade e as ocorrências imunomediadas como nefropatias, anemias hemolíticas, trombocitopatias, poliartrites, vasculites, miosites e neuropatias. Entre as drogas imunossupressoras os corticosteroides, mais frequentemente a prednisona ou a prednisolona, têm sido utilizados. No caso dessas bases, a dosagem pode variar de 1-2 mg/kg, uma a duas vezes ao dia, conforme cada caso. A abordagem a cada tipo de manifestação tem sido apresentada na literatura e mais recentemente consensos entre especialistas oferecem diversas opções terapêuticas para o manejo das patologias imunomediadas originadas em processos infecciosos^{31,61,62,63,64,65}.

Antimicrobianos

Fluoroquinolonas, particularmente a enrofloxacinina e a marbofloxacinina têm sido citadas com alguma ação contra *Leishmania*. A enrofloxacinina foi capaz, *in vitro*, de estimular a geração de

óxido nítrico (ON) em macrófagos, tornando-os capazes de destruir *Leishmania* e quando usada no tratamento de cães com LVC demonstrou capacidade em controlar a infecção, podendo ser proposta em associação a outros tratamentos. A posologia utilizada variou de 10-20 mg/kg uma vez ao dia, por 30 dias^{66,67}. Já a marbofloxacin revelou atividade leishmanicida direta e indireta por meio da inibição da enzima DNAGirase do parasita e do estímulo de produção do TNF- α e do ON. O protocolo de tratamento utilizado foi de 2 mg/kg uma vez ao dia por 28 dias, podendo tornar-se uma boa opção em associação a outros tratamentos⁶⁸.

Outras Abordagens

Alterações específicas como anemia grave ou alterações da função renal devem ser abordadas conforme cada caso.^{8,14,66} Para essas condições clínicas são indicados tratamentos específicos baseados em consensos de especialistas^{64,65}. Produtos nutracêuticos com vitaminas, nucleotídeos e minerais podem ser combinados, assim como alimentos de bom valor nutritivo.

Todos os produtos abordados nos parágrafos anteriores são de uso *off label* nos animais para o tratamento da LVC e não são controlados em sua venda, com exceção da miltefosina (Milteforan®), que exige ao médico-veterinário o registro

no Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários (SIPEAGRO) e emissão de receita controlada pelo MAPA (Figura 16)⁶⁹.

Figura 16 – Modelo de receituário emitido através do Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários (SIPEAGRO) – Emissão em duas vias, uma do proprietário do animal e outra do estabelecimento – Obrigatório para prescrição do Milteforan®. Fonte: <http://sistemasweb.agricultura.gov.br/pages/SIPEAGRO.html>⁶⁹

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento Notificação de Receita de Produto Veterinário		Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento Notificação de Receita de Produto Veterinário	
Via do proprietário do animal		Via do estabelecimento	
1. IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL E PROPRIETÁRIO		1. IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL E PROPRIETÁRIO	
1.1 Data de prescrição: 19/02/2020	1.2 Tratamento de controle: Não	1.1 Data de prescrição: 19/02/2020	1.2 Tratamento de controle: Não
1.4 Nome do animal: ERI	1.3 Quantidade de animal: 1	1.4 Nome do animal: ERI	1.3 Quantidade de animal: 1
1.5.1 Espécie: CÃO	1.5.2 Raça: IRABOIA	1.5.1 Espécie: CÃO	1.5.2 Raça: IRABOIA
1.6 País/origem: AMARELA	1.9 Data: 10 Anos	1.6 País/origem: AMARELA	1.9 Data: 10 Anos
1.11 Nome do proprietário: VITOR MARCO RIBEIRO	1.10 País/Reg: 3	1.11 Nome do proprietário: VITOR MARCO RIBEIRO	1.10 País/Reg: 3
1.12 CPF/CNPJ: 230.280.066-68	1.13 Inscrição estadual:	1.12 CPF/CNPJ: 230.280.066-68	1.13 Inscrição estadual:
1.14 Localização do estabelecimento de prescrição: AVENIDA AMAZONAS S/N 224, BARRIO PRETO, BELLO HORIZONTE - MG - 36160-000		1.14 Localização do estabelecimento de prescrição: AVENIDA AMAZONAS S/N 224, BARRIO PRETO, BELLO HORIZONTE - MG - 36160-000	
2. PRODUTO DE USO VETERINÁRIO		2. PRODUTO DE USO VETERINÁRIO	
2.1 Marca comercial: MULTIFORAN	2.2 Nome do produto veterinário: MULTIFORAN	2.1 Marca comercial: MULTIFORAN	2.2 Nome do produto veterinário: MULTIFORAN
2.3 Apresentação: CARTUCHOS contendo 1 FRASCOS PLASTICO com 30 mL	2.4 Quantidade: 1	2.3 Apresentação: CARTUCHOS contendo 1 FRASCOS PLASTICO com 30 mL	2.4 Quantidade: 1
2.5 Prescrição (O animal, dose, intervalo entre doses, duração do tratamento e período de carência): Dose: 0,3 ML, PELA BOCA UMA VEZ AO DIA POR 28 DIAS		2.5 Prescrição (O animal, dose, intervalo entre doses, duração do tratamento e período de carência): Dose: 0,3 ML, PELA BOCA UMA VEZ AO DIA POR 28 DIAS	
3. IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR		3. IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR	
3.1 Nome do comprador:	3.2 CPF/CNPJ:	3.1 Nome do comprador:	3.2 CPF/CNPJ:
3.3 Telefone:	3.4 Endereço:	3.3 Telefone:	3.4 Endereço:
3.5 Cidade/UF:	3.6 CEP:	3.5 Cidade/UF:	3.6 CEP:
4. CARIMBO E ASSINATURA DO PROPRIETÁRIO Local e Data:		4. CARIMBO E ASSINATURA DO PROPRIETÁRIO Local e Data:	
5. CARIMBO E ASSINATURA DO ESTABELECIMENTO VETERINÁRIO Local e Data:		5. CARIMBO E ASSINATURA DO ESTABELECIMENTO VETERINÁRIO Local e Data:	

Os cães em tratamento devem ser monitorados a cada 4 a 6 meses, quando serão realizados os exames sorológicos, avaliação da carga parasitária e estadiamento clínico. Nessas ocasiões, o médico-veterinário avaliará a necessidade de novos ciclos de tratamento leishmanicida, com

miltefosina, além da necessidade de incorporação de novos procedimentos de suporte. Além disso, medidas constantes de controle de vetores são necessárias e devem ser perenes, conforme será mais discutido abaixo. É importante o cumprimento desse manejo, sob pena de agravamento da doença nos cães em tratamento e do maior risco de transmissão do agente para outros animais e humanos^{14,30}.

Animais em estadiamento avançado podem sucumbir à doença ou, em alguns casos, serem eutanasiados. A eutanásia em cães com LVC somente deverá ser realizada por médico-veterinário e não deve ser estimulada pelo clínico. O avanço médico aliado ao conceito “Saúde Única” pressupõe que o maior investimento deve ser feito na preservação da vida e isso requer responsabilidades do médico-veterinário, do responsável pelo animal e do poder público. Cada um desses agentes envolvidos deve entender sua missão e executá-la dentro dos princípios éticos do respeito a vida e às evidências que se impõem^{70,71}. Entretanto, no caso de cães confirmados como infectados e cujos tutores não optem pelo tratamento e acompanhamento veterinário, as medidas sanitárias vigentes deverão ser aplicadas⁷².

Nesse contexto, cabe ao médico-veterinário clínico não somente o manejo do cão exposto/infectado/doente, mas todo o contexto que o en-

volve. Isso significa estabelecer contato rotineiro com os colegas dos órgãos de saúde pública local, com troca de informações sobre a situação do animal em manejo, assim como da situação epidemiológica da região⁷¹.

Por fim, deve-se procurar um bom relacionamento entre o médico-veterinário clínico, o médico-veterinário ou o profissional do órgão de saúde pública local e o tutor do animal em acompanhamento, para correto cumprimento da legislação que envolve o tratamento e manejo dos cães com LVC no Brasil, abordada no Capítulo “Legislação no Brasil”, deste Guia.

Tabela 5 – Ações preventivas da Leishmaniose Visceral Canina com ações centradas no cão e ambientais. Adaptado de Ribeiro, 202031; Ribeiro e Pinto, 202071

<i>Ações centradas no cão</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Vacinação contra LVC – indicada para cães não infectados a partir de testes sorológicos negativos (TR, RIFI e ELISA) • Uso constante de colar inseticida: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deltametrina 4% - troca a cada quatro meses ▪ Deltametrina 4% + Propoxur 12% - troca a cada quatro meses ▪ Imidacloprida 10% + Flumetrina 4,5% - troca a cada oito meses – indicado também para gatos ▪ Permetrina 8,5% + Fipronil 4% + Piriproxifeno 4% - troca a cada oito meses • Inseticidas tópicos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Imidacloprida 10% + permetrina 50% } Aplicação cada 21 a 30 dias ▪ Permetrina 65% } ▪ Permetrina 20% - aplicação semanal ou após o banho em animais que utilizam coleiras • Em passeios noturnos e crepusculares aplicar spray repelente natural – citronela ou nim^{72,73} 	
<i>Ações ambientais de controle do vetor</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Jardins <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podagem de árvores de jardins para maior insolação do solo ▪ Retirada de matéria orgânica (folhas, frutas, lixo orgânico, fezes) diariamente ▪ Uso de plantas repelentes citronela (<i>Cymbopogon nardus</i>) ou neem (<i>Azadirachta indica</i>) no ambiente^{73,74} • Aplicação de inseticidas^{2,31,71,72} <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deltametrina/Cipermetrina <ul style="list-style-type: none"> ○ Nos canis, no peridomicílio e intradomicílio (paredes) ○ Em locais onde os cães permanecem por mais tempo ○ Aplicações a cada três a seis meses ou conforme a necessidade 	

Comentários Finais

Em relação ao tratamento da LVC salientamos que ele deve ser realizado sob estrita supervisão do médico-veterinário e que conforme demonstrado pela literatura ele apresenta melhores resultados quando utilizado com associação de drogas^{8,14}, tendo como base uma droga leishmanicida (miltefosina). Além disso, o cão em tratamento deve ter uma boa alimentação, cuidados gerais de vacinação e controle de ecto e endoparasitos.

Além disso, é importante que o médico-veterinário clínico e aquele ligado a saúde pública compreendam que o conceito “Saúde Única” deve ser incorporado à prática. As metas a serem alcançadas no Brasil em relação a LV dependem em muito da medicina veterinária. O médico-veterinário é essencial no combate a essa zoonose e pode contribuir de forma decisiva nos seus pontos determinantes, promovendo avanços no diagnóstico dos cães infectados, executando correto estadiamento e manejo dos cães expostos/infectados/doentes, orientando a comunidade no combate ao vetor com uso de produtos diretamente nos animais e no ambiente, estimulando a vacinação dos cães contra a LVC, influenciando em políticas públicas de controle da população canina através de práticas éticas e, por fim, assumindo seu papel na educação em

saúde. Somente assim conseguiremos evoluir na práxis “Saúde Única” que somente existe quando a “Saúde é Compartilhada” entre o homem, os animais e o meio ambiente^{14,35,70,71}.

Referências

1. Ribeiro VM. Leishmaniose visceral canina: aspectos de tratamento e controle. Rev Clin Vet. 2007 Nov-Dec;12(71):66-76.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Atlas de leishmaniose tegumentar americana diagnósticos clínicos e diferencial. Brasília: MS; 2006.
3. Nogueira FS, Ribeiro VM. Leishmaniose visceral. In: Jericó MM, Andrade Neto JPA, Kogika MM. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: Roca; 2015. p. 718-33.
4. Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Pinelli E, Del Real G, Molina R, Vitutia MM, Canavate MC, Nieto J. A laboratory model of canine leishmaniasis: the inoculation of dogs with *Leishmania infantum* promastigotes from midguts of experimentally infected phlebotomine sandflies. Parasite, 1994, 7, 311-318.
5. Mancianti F, Gramiccia M, Gradoni L, S. Pieri, “Studies on canine leishmaniasis control. 1. Evolution of infection of different clinical forms of canine leishmaniasis following antimonial BioMed

Research International 11 treatment,” Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 82, no. 4, pp. 566-567, 1988.

6. Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol.* 2009 Oct;165(1-2):1-18.

7. Ribeiro RR, Michalick MSM, Silva ME, Santos CCP, Frézard FJG, Silva SM. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *Hindawi BioMed Research International Volume 2018, Article ID 3296893, 12 pages* <https://doi.org/10.1155/2018/3296893>.

8. Solano-Gallego L, Miro G, Koutinas AF, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. “LeishVet ´ guidelines for the practical management of canine leishmaniasis,” *Parasites & Vectors*, vol. 4, article 86, 2011.

9. Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniosis: new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends Parasitol.* 2008 Jul;24(7):324-30.

10. Abranches P, Silva-Pereira MC, Conceição-Silva FM, Santos-Gomes GM, Janz JG. Canine leishmaniasis: pathological and ecological factors influencing transmission of infection. *J Parasitol.*

1991 Aug;77(4):557-61.

11. Cardoso L, Schallig HD, Neto F, Kroon N, Rodrigues M. Serological survey of *Leishmania* infection in dogs from the municipality of Peso da Regua (Alto Douro, Portugal) using the direct agglutination test (DAT) and fast agglutination screening test (FAST). *Acta Trop.* 2004 Jul;91(2):95-100.

12. Rodriguez-Cortes, A., Fernandez-Bellon, H., Ramis, A., Ferrer, L., Alberola, J. and Solano-Gallego, L. (2007). *Leishmania*-specific isotype levels and their relationship with specific cell-mediated immunity parameters in canine leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 116, 190–198.

13. Liu D, Uzonna E. The early interaction of *Leishmania* with macrophages and dendritic cells and its influence on the host immune response. June 2012 *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2(83):83 Doi 10.3389/fcimb.2012.00083.

14. Brasileish – Grupo de estudo em leishmaniose animal. Fonseca ALS, Rodriguez A, Nogueira FS, Dantas-Torres F, Menz I, Werkhäuser M, et al. BRASILEISH - Grupo de Estudo em Leishmaniose Animal. Diretrizes para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção da leishmaniose canina. Ed. Agitta, Três Lagoas - MS 2018 (Publicação Oficial).

15. Ezquerro, JA. Las leishmaniasis: de La biología al control. 2nd ed. Madrid: Laboratorios Intervet; 2001.
16. Feitosa MM, Ikeda FA, Luvizotto MC, Perri SHV. Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba – São Paulo (Brasil). Clin Vet. 2000;5(28):36-44.
17. Slappendel RJ. Canine leishmaniasis. A review based on 95 cases in The Netherlands. Vet Q. 1988 jan;10(1):1-16.
18. Ciaramella P, Oliva G, De Luna R, Gradoni L, Ambrosio R, Cortese L, et al. A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected with *L. infantum*. Vet Rec. 1997 Nov;141(21):539-43.
19. Ribeiro VM. Leishmanioses. In: Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais; De Nardi AB, Roza MR, organizadores. PROMEVET Pequenos Animais: Programa de Atualização em Medicina Veterinária: Ciclo 1. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2016. p. 39-89. (Sistema de Educação Continuada a Distância; v. 3).
20. Giannuzzi AP, Ricciardi M, De Simone A, Gernone F. Neurological manifestations in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*: descriptions of 10 cases and a review of the literature. Journal of Small Animal Practice (2017) 58,

125-138 Doi: 10.1111/jsap.12650.

21. Paltrinieri S., Solano-Gallego L., Fondati A., Lubas G., Gradoni L., Castagnaro et al. (2010). Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(11), 1184–1191.

22. Regina-Silva S, Feres AMLT, França-Silva JC, Dias ES, Michalsky ÉM, Andrade HM et al. (2016). Field randomized trial to evaluate the efficacy of the Leish-Tec® vaccine against canine visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *Vaccine*, 34(19), 2233-2239. Doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.019.

23. Fernandes CB, Junior JTM, de Jesus C, Souza BMPS, Lorangeira DF, Fraga DBM et al. (2014). Comparison of two commercial vaccines against visceral leishmaniasis in dogs from endemic areas: IgG, and subclasses, parasitism, and parasite transmission by xenodiagnosis. *Vaccine*, 32(11), 1287–1295. doi:10.1016/j.vaccine.2013.12.046.

24. Campos MP, De Luca PM, Santos AR, Souza RSMM, Mendes Júnior AAV, Barros RS, Figueiredo FB. Can vaccines against canine visceral leishmaniasis interfere with the serological diagnostics recommended by the Brazilian Ministry of Health? *Ciência Rural*, Santa Maria, v.47: 04, e20160846, 2017 <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20160846>.

25. Baneth G, Solano-Galeno L. Leishmaniasis. In: Greene CE. Infectious diseases of the dog and cat. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2012. p. 734-49.
26. Ribeiro VM, Miranda JB, Marcelino AP, Andrade HM, Reis IA, Cardoso MS et al. Performance of different serological tests in the diagnosis of natural infection by *Leishmania infantum* in dogs. *Veterinary Parasitology* 274 (2019) 108920 <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.08.014>.
27. Silva DA, Madeira MF, Teixeira AC, Souza CM, Figueiredo FB. Laboratory tests performed on *Leishmania* seroreactive dogs euthanized by the leishmaniasis control program. *Vet Parasitol.* 2011 Jun;179(1-3):257-61.
28. Martínez V, Quilez J, Sanchez A, Roura X, Francino O, Altet L. Canine leishmaniasis: the key points for qPCR result interpretation. *Parasites & Vectors* 2011, 4:57 <http://www.parasitesandvectors.com/content/4/1/57>.
29. Oliva G, Roura X, Crotti A., Maroli M., Castagnaro M., Gradoni L., Lubas G, Paltrinieri S, Zatelli A, Zini E. (2010). Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(11), 1192–1198. doi:10.2460/javma.236.11.1192.
30. Pinto AJW, Ribeiro VM. Leishguide MSD. São Paulo: MSD, 2019 (Publicação comercial do la-

boratório MSD de orientação a médicos veterinários - Leishmaniose Canina).

31. Ribeiro VM. Atualização em leishmanioses. In: Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais; Roza MR, Oliveira, ALA, organizadores. PROMOVET Pequenos Animais: Programa de Atualização em Medicina Veterinária: Ciclo 5. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2020. P. 75-109. (Sistema de Educação Continuada a Distância; v.4).

32. Nogueira FS, Avino VC, Galvis-Ovallos F, Pereira-Chioccola VL, Moreira MAB, Romariz APPL et al. Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil. *Parasites & Vectors* (2019) 12:79 <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3323-0>.

33. Nota técnica nº 11/2016/cpv/dfip/sda/gm/ MAPA Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários-DFIP-SDA – CPV processo nº 21000.042544/2016-94.

34. Portaria Interministerial nº 1.426, de 11 de julho de 2008. Ministério da Saúde. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri1426_11_07_2008.html.

35. Ribeiro VM, Silva SM, Menz I, Tabanez P, Nogueira FS, Werkauser M et al. Control of visceral leishmaniasis in Brazil: recommendations from

Brasileish. Parasites & Vectors 2013, 6:8.

36. Unger C, Damenz W, Fleer EA, Kim DJ, Breiser A, Hilgard P, et al. Hexadecyl phosphocholine, a new ether lipid analogue. Studies on the antineoplastic activity in vitro and in vivo. Acta Oncologica. 1989; 28:213–7.

37. Croft SL, Snowdon D, Yardley V. The activities of four anticancer alkyllysophospholipids against *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei*. J Antimicrob Chemother. 1996; 38:10417.

38. Le Fichoux Y, Rousseau D, Ferrua B, Ruelle S, Lelièvre A, Grousseau D, Kubar J. Short- and long-term efficacy of hexadecylphosphocholine against established *Leishmania infantum* infection in BALB/c Mice. Antimicrob Agents Theraper. 1998; 42:3654–8.

39. Eue I, Zeisig R, Arndt D. Alkyl phosphocholine-induced production of nitricoxide and tumor necrosis factor alpha by U 937 cells. J Cancer Res Clin Oncol. 1995; 121:350–6.

40. Safa O, Parkin SM, Bibby MC. Il-1 gene expression in human mammary tumour xenografts after treatment with hexadecyl phosphocholine. Biochem Soc Trans. 1997; 25:265S.

41. Zeisig R, Eue I, Arndt D. Influence of hexadecyl phosphocholine on the release of tumor necrosis factor and nitroxide from peritoneal macro-

phages in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1995; 121:69–75.

42. Safa O, Parkin SM, Matthew AM, Bibby MC. Morphological and immunological observations on the effects of hexadecyl phosphocholine (HPC) in nude mice bearing mt-1 breast cancer xenografts. *Anticancer Res.* 1997; 17:37–43.

43. Miró G, Oliva G, Cruz I, Cañavate C, Mortarino M, Vischer C, Bianciardi P. Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. *Vet Dermatol*, 2009 Oct;20(5-6):397-404. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00824.

44. Manna L, Corso R, Galiero G, Cerrone A, Muzj P, Gravino AE. Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. *Parasit Vectors.* 2015 May 28; 8:289. doi: 10.1186/s13071-015-0896-0.PMID: 26017164.

45. Manna L, Vitale F, Reale S, Picillo E, Neglia G, Vescio F, Gravino AE. Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. *Vet J.* 2009 Dec;182(3):441-5. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.08.009. Epub 2008 Sep 24.

46. Looker DL, Mark JJ, Berens RL. Mechanisms of action of pyrazolopyrimidines in *Leishmania donovani*. *The Journal of Biological Chemistry*, v.261, p.9412-9415, 1986.

47. Baneth G, Shaw SE. Chemotherapy of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, v. 106, p. 315-324, 2002.
48. Nieto J, Saugar JM, Miret J, González F. Leishmaniosis canina Terapeutica. La Leishmaniosis canina 1ª parte. Información Veterinaria. Revista Oficial del Consejo General de Colegios Veterinarios de España. Junio, p. 34-40, 2005.
49. Guarga JL, Moreno J, Lucientes J, Gracia MJ, Peribanez MA, Alvar J, Castillo JA. Canine leishmaniasis transmission: higher infectivity amongst naturally infected dogs to sand flies is associated with lower proportions of T helper cells. *Research in Veterinary Science*, v. 69, p. 249-253, 2000.
50. Neogy AB, Vouldoukis I, Costa JM, Monjour I. The Veterinary Group of Lupino, Exploitation of parasite derived antigen in therapeutic success against canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, v.54, 367-373, 1994.
51. Borja-Cabrera GP, Cruz-Mendes A, Paraguai de Souza W, Okada LYH, Trivellato FAA, Kawazaki JKA et al. Effective immunotherapy against canine visceral leishmaniasis with the FML vaccine. *Vaccine*, v. 22, n 17-18, p. 2234-2243, 2004.
52. Santos FN, Borja-Cabrera GP, Miyashiro IM, Grechi J, Reis AB, Moreira AB et al. Immunotherapy against experimental canine visceral leishma-

niasis with saponin enriched Leishmune® vaccine. Vaccine, v. 14, n. 25(33), p. 6176-6190, 2007.

53. Santiago MEB, Neto LS, Alexandre EC, Munari DP, Andrade MMC, Somenzari MA et al. Improvement in clinical signs and cellular immunity of dogs with visceral leishmaniasis using the immunomodulator P-MAPA. Acta Tropica, 127 (2013), 174-180.

54. Ribeiro VM, Bahia EM, Teles PPA. Evaluation of immunotherapy assessment LeishTec associated with allopurinol in dogs naturally infected by *Leishmania infantum* – preliminary results. In: Fifty World Congresso in Leishmaniasis; 2013; Porto de Galinhas, Pernambuco, Brazil.

55. 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.

56. Toepp A, Larson M, Wilson G, Benneti C, Leal-Lima A, Anderson B, et al. Randomized, controlled, double-blinded field trial to assess *Leishmania* vaccine e_ effectiveness as immunotherapy for canine leishmaniosis. Vaccine (2018), <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.087>.

57. Hinterberger-Fischer M. Prolactin as pro-inflammatory cytokine. Consideration on consoli-

dated immunotherapy after high dosage therapy. *Acta Med Austriaca Suppl* 2000; 52:16–20.

58. Gómez-Ochoa P, Castillo JA, Gascón JJ, Zarate JJ, Alvarez F, Couto GG. Use of domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniasis: a critical trial. *Vet J.* 2009. 179(2):259-63.

59. Sabaté D, Llinás J, Homedes J, Sust M, Ferrer L. A single-centre, open-label, controlled, randomized clinical trial to assess the preventive efficacy of a domperidone-based treatment programme against clinical canine leishmaniasis in a high prevalence area. *Prev Vet Med.* 2014; 115(1): 56-63.

60. Travi BL, Miró G. Use of domperidone in canine visceral leishmaniasis: gaps in veterinary knowledge and epidemiological implications. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol.* 113(11): e180301, 2018.

61. Ribeiro VM, Michalick MSM. Protocolos terapêuticos e controle da leishmaniose visceral canina. *Nosso Clínico*, n. 24, p. 10-20, 2001.

62. Corrales GM, Moreno MR. Leishmaniasis canina: manejo clínico y situación actual en España. *Química Farmacéutica Bayer, S.A*, 2006.

63. Amuzategui I, Sainz A, Rodriguez F, Tesouro MA. Tratamiento de la leishmaniosis canina. *Medicina Veterinaria*, v. 12, n. 5, p. 289-298, 1995.

64. Swann JW, Garden OA, Fellman CL, Glanemann B, Goggs R, LeVine DN et al. ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019; 33:1141–1172. DOI: 10.1111/jvim.15463.

65. <http://www.iris-kidney.com/> © 2019 International Renal Interest Society (IRIS) Ltd. IRIS Ltd. is an independent non-profit organization limited by guarantee in the UK (Registered Number 10213173).

66. Bianciardi P, Fasanella A, Foglia Manzilo A, Trotta T, Pagano A, Sorino S, et al. The efficacy of enrofloxacin, alone or combined with metronidazole, in the therapy of canine leishmaniasis. *Parasitol Res.* 2004 Aug;93(6):486-92.

67. Ioannis Vouldoukis I, Sandrine Rougier S, Dugas B, Pino P, Mazier D, Woehrlé F. Canine visceral leishmaniasis: comparison of in vitro leishmanicidal activity of marbofloxacin, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate. *Vet Parasitol.* 2006 Jan 30;135(2):137-46. doi: 10.1016.

68. Rougier S, Vouldoukis I, Fournel S, Pérès S, Woehrlé F. Efficacy of different treatment regimens of marbofloxacin in canine visceral leishmaniasis: a pilot study. *Vet Parasitol.* 2008 May;153(3-4):244-54.

69. <http://sistemasweb.agricultura.gov.br/pages/SIPEAGRO.html>
70. Dantas-Torres F, Miró G, Baneth G, Bourdeau P, Breitschwerdt E, Capelli G et al. Canine Leishmaniasis Control in the Context of One Health. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 25, No. 12, December 2019.
71. Ribeiro VM, Pinto AJW. Os princípios de Saúde Única e a Leishmaniose Canina. *Nosso Clínico*, Ano XXIII, n.134, p.6-12, março/abril, 2020.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ed. MS; 2004.
73. Bueno VS, Andrade CFS. Avaliação preliminar de óleos essenciais de plantas como repelentes para *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera: Culicidae). *Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu*, v.12, n.2, p.215-219, 2010.
74. Maciel MV, Morais SM, Bevilaqua CML, Raffaella A. Silva RA, Barros RS, Sousa RN. In vitro insecticidal activity of seed neem oil on *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae). *Rev. Bras. Parasitol. Vet., Jaboticabal*, v. 19, n. 1, p. 7-11, jan.-mar. 2010. ISSN 0103-846X (impresso) / ISSN 1984-2961 .

Capítulo VII

Vacinas Antileishmaniose Visceral Canina

Autora:

Mary Marcondes

Instituição: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Estadual Paulista - Unesp, Campus de Araçatuba.

Vacinas Existentes no Brasil e no Mundo

A primeira vacina contra Leishmaniose visceral canina (LVC) registrada no Brasil, no ano de 2003, foi a Leishmune® (inicialmente Fort Doge, posteriormente Pfizer e finalmente Zoetis Saúde Animal). Por não atender satisfatoriamente os requerimentos para os estudos da fase 3 sobre a eficácia vacinal, em 2014 ela foi retirada do mercado. A vacina possuía como antígeno um complexo glicoproteico contendo fucose e manose, obtido a partir de promastigotas de *Leishmania donovani*, denominado FML (Fucose Manose Ligand). A segunda vacina, cujo registro no Brasil foi obtido em 2006, foi a Leish-Tec® (inicialmente Hertape Calier Saúde Animal, atualmente Ceva Saúde Animal), no momento a única comercializada no país. Outras duas vacinas são atualmente comercializadas no mundo; a CaniLeish® (Virbac Animal Health), licenciada na Europa em 2011, que posteriormente passou também a obter registro para sua utilização na Argentina e Paraguai, e a LetiFend® (Laboratorios Leti), que em 2016 passou a ter autorização para ser comercializada na Europa.

Tabela 1 - Vacinas contra LVC comercializadas no mundo atualmente, com respectivos laboratórios produtores, antígenos e adjuvantes utilizados, idade mínima para iniciar a primovacinação e protocolo de vacinação a ser instituído.

Nome Comercial (laboratório)	Antígeno	Adjuvante	Idade mínima para iniciar a vacinação	Protocolo de primovacinação	Revacinação
Leish-Tec* (Ceva Saúde Animal)	Proteína recombinante A2 de amastigotas de <i>L. donovani</i>	Saponina	4 meses	3 doses em intervalo de 21 dias	Anual (um ano após a primeira dose da vacina), com uma única dose
Canileish* (Virbac Animal Health)	Proteínas excretadas / secretadas de culturas de <i>L. infantum</i> (LiESP)	Saponina	6 meses	3 doses em intervalo de 21 dias	Anual (um ano após a terceira dose da vacina), com uma única dose
LetiFend* (Laboratorios Leti)	Proteína Q recombinante de <i>L. infantum</i>	Não contém	6 meses	Dose única	Anual com uma única dose

As exigências para registro de vacinas contra LVC no Brasil compreendem três fases: Fase I: estudos de segurança para demonstrar a ausência de efeitos colaterais adversos; Fase II: utilizada para confirmar a segurança, avaliar a imunogenicidade, determinar a via de admi-

nistração, dose e protocolo de vacinação e demonstrar efeito protetor contra infecção e doença; Fase III: estudos a campo, randomizados, controlados, para avaliar a eficácia vacinal.

Eficácia das Vacinas Contra LVC

A eficácia vacinal dos três produtos comercializados atualmente é de cerca de 70%. A vacina LeishTec® demonstrou uma eficácia vacinal de 71,4% quando os resultados foram baseados em exames parasitológicos (Regina-Silva et al., 2016). Entretanto, quando foram acrescentados os resultados de xenodiagnóstico a eficácia vacinal passou a ser de 58%. Isto significa que alguns cães, apesar de possuírem resultados parasitológicos negativos, encontravam-se infectados e foram capazes de infectar flebotomíneos, e demonstra a necessidade do uso concomitante de inseticidas tópicos em cães vacinados. Embora a vacina tenha diminuído a incidência de infecção, não se mostrou efetiva em impedir o desenvolvimento de quadro clínico da doença em um estudo conduzido por Grimaldi et al. (2017).

Embora existam evidências de que a vacina CaniLeish® apresenta uma eficácia vacinal de 68,4% em reduzir o risco de progressão para infecção ativa não controlada ou doença sintomática (Oliva et al., 2014), alguns estudos não

demonstraram que a vacina possa ser eficaz na prevenção da infecção ou da doença em cães (Brianti et al., 2016; Fernandez et al., 2018; Velez et al., 2020). A utilização da vacina Letifend® reduziu a incidência de sinais clínicos relacionados à LVC, demonstrando uma eficácia vacinal de 72%; no entanto, o número de cães com parasitas não chegou a ser significativamente menor no grupo de animais vacinados em relação ao placebo (Cotrina et al., 2018).

Segurança das Vacinas Contra LVC

A ocorrência de reações adversas com o uso de vacinas contra LVC pode chegar a 13% dos animais vacinados, no entanto, são geralmente leves. Os animais podem apresentar dor e edema no local da aplicação da vacina, eventualmente claudicação, apatia e anorexia, mais frequentemente observados após a segunda ou terceira dose da vacina, com uma duração de até cinco dias (Fernandes et al., 2014; Grimaldi et al., 2017; Toepp et al., 2018b).

Uso de Vacinas como Medida de Controle da Leishmaniose Visceral

Do ponto de vista epidemiológico, a utilização de vacinas contra a LVC visa reduzir ou interromper a transmissão de *L. infantum*, não bastando apenas que a doença seja evitada. Os

resultados alcançados até agora não justificam seu uso em larga escala, como medida de saúde pública, já que não existe comprovação de redução da incidência da infecção em humanos, da prevalência da doença em cães e da transmissão do parasito ao vetor. Mais ainda, parte dos cães vacinados contra LVC, mesmo quando assintomáticos, são capazes de infectar flebotomíneos (Bongiorno et al., 2013; Fernandes et al., 2014; Regina-Silva et al., 2016). Modelos matemáticos têm sugerido que as vacinas contra a LVC possuem um efeito limitado ou nenhum efeito sobre a prevalência de infecção em cães e humanos (Sevá et al., 2016; Shimozako et al., 2017).

Outro problema quando do uso de vacinas contra LVC diz respeito à complexidade do diagnóstico da doença, uma vez que os testes sorológicos podem não distinguir entre um cão naturalmente infectado e um cão vacinado. De acordo com o Ministério da Saúde, nos municípios nos quais a LVC é endêmica e nos municípios indenes (áreas de risco mas sem transmissão) só poderão ser utilizadas vacinas que permitam diferenciar cães vacinados de infectados, com kits de diagnósticos registrados no MAPA. A vacina Leish-tec[®] não induziu a reações cruzadas quando da avaliação sorológica nos testes imunodiagnósticos de rotina (DPP[®], ELISA Bio-Manguinhos[®]) na quase totalidade dos cães

(69/70), sendo possível diferenciar um cão vacinado de um infectado (Testasicca et al., 2014). O mesmo não parece acontecer com a vacina CaniLeish[®], já que animais vacinados apresentam resultados sorológicos positivos em testes de rotina, particularmente com a reação de imunofluorescência indireta (Oliva et al., 2014; Starita et al., 2016).

Uso de Vacinas como Medida de Proteção Individual LVC

As vacinas contra LVC podem ser recomendadas por médicos-veterinários de acordo com o estilo de vida do animal, o local onde vive (área endêmica ou não) e o risco de infecção. É de suma importância entender que as vacinas contra a LVC são uma ferramenta a mais para proteger um cão que se encontra exposto, em uma área endêmica para a doença, mas que já faz uso regular de inseticidas tópicos como medida de proteção. Tutores que optam por vacinar seus animais devem ser esclarecidos quanto à importância do uso de inseticidas tópicos, para que não deixem de utilizá-los acreditando que a vacina por si só é uma medida de prevenção da doença e de sua transmissão. É importante que o médico-veterinário conheça as limitações das vacinas, explicando ao tutor que mesmo vacinado o animal pode ser infectado, e que o uso de

vacinas não exclui a possibilidade de desenvolvimento de doença. Animais que não vivem em área endêmica para a doença não necessitam fazer uso de vacinas.

As vacinas deverão ser usadas somente em cães com diagnóstico sorológico negativo para LVC. A esse respeito, é importante salientar que cães assintomáticos e com sorologia negativa podem também estar infectados. Sendo assim, a realização de uma prova sorológica antes da utilização de uma vacina não exclui a possibilidade de que o cão já esteja infectado, mas auxilia a identificar, ao menos, parte da população infectada que já pode ter desenvolvido título de anticorpos, mas ainda não apresenta sintomas da doença. O médico-veterinário deverá obrigatoriamente manter sob sua guarda, durante, no mínimo, três anos após a última dose da vacina, cadastro e registro sobre informações completas do produto (nome, data de fabricação, data de validade, nº de partida, nº de doses), sobre o tutor, e identificação completa do animal vacinado, bem como as datas de vacinação do mesmo.

Uso de Vacinas como Imunoterapia para LVC

A eficácia da vacina LeishTec® como imunoterapia para LVC foi avaliada em um estudo onde cães infectados por *L. infantum*, assintomáticos,

receberam três doses da vacina com intervalo de 14 dias entre elas. O estudo concluiu, após 9 meses de acompanhamento, que o risco para progressão clínica da doença e mortalidade foi menor nos animais com menos de seis anos de idade que foram submetidos à vacinação, sugerindo que a vacina pode ser usada como imunoterapia (Toepp et al., 2018a). No momento não existem vacinas registradas para utilização como imunoterapia e, antes que possam ser indicadas com essa finalidade, novos estudos precisam ser conduzidos a fim de verificar qual seria a resposta em animais acompanhados por um período mais longo e também naqueles com quadro clínico da doença. Caso o profissional veterinário opte pelo seu uso com essa finalidade (uso *off label*), deverá obter o consentimento por escrito do tutor, e obrigatoriamente, associá-la à administração de um medicamento leishmanicida registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e observar os demais critérios e cuidados abordados no capítulo “Leishmaniose Visceral Canina: Diagnóstico, Clínica e Tratamento”, deste Guia.

Perspectivas de Novas Vacinas

Uma vacina anti-*Leishmania* pode exigir tanto um antígeno específico quanto adjuvantes estimuladores do sistema imunológico. Simultaneamente

te ao progresso das tecnologias adjuvantes, os avanços na bioinformática e nas técnicas moleculares ampliaram o número de possíveis alvos específicos de *Leishmania* para uso em uma vacina. Embora muitos antígenos tenham sido avaliados contra várias espécies de *Leishmania*, tais como vacinas de subunidades que utilizam antígenos recombinantes, poucos avançaram para ensaios clínicos em humanos ou cães. Não é possível saber se existe, na próxima década, perspectiva de desenvolvimento de uma vacina que proteja cães da infecção por *Leishmania*, principalmente pelos mecanismos envolvidos na forma do parasita se evadir do sistema imune do hospedeiro.

Referências

1. Bongiorno G, Papparcone R, Manzillo VF, Oliva G, Cuisinerc A, Gradoni L. 2013. Vaccination with LiESP/QA-21 (CaniLeish®) reduces the intensity of infection in *Phlebotomus perniciosus* fed on *Leishmania infantum* infected dogs—A preliminar xenodiagnosis study. *Vet. Parasitol.* 197, 691-695.
2. Brianti E, Napoli E, Gaglio G et al. Field evaluation of two different treatment approaches and their ability to control fleas and prevent canine leishmaniosis in a highly endemic area. *PLoS*

Negl Trop Dis 2016: Sep 15;10(9):e0004987.

3. Cotrina FJ, Iniesta V, Monroy I et al. A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine*. 2018; 36 (15):1972–82.

4. Fernandes CB, Magalhães Junior JT, de Jesus C, Souza BMPS, Lorangeira DF, Fraga DBM, Veras PST, Barrouin-Melo SM. 2014. Comparison of two commercial vaccines against visceral leishmaniasis in dogs from endemic areas: IgG, and subclasses, parasitism, and parasite transmission by xenodiagnosis. *Vaccine* 5, 1287–1295.

5. Fernandez M, Tabar M D, Areas A, Mateu C, Homedes J, Roura, X. 2018. Comparison of efficacy and safety of preventive measures used against canine leishmaniasis in southern European countries: Longitudinal retrospective study in 1647 client-owned dogs (2012–2016). *Vet. Parasitol.* 263, p.10-17.

6. Grimaldi G Jr, Teva A, Dos-Santos CB, Santos FN, Pinto ID, Fux B, et al. Field trial of efficacy of the Leish-tec® vaccine against canine leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in an endemic area with high transmission rates. *PLoS One* 2017 September 27; 12(9): e0185438. doi: 10.1371/journal.pone.0185438. eCollection

2017.

7. Oliva G, Nieto J, Foglia Manzillo V, Cappiello S, Fiorentino E, Di Muccio T, Scalone A, Moreno J, Chicharro C, Carrillo E, Butaud T, Guegand L, Martin V, Cuisinier AM, McGahie D, Gueguen S, Cañavate C, Gradoni L. 2014. A randomised, double-blind, controlled efficacy trial of the LiESP/QA-21 vaccine in naïve dogs exposed to two *Leishmania infantum* transmission seasons. PLoS Negl Trop Dis 8(10): e3213. doi:10.1371/journal.pntd.0003213.

8. Regina-Silva S, Feres AMLT, França-Silva JC, Dias ES, Michalsky EM, Andrade HM, Coelho EAF, Ribeiro GM, Fernandes AP, Machado-Coelho GLL. 2016. Field randomized trial to evaluate the efficacy of the Leish-Tec[®] vaccine against canine visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. Vaccine 34, 2233–2239.

9. Shimozako HJ, Wu J, Massad E. 2017. Mathematical modelling for zoonotic visceral leishmaniasis dynamics: a new analysis considering updated parameters and notified human Brazilian data. Infect Dis Model, 2(2), p.143–160.

10. Sevá AP, Ovallos FG, Amaku M, Carrillo E, Moreno J, Galati EAB, et al. 2016. Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral Leishmaniasis in Brazil. PLoS ONE 11(7): e0160058. doi:10.1371/journal.pone.0160058.

11. Starita C, Gavazza A, Lubas G. 2016. Hematological, biochemical, and serological findings in healthy canine blood donors after the administration of CaniLeish vaccine. *Vet. Med. Int.* 2016:4601893. doi: 10.1155/2016/4601893.
12. Testasicca MCS, dos Santos MS, Machado LM et al. 2014. Antibody responses induced by Leish-Tec[®], an A2-based vaccine for visceral leishmaniasis, in a heterogeneous canine population. *Vet Parasitol.* 204:169–76.
13. Toepp A, Larson M, Wilson G et al. 2018a. Randomized, controlled, double-blinded field trial to assess *Leishmania* vaccine effectiveness as immunotherapy for canine leishmaniosis. *Vaccine.* 36: 6433-6441.
14. Toepp A, Larson M, Grinnage-Pulley T et al. 2018b. Safety analysis of *Leishmania* vaccine used in a randomized canine vaccine/immunotherapy trial. *Am J Trop Med Hyg.* 98:1332–8.
15. Velez R, Domenech E, Rodríguez-Cortés A et al. 2020. Evaluation of canine leishmaniosis vaccine CaniLeish[®] under field conditions in native dog populations from an endemic Mediterranean area - A randomized controlled trial. *Acta Trop.* 205, 105387.

Capítulo VIII

Estratégias de Prevenção da Leishmaniose Visceral

Autora:

Rafaella Albuquerque e Silva

Instituição: Consultora Técnica do Ministério da Saúde

Centro Universitário de Brasília (Uniceub)

Prevenção, em termos de saúde, é uma ação tomada para impedir o estabelecimento e ou o progresso de uma doença, baseando-se em atividades específicas que reduzam a frequência das doenças em uma população (1-2).

As estratégias de prevenção da leishmaniose visceral devem contemplar as atividades que reduzam a interação entre os vetores e os reservatórios (silvestres ou domésticos), bem como entre os vetores e os hospedeiros suscetíveis. Atividades como uso de produtos repelentes e inseticidas, vacinação dos cães, manejo ambiental das residências e não exposição aos horários de atuação do vetor (período crepuscular e noturno) são medidas preventivas recomendadas pelo Ministério da Saúde.

Produtos Repelentes e Inseticidas

Coleiras Impregnadas com Inseticida

A eficácia de coleiras impregnadas com deltametrina a 4% foi comprovada tanto em laboratório como em campo (3-7). Estudos de campo conduzidos em municípios endêmicos para LV demonstraram redução da prevalência canina e incidência humana em áreas com uso das coleiras impregnadas com deltametrina a 4% (6, 8, 9). Neste mesmo contexto, entretanto considerando um “n” reduzido de cães, um trabalho foi desen-

cadeado em um canil na região de Campânia, na Itália. Foi observada proteção de 72,3% no primeiro ano e 45,1% no segundo ano. A taxa de proteção cumulativa observada no final do estudo foi de 50,8%, considerada positiva, uma vez que estes cães, além de serem somente uma amostra do total de cães presentes no canil, que mantinha em torno de 500 cães, conviviam com diversos cães infectados por *Leishmania* (10).

Estudo baseado em modelagem matemática também demonstrou que o uso de coleiras impregnadas com inseticida, quando utilizado com taxa de cobertura de 90%, reduziu a prevalência de cães soropositivos e a incidência de casos humanos a zero (11). Similarmente, modelagem matemática utilizando parâmetros relacionados ao vetor demonstrou a superioridade de proteção do uso da coleira quando comparada a realização da eutanásia, representados por 60% contra 50% respectivamente (4).

A avaliação do impacto do uso de coleiras impregnadas na redução da incidência de casos humanos também já foi demonstrada. Mazloumi Gavvani et al. (2002) (4) no Irã, observaram redução da soroconversão em cães e humanos após um ano de estudo. Na área de intervenção, a soroconversão em crianças foi de 1,49% enquanto que na área controle foi de 2,41% (OR 0,57 - IC 95% = 0,36-0,9).

Mais recentemente, em estudo desenvolvido em Juatuba, Minas Gerais a taxa de incidência de cães na área de intervenção foi de 3,51% (IC95% de 1,30 a 7,48) enquanto que a taxa de incidência de cães na área controle foi de 11,81% (IC95% de 7,03 a 18,23), demonstrando a capacidade de redução da incidência da doença em cães (12).

Até 2012, somente a coleira impregnada com deltametrina a 4% (Scalibor®) tinha registro no Brasil. Recentemente, outras duas coleiras, com princípios ativos distintos da Scalibor®, foram registradas. São elas a Seresto®, a base de imidacloprida (neonicotinóide) e flumetrina (piretróide); e a Leevre®, composta por deltametrina e propoxur, piretróide e carbamato, respectivamente.

O uso da coleira Seresto®, no tocante ao controle da população de flebotomíneos, apresentou eficácia de 93,4% em estudo multicêntrico, controlado, realizado na região de Sicília, Itália (15).

Com o surgimento de coleiras com diversas composições químicas, como Seresto® e Leevre®, estudos comparativos estão sendo desenvolvidos. Brianti et al (2016) (15) demonstraram a superioridade da coleira Seresto®, contra a infestação por pulgas e flebotomíneos, quando comparada a Scalibor®. No tocante a infecção por *L. infantum*, a incidência foi de 5,5% e 20% em cães que utilizaram Seresto® e Scalibor® respectivamente, com taxa de prevenção de

88,3% para Seresto® e 61,8% para Scalibor®.

Objetivando a comprovação, em larga escala, da efetividade das coleiras impregnadas com inseticida (Scalibor®), um projeto multicêntrico foi financiado pelo Ministério da Saúde em 2012. O estudo foi realizado em 17 municípios brasileiros, com uma estimativa de 85.000 cães encoleirados em um período de 24 meses. Semestralmente os animais eram testados para LVC, seguindo o protocolo atualmente preconizado pelo MS.

Resultados preliminares demonstraram redução da prevalência da LVC, considerando todos os municípios, em 40% (16-18). No tocante a incidência da doença em humanos, esta teve uma redução em 11% durante o período de estudo. Neste sentido, uma avaliação de custo-efetividade foi conduzida e estas foram consideradas custo efetivas quando comparadas às outras medidas preconizadas pelo Programa de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral (vigilância e manejo de reservatórios e controle de vetores). Dessa forma, as coleiras serão incorporadas como ferramenta de controle da LV pelo Ministério da Saúde.

Para a incorporação, os municípios brasileiros elegíveis serão aqueles classificados epidemiologicamente como de transmissão alta, intensa e muito intensa para leishmaniose visceral, que comprovarem capacidade operacional para a re-

alização do encoleiramento bem como das demais atividades que compõem o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde.

É importante enfatizar a necessidade de apoio dos médicos-veterinários pertencentes a iniciativa privada ou pública, no tocante ao repasse de informações sobre as medidas de prevenção da LVC, incluindo os cuidados individuais relacionados ao uso de coleiras impregnadas com inseticida como: tempo de uso das coleiras, garantindo a maior residualidade do inseticida no animal, além da realização da troca das coleiras em tempo oportuno; prevenção de intoxicações (ou outros efeitos adversos); e indicação de outras medidas de proteção individual complementares ao uso da coleiras, como a telagem dos canis.

Mosquiteiros Impregnados com Inseticida

O uso de mosquiteiros impregnados já é uma estratégia utilizada para controle da malária em áreas endêmicas preconizada pela Organização Mundial de Saúde, entretanto com efetividade ainda não comprovada no Brasil (19).

Quando se trata de controle das populações de flebotomíneos, os estudos com mosquiteiros impregnados com inseticida publicados são voltados principalmente para os vetores transmissores da leishmaniose tegumentar (LT). Em revisão

sistemática e metanálise realizada por Wilson et al (2014) (20), de 21 artigos incluídos na revisão somente quatro, que tratavam sobre LT, participaram da metanálise e em conjunto evidenciaram uma eficácia de 77% na utilização dos mosquiteiros impregnados com inseticida (IC95%: 39-91%).

Estudos desenvolvidos em seis vilas do noroeste da região de Cukurova, na Turquia, demonstraram eficácia de 92,2% dos mosquiteiros impregnados com inseticida (permetrina 2% e butóxido de piperonilo 1%), e redução da incidência de casos de LT nas áreas de utilização desta intervenção, de 4,78% para 0,37% (21). Estes estudos evidenciam a possibilidade promissora da utilização de mosquiteiros impregnados em áreas endêmicas para LT, entretanto necessitando a avaliação da efetividade para vetores de LV no Brasil.

Spot-on

A utilização de spots-on é amplamente recomendada para o controle de ectoparasitas, principalmente pulgas e carrapatos. Ademais, spots-on compostos por solução de permetrina a 65% já demonstraram eficácia considerável contra flebotômíneos em estudos de laboratório e de campo (22, 23). Ferroglio et al. (2008) (23) compararam o uso periódico de spot-on a base de permetrina a

65% com coleiras impregnadas com deltametrina a 4%. Não houve diferença entre os grupos, ambos apresentaram incidência de 2,5%, enquanto o grupo controle, não tratado com nenhuma dessas duas ferramentas, apresentou incidência de 15%, com diferença estatisticamente significativa entre este último e os grupos tratados ($x^2 = 12.4$; $P = 0.0004$). Vale ressaltar que, durante os seis meses de estudo, o uso do spot-on era mensal enquanto a troca da coleira somente ocorreu em caso de perda da mesma.

Vacinas

Pesquisas pré-clínicas utilizando modelos de roedores avaliaram a eficácia de várias categorias de antígenos de *Leishmania*, incluindo parasitos mortos, frações purificadas por células, componentes ou subunidades de proteínas parasitárias, dentre outros. As combinações de antígenos e adjuvantes para cada tipo de antígeno também já foram testados em modelo animal utilizando cães, porém resultaram em proteção limitada a estes. Dentre as combinações existentes, o antígeno A2 recombinante associado à saponina, componentes da vacina LeishTec®, conferiu cerca de 40% de proteção contra a infecção por *Leishmania* (24-26). Esta vacina então recebeu registro final no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) como medida prote-

tiva individual contra LVC. Apesar de registrada, não existem evidências para comprovar a efetividade do seu uso como ferramenta de saúde pública, ou seja, não há comprovação de que o uso em massa da vacina em cães pode reduzir casos humanos da doença. Ademais, em estudo realizado por Fernandes et al. (2014) (27), 7,9% dos animais vacinados com LeishTec® apresentaram parasitismo e 5,1% foram capazes de infectar o vetor. Além disso, cerca de 13,3% dos animais apresentaram efeitos adversos sistêmicos, incluindo apatia, anorexia, dor, claudicação e edema.

A vacina LeishTec, única com registro no MAPA, é primariamente classificada como medida de prevenção individual, com eficácia comprovada, e seu uso individual deve ser estimulado pelos médicos-veterinários.

Manejo Ambiental

O manejo ambiental é uma ferramenta que visa reduzir o contato homem-vetor e, assim, novos casos da doença. Mudanças ambientais como limpeza, remoção de resíduos orgânicos, poda de árvores e redução de fontes de umidade são medidas que impedem o desenvolvimento das formas imaturas do vetor, uma vez que estas necessitam de matéria orgânica, temperatura e umidade (28,29). Neste contexto, sugere-se que

há um impacto direto na curva populacional de vetores na área em que esta atividade é aplicada, o que demonstra que essa pode ser uma ferramenta positiva para populações expostas ao risco de adquirir LV (28-30).

Recentemente, estudo realizado por Lara e Silva et al (2017) (31) demonstrou esse impacto na população de *Lu. longipalpis* em área de utilização do manejo de reservatórios domésticos associado ao manejo ambiental, comprovando que esta associação foi mais efetiva do que manejo de reservatórios associados a borrifação. Mesmo com a evidência apresentada, ainda não existe um protocolo validado para o desenvolvimento homogêneo do manejo ambiental no Brasil, o que demonstra a necessidade urgente de realização de estudos nesta temática.

A participação do médico-veterinário como profissional pertencente ao Núcleo de Apoio a Estratégia de Saúde da Família (NASF) é fundamental para a determinação de risco de natureza física, química, biológica, ambiental e social, sendo sua função conhecer, identificar, dimensionar e intervir sobre os fatores de risco existentes em cada local e, desta forma, contribuir para a conscientização da população quanto à realização do manejo ambiental.

Ademais, considerando a interface dos médicos-veterinários pertencentes a outros setores per-

tencentos a outras setores, incluindo o privado, com a população, ressalta-se a sua importância no repasse de informações sobre toda e qualquer estratégia utilizada para prevenção de LVC.

Comunicação, Educação em Saúde e Mobilização Social

A falta de consentimento dos moradores à prática das atividades relacionadas aos vetores e reservatórios muitas vezes está relacionado à falta de informação sobre a doença, seus riscos e meios de controle. Nesta situação, resta ao poder público orientar a população quanto a adoção das medidas preventivas para LVC, além de alertar quanto aos riscos advindos da não adesão às medidas de controle vetorial (manejo ambiental e borrifação do imóvel) e manejo de reservatórios domésticos, seja para o tratamento ou para a eutanásia do animal. Neste sentido, se faz fundamental a incorporação também estratégias focadas na conscientização da população para a realização das atividades preconizadas pelo programa. Neste contexto, mais uma vez o médico-veterinário expressa um importante papel, pois, considerando que possui uma expressiva interface com a população a partir das suas áreas de atuação (saúde pública, clínica de pequenos animais, dentre outras áreas) é visto pela população como fonte inesgotável de informação.

O conhecimento sobre a doença para as comunidades é essencial para uma abordagem adequada à prevenção e controle desta doença. A disposição e o empenho político, bem como a cooperação intersetorial entre ministérios e agências são cruciais para garantir o sucesso das ações de controle (32).

A contextualização do risco de transmissão da LV é complexo e envolve o aprofundamento dos estudos sobre os determinantes sociais em saúde, além da necessidade de avaliação da percepção do risco por cada grupo social envolvido. Portanto, a contextualização biológica e social é uma abordagem essencial para promover a participação e colaboração comunitária. Esta participação implica pensar em conjunto com a comunidade sobre as medidas mais apropriadas para o controle desta doença localmente.

Referências

1. Leavell, S. & Clarck, E. G. *Medicina Preventiva*. São Paulo: McGraw-Hill, 1976.
2. “The concept of health and the difference between promotion and prevention”, publicado nos *Cadernos de Saúde Pública* (Czeresnia, 1999). In: Czeresnia D, Freitas CM (org.). *Promoção da Saúde: conceitos, reflexões, tendências*. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2003: 39-53.
3. David JR, Stamm LM, Bezerra HS, Souza RN, Killick-Kendrick R, Lima JWO. Deltamethrin-impregnated dog collars have a potente anti-feeding and insecticidal effect on *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia migonei*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(6):839-47.
4. Mazloui Gavvani AS, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched clusters randomized trial. *Lancet*. 2002; 360(9330):374-9.
5. Reithinger R, Coleman PG, Alexander B, Vieira EP, Assis G, Davies CR. Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? *Int J Parasitol*. 2004;34(1):55-62.

6. Brazuna JCM (2012). Estudos sobre leishmaniose visceral humana e canina no município de Campo Grande, MS, Brasil. Tese de Doutorado, 118 pp. Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.
7. Costa DNCC, Codeço CT, Silva MA, Werneck GL. Culling Dogs in Scenarios of Imperfect Control: Realistic Impact on the Prevalence of Canine Visceral Leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8).
8. Camargo-Neves VLF. Aspectos epidemiológicos e avaliação das medidas de controle da leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo, Brasil [Doctoral Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2004.
9. Aoun K, Chouih E, Boufaden I, Mahmoud R, Bouratbine A, Bedoui K. Efficacy of Deltamethrine-impregnated collars Scalibor in the prevention of canine leishmaniasis in the area of Tunis. Arch. Inst. Pasteur Tunis 2008; 85: 63–68.
10. Foglia Manzillo V, Oliva G, Pagano A, Manna L, Maroli M, Gradoni L. Deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis: Evaluation of the protective effect and influence on the clinical outcome of *Leishmania* infection in kennelled stray dogs. Vet Parasitol. 2006;142(1–2):142–5.

11. Sevá AP, Ovallos FG, Amaku M, Carrillo E, Moreno J, Galati EAB, et al. Correction: Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral Leishmaniasis in Brazil. PLoS One [Internet]. 2016;11(9):e0162854. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0162854>
12. Silva SCPF, Gomes LB, Carvalho PCFB, Santos AGRC, Borges LFNM, Oliveira CSF, Morais MHFM, Pereira PLL, Haddad JPA, Soars DFM. Effectiveness of the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars for preventing transmission of canine leishmaniasis by *Lutzomyia* spp.: A cluster randomized controlled trial. Preventive Veterinary Medicine 171 (2019) 104770.
13. Dantas-torres F, Capelli G, Giannelli A, Antonio R, Ramos N, Lia RP, et al. Efficacy of an imidacloprid / flumethrin collar against fleas , ticks and tick-borne pathogens in dogs. Parasit Vectors [Internet]. 2013;6(1):1. Available from: Parasites & Vectors.
14. Brianti E, Gaglio G, Napoli E, Falsone L, Prudente C, Solari Basano F, et al. Efficacy of a slow-release imidacloprid (10%)/flumethrin (4.5%) collar for the prevention of canine leishmaniasis. Parasites and Vectors. 2014;7(1):1–10.
15. Brianti E, Napoli E, Gaglio G, Falsone L, Giannetto S, Solari Basano F, et al. Field Evaluation of Two Different Treatment Approaches and Their Ability to Control Fleas and Prevent Canine

Leishmaniosis in a Highly Endemic Area. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(9):1–13.

16. Comunicação pessoal com o pesquisador coordenador do Projeto de Avaliação da Efetividade de Coleiras Impregnadas com Deltametrina como Ferramenta de Saúde Pública – Guilherme Loureiro Werneck.

17. Kazimoto TA, Amora, SSA, Figueiredo FB, Magalhães JM, Freitas, YBN, Sousa MLR, Melo, ECS, Campos MP, Alves ND, Werneck GL. Impact of 4% Deltamethrin-Impregnated Dog Collars on the Prevalence and Incidence of Canine Visceral Leishmaniasis. Vector Borne Zoonotic Dis. 2018;18(7):356-363.

18. Coura-Vital W, Leal GGdA, Marques LA, Pinheiro AdC, Carneiro M, Reis AB (2018) Effectiveness of deltamethrin-impregnated dog collars on the incidence of canine infection by *Leishmania infantum*: A large scale intervention study in an endemic area in Brazil. PLoS ONE 13 (12): e0208613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208613>.

19. Vieira G de D, Basano S de A, Katsuragawa TH, Camargo LMA. Insecticide- treated bed nets in Rondônia, Brazil: Evaluation of their impact on malaria control. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 2014; 56: 493–49723.

20. Wilson AL, Dhiman RC, Kitron U, Scott TW, Berg H van den, Lindsay SW. Benefit of Insecticide-Treated Nets, Curtains and Screening on Vector Borne Diseases, Excluding Malaria: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(10): e3228.
21. Gunay F, Karakus M, Oguz G, Dogan M, Karakaya Y, Ergan G, Kaynas S, Kasap OE, Ozbel Y, Alten B. Evaluation of the efficacy of Olyset® Plus in a village-based cohort study in the Cukurova Plain, Turkey, in an area of hyperendemic cutaneous leishmaniasis. *J. Vector Ecol.* 2014; 39: 395–40525. Molina R, Lohse JM, Nieto J. Evaluation of a topical solution containing 65% permethrin against the sandfly (*Phlebotomus perniciosus*) in dogs. *Vet Ther.* 2001;2:261–7.
22. Reithinger R, Teodoro U, Davies CR. Topical insecticide treatments to protect dogs from sand fly vectors of leishmaniasis. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(5):872–6.
23. Ferroglio E, Poggi M, Trisciuglio A. Evaluation of 65% permethrin spot-on and deltamethrin-impregnated collars for canine *Leishmania infantum* infection prevention. *Zoonoses Public Health.* 2008;55(3):145–8.
24. Gradoni L. Canine *Leishmania* vaccines: Still a long way to go. *Vet Parasitol* [Internet]. 2015;208(1–2):94–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.01.003>

25. Palatnik-de-Sousa CB. Vaccines for canine leishmaniasis. *Front Immunol.* 2012;3:1–15.
26. Jain K, Jain NK. Vaccines for visceral leishmaniasis: A review. *J Immunol Methods* [Internet]. 2015;422:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2015.03.017>.
27. Fernandes CB, Junior JTM, De Jesus C, Da Silva Souza BMP, Lorangeira DF, Fraga DBM, et al. Comparison of two commercial vaccines against visceral leishmaniasis in dogs from endemic areas: IgG, and subclasses, parasitism, and parasite transmission by xenodiagnosis. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(11):1287–95.
28. Deane LM (1956). *Leishmaniose visceral no Brasil*. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária, 162pp.
29. Lainson R, Rangel BF. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil - A review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2005; 100: 811–827.
30. Romero GAS. O controle de leishmaniose visceral no Brasil: transformar é preciso. *Cad. Saúde Pública* 2016; 32: 1–3.

31. Lara-Silva FO, Michalsky EM, Fortes-Dias CL, Fiuza VOOB, Dias ES. Evaluation of chemical spraying and environmental management efficacy in areas with minor previous application of integrated control actions for visceral leishmaniasis in Brazil. 2017: 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.07.029>.
32. OMS – Organização Mundial de Saúde. Controle das Leishmanioses. Relatório de uma reunião do Comitê de Peritos sobre o Controle das leishmanioses, Genebra, 22-26 de março 2010.



SIA TRECHO 6 LOTES, 130/140 - BRASÍLIA-DF
cfmv.gov.br - cfmv@cfmv.gov.br