

Leishmanioses

MV Msc. Dr. Claudio Nazaretian Rossi

Especialista em Dermatologia Veterinária pela SBDV/CFMV
Gerente Técnico da Unidade Pet - Ceva Saúde Animal

Introdução

- Leishmaniose Visceral Americana (LVC), Calazar
- Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), Úlcera de Bauru
- Zoonoses (LVH: **endemia prioritária**)
- Protozoários do gênero *Leishmania*



Classificação

- **Sub-reino:** *Protozoa*
- **Filo:** *Sarcomastigophora*
- **Ordem:** *Kinetoplastida*
- **Família:** *Trypanosomatidae*
- **Gênero:** *Leishmania*

Etiologia Leishmaniose Visceral

Complexo *Leishmania donovani*

- *Leishmania (leishmania) donovani*
Ásia e África
- *Leishmania (leishmania) infantum*
Ásia, África e Europa
- *Leishmania (leishmania) chagasi*
Américas

Etiologia Leishmaniose Tegumentar

Subgênero *Leishmania*

- *Leishmania amazonensis*

Subgênero *Viannia*

- *Leishmania braziliensis*
- *Leishmania guyanensis*



Etiologia

- Parasito pleomórfico intracelular obrigatório de células do sistema fagocítico mononuclear
- Forma flagelada (promastigota e paramastigota) - tubo digestório do inseto vetor
- Forma aflagelada (amastigota) - nos tecidos dos vertebrados



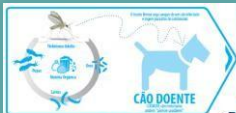
Fonte: Livro REY Parasitologia, 3ª ed.,
Guanabara Koogan, Rio de Janeiro,
2001.

Hospedeiros Vertebrados

- **Animais domésticos:**
cães, gatos, cabras, ovelhas e cavalos
- **Animais silvestres:**
roedores, gambás, tamanduás, tatus,
raposas, primatas e preguiças
- **Seres humanos**
- **Reservatório urbano responsável pela manutenção do ciclo biológico = CÃO**

Transmissão - Vetores

- ✓ LV: *Lutzomyia longipalpis* e *Lu. cruzi* (outros)
- ✓ LT: *Lutzomyia intermedia* e *Lu. migonei* (outros)
- ✓ Flebotomíneos
- ✓ ~~hematófagos~~ Atividade crepuscular e noturna
- ✓ Matéria orgânica





Available at ScienceDirect
www.elsevier.com/locate/ympe

Parasites & Vectors

SHORT REPORT

Open Access

First report of transmission of canine leishmaniasis through bite wounds from a naturally infected dog in Germany

Torsten J. Naucke^{a,*}, Silke Amelung^a and Susanne Lorenz^a

OPEN ACCESS freely available online

PLoS ONE

Transplacental Transmission of *Leishmania infantum* as a Means for Continued Disease Incidence in North America

Paula Mercedes Boggiano^{1,2*}, Katherine Nicole Gibson-Corley¹, Kyle Metz^{2,3}, Jack Michael Gellag¹, Jesse Michael Huestler¹, Kathleen Mullin¹, Christine Anne Petersen^{1,2,4}

¹Department of Pathology, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, United States of America; ²Department of Veterinary Pathology, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, United States of America; ³Department of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, United States of America; ⁴Department of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, United States of America



Short communication

First report of vertical transmission of *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* in a naturally infected bitch from Brazil

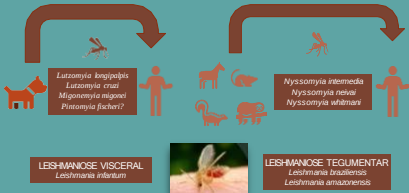
Sydnei Magno da Silva^{a,*}, Vitor Marcio Ribeiro^a, Raul Rio Ribeiro^a, Wagner Luiz Tafari^a, Maria Norma Melo^a, Marlene Suzan Marques Michalick^a

^aDepartamento de Parasitologia, Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 900, 21.500-000 Maracanã, RJ, Brazil

^bUnidade de Parasitologia, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Paulista, Araraquã, SP, Brazil

^cDepartamento de Parasitologia, Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 900, 21.500-000 Maracanã, RJ, Brazil

Transmissão no Brasil - Gatos



Não existe comprovação de outras formas de transmissão em gatos!

Fonte: Galvis-Ovallos et al., 2020

Evolução da Doença no Mundo

- **Ampla distribuição:** Ásia, Europa, Oriente Médio, África, Oceania (LTA) e Américas
- **90% casos humanos:** Bangladesh, Etiópia, Índia, Nepal, Sudão e **Brasil**
- **Prevalência mundial:** 12 milhões de casos
- Casos humanos novos / ano: 500 mil LV e 1,0-1,5 milhão LTA
- **América Latina:** 12 países (> 90% casos no Brasil)

Situação da Doença no Brasil

- **LVA:** 5 regiões (~45% NE), 23UF (LVH), 25UF (LVC), >1.300 municípios

✓ territorial Aumento da dispersão

✓ Aumento da taxa de
● **letalidade**

- **LT:** ocorrência em todos os estados

Municípios com ocorrência simultânea das duas
enfermidades



DERMATOVEZ
CURSOS

Prevalência

● Humanos:

- Incidência na população humana nas áreas endêmicas: 1 a 2%
- Imunossupressão (HIV, transplantes, fármacos)

● Caninos:

- Prevalência de cães infectados nas áreas endêmicas:
 - 50 % da população
- Infecção x Doença / Prevalência x Soroprevalência

Patogenia

- **Resposta imunológica:** mediada por células T - Th1 (Imunidade Celular - resistência) e Th2 (Imunidade Humoral - suscetibilidade)
- **Enfermidade natural:** ativação dos subtipos Th1 e Th2
- **Equilíbrio entre os dois sistemas:** variedade dos sintomas e a gravidade da doença
- **Predisposição:** fator genético, quantidade de antígeno e co-existência de infecções

Patogenia

● Predisposição LV Canina:

- ✓ **Sexual:** machos
- ✓ **Racial:** Boxer, Rottweiler, Cocker Spaniel Inglês e Pastor Alemão
- ✓ **Etária:** < 3 anos (geneticamente predispostos), 8-10 anos (provavelmente fatores não genéticos - fármacos, neoplasias, infecções, ...)

***Qualquer raça, idade ou sexo**

● Período de incubação: um mês a vários anos (?) (imunocompetência do hospedeiro)



Patogenia

- **Predisposição LV Felina:** não quanto à raça e idade; animais de pelame claro
- **Leishmaniose Visceral Felina:** 1º relato em SP por Savani et al. (2001), em Cotia-SP
 - **Em Araçatuba-SP:**
 - ✓ Rossi (2007) $\Rightarrow$ 13/200 (6,5%)
 - ✓ Costa (2008) $\Rightarrow$ 23/200 (11,5%)
 - ✓ Vides (2010) $\Rightarrow$ 27/55 (49,1%)
 - ✓ ...



Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Parasitology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetpar



Short communication

First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania (Leishmania) infantum* from a naturally infected cat of Brazil

Sydnei Magno da Silva ^{a,*}, Priscila Fonte Boa Rabelo ^{b,1}, Nelder de Figueiredo Gontijo ^a,
Raul Rio Ribeiro ^c, Maria Norma Melo ^a, Vitor Marcio Ribeiro ^b,
Marilene Suzan Marques Michalick ^{a,*}

^a Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos,
8627 Pampulha, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Escola de Veterinária, Post-Graduação em Medicina Veterinária, Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 91501-970,
Foz de Iguaçu, RS, Brazil

^d Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade FUMEC, Nova Lima, MG, Brazil



Veterinary Parasitology

Volume 145, Issues 3–4, 30 April 2007, Pages 357–360



Short communication

Infection of sandflies by a cat naturally infected with *Leishmania infantum*

Michele Maroli ^a, Maria Grazia Pennisi ^b, Trentina Di Muccio ^b, Cristina Khoury ^c,
Luigi Gradoni ^a, Marina Gramiccia ^a

Quadro Clínico em Cães

Grande produção de anticorpos



Imunocomplexos circulantes



Deposição na parede de vasos sanguíneos e tecidos



Vasculite, uveíte, poliartrite, glomerulonefrite,
anemia e trombocitopenia imunomediadas

**Cães "sadios" com anemia, azotemia,
hiperglobulinemia = DOENTES**



DERMATOVET
CURSOS

Alterações Dermatológicas

- 50 - 90% dos animais sintomáticos
- Alopecia / hipotricose
- Dermatite descamativa (localizada / generalizada)
- Dermatite ulcerativa (extremidades, pontos de traumatismo, junções mucó-cutâneas)
- Dermatite pustular / papular / nodular
- Lesões "lupus / pénfigo like"
- Hiperqueratose naso-digital
- Onicopatia

Cutaneous involvement in canine leishmaniosis due to *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*)

Manolis N. Saridomichelakis* and Alexander F. Koutinas†

*Faculty of Veterinary Medicine, Clinic of Medicine, University of Thessaly, Triklon Str. 224, GR-42100, Karditsa, Greece

†Companion Animal Clinic, School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Stavrou Voutyra 11, GR-54027, Thessaloniki, Greece

Correspondence: Manolis N. Saridomichelakis, Faculty of Veterinary Medicine, Clinic of Medicine, University of Thessaly, Triklon Str. 224, GR-42100 Karditsa, Greece. E-mail: msando@vet.uoi.gr

Background – Canine leishmaniosis, a zoonotic infectious disease caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*), is fairly common in endemic areas, and skin lesions are the most frequent clinical manifestation. Despite the large volume of relevant scientific information, there is a relative paucity of up-to-date review articles on the cutaneous manifestations of the disease.

Hypothesis/Objectives – This review provides current information on the macroscopic and histological skin lesions of dogs with leishmaniosis and comments on their pathogenesis and definitive diagnosis.

Methods – Published articles have been thoroughly reviewed and the retrieved information has been used and supplemented as appropriate with the authors' clinical experience.

Results – The main clinicopathological presentations of canine leishmaniosis are exfoliative, ulcerative, nodular, sterile pustular and papular dermatitis and nodules at the site of parasite inoculation. Histopathology is usually dominated by mononuclear inflammatory infiltrates; immunohistochemical findings are variable, and *Leishmania* amastigotes are present in both diseased and normal-looking skin of dogs with leishmaniosis. Definitive diagnosis of the skin lesions in a dog with leishmaniosis is based on their macroscopic appearance, exclusion of main differentials, histopathology, demonstration of the parasite in the skin and complete response to antileishmanial treatment.

Case Report

Papular dermatitis due to *Leishmania* spp. infection in dogs with parasite-specific cellular immune responses

LAURA ORDEIX*, LAIA SOLANO-GALLEGOS*, DOLORS FONDEVILA*,
LLUIS FERRER* and ALESSANDRA FONDATI*

Dermatite papular:

- face
- interna pavilhões auriculares
- ponte
- nasal
- perioc
- ular e perioral
- abdo
- me ventral



DERMATOVET
CURSOS

Alterações Dermatológicas

Dermatite nodular mucocutânea:

- periocular, dorso, extremidades
- região cefálica, torácica, língua, orelhas, pênis
- nódulos de 1 a 10cm
- reação urticariforme

Quadro Clínico

✓ Linfadenomegalia

✓ Hepato/esplenomegalia

✓ Mucosas pálidas (Anemia)

✓ Emaciação / Caquexia

✓ Atrofia muscular

✓ Glomerulonefrite

✓ Nefrite intersticial

✓

Insuficiência renal

✓

✓ Hepatite ativa
Insuficiência hepática crônica



DERMATOVET
CURSOS

Quadro Clínico

- ✓ **Epistaxe, hematúria,
diáteses hemorrágicas**
- ✓ **Diarreia crônica,
hematoquesia, melena**
- ✓ **Pneumonia intersticial**
- ✓ **Miocardite,
Pericardite**



Quadro Clínico

- ✓ **Lesões oculares:** blefarite associada à dermatite facial, ceratoconjuntivite, uveíte, glaucoma
- ✓ **Claudicação, impotência funcional, aumento de volume articular:** poliartrite, osteoartrite proliferativa, sinovite, osteomielite
- ✓ **Alterações neurológicas:** hemiparesia/ tetraparesia, ataxia, andar em círculos, comprometimento de nervos cranianos, convulsão

Associação com Outras Doenças

- ✓ Babesiose/ Erliquiose
- ✓ Brucelose
- ✓ Cinomose/ Parvovirose
- ✓ Verminose
- ✓ Neoplasias/ endocrinopatias/ autoimunes
- ✓ Sífilose
- ✓ Leishmaniose
- ✓ Toxoplasmose
- ✓ Criptococose
- ✓ Esporotricose
- ✓ Demodicidose
- ✓ Dermatofitose
- ✓ Doenças renais/ hepáticas
- ✓ Disqueratinizações
- ✓ ...
- ✓ Malasseziose
- ✓ Piodermite



Quadro Clínico em Felinos



cutâneas



enomegalia



a



xia, anorexia



diarreia



esplenomegalia



Lesões

Linfoad

Letargia

Hipore

Êmese,

Hepato

Mucosa

✓ Desidratação

✓ Hipertermia

✓ Alterações respiratórias

✓ Distensão abdominal

✓ Gengivostomatite

✓ Alterações urinárias

✓ Pu/Pd

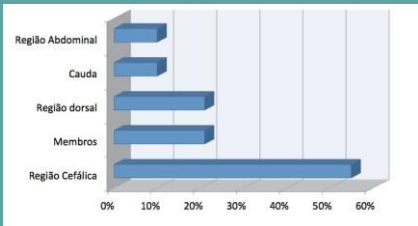
✓ **Assintomáticos !**



DERMATOVET
CURSOS

Topografia das Alterações Cutâneas em Felinos (*L. infantum*)

Literatura



Diagnóstico

- ✓ **Importante:** conhecimento sobre o método utilizado, suas limitações e sua interpretação clínica
- ✓ **Doença de Notificação Compulsória:** Portaria Nº 2.472 (31 de agosto de 2010)



Diagnóstico

Difícil:

- Grande variedade de sintomas
- Ausência de um teste diagnóstico 100% específico e sensível
- > 50% dos animais infectados são assintomáticos

Diagnóstico

Alterações INespecíficas:

- ✓ Leucocitose (neutrofilia, monocitose - monócitos ativados) / Leucopenia (neutropenia) Anemia arregenerativa / Trombocitopenia /
- ✓ albumina:globulina) Hiperglobulinemia / Hipoalbuminemia (relação ↓
- ✓ ↑ Elevação níveis enzimas hepáticas
- ✓ urinária) / dosagens séricas creatinina, ureia (azotemia), SDMA / PA / Alteração exs. imagem Proteinúria (relação proteína:creatinina

Diagnóstico

Três categorias de provas:

- **Métodos parasitológicos:** detecção do parasito
- **Métodos sorológicos:** detecção de anticorpos anti-*Leishmania* sp
- **Métodos moleculares:** amplificação do DNA do parasito

Diagnóstico Parasitológico

- CAAF linfonodos, medula óssea, baço, fígado, pele, ...
 - **Panótico rápido**, Giemsa, Leishman, Rosenfeld, ...

RESULTADO DE EXAME CITOLÓGICO

HISTÓRICO: Suspeita de vasculite ou micobacteriose.

DESCRIÇÃO: Amostra de moderada celularidade, observando-se células inflamatórias, principalmente neutrófilos não degenerados e macrófagos ativados contendo no interior de seus vacúolos formas amastigotas com formato arredondado a oval corando-se de azul escuro, sendo semelhantes a *Leishmania* sp. O esfregaço ainda contém muitas hemácias, restos celulares e inúmeros microrganismos bacterianos cocóides. Coloração de Ziehl-Neelsen negativa para a presença de bacilos álcool-ácido resistentes.

Histologia x Imunocito/istoquímica

Histopatologia

- Alterações mais comumente encontradas: dermatite perivascular mononuclear superficial ou profunda; hiperqueratose paraqueratótica ou ortoqueratótica folicular e epidérmica; dermatite intersticial; adenite sebácea; inflamação granulomatosa ou piogranulomatosa e perifoliculite granulomatosa ...

CONCLUSION

The results obtained in this study have shown that the main histological changes observed in macroscopically uninjured skin of the ear in dogs affected by CanL included the presence of a nonspecific chronic inflammatory infiltrate in the superficial dermis, characterized by the presence of macrophages, T-lymphocytes (CD4⁺ and CD8⁺ cells) and cells expressing inducible nitric oxide synthase. The inflammatory response of the skin was directly correlated to the tissue parasitism, but not to the clinical status.

Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo
2010; 52: 48
<http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946.2010.005201004>

ORIGINAL ARTICLE

***in situ* CUTANEOUS CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN DOGS NATURALLY AFFECTED BY VISCERAL LEISHMANIASIS**

Carolina Tavares dos REIS^{1,2}, Thales Tavares DIAMANTINO^{1,2}, João Filipe da Silva GASTALDI^{1,2}, Mary MARY PEREIRA,
Carlos Eduardo LARANJEIRA^{1,2} & Márcia Helena L. ALMEIDA^{1,2}

Methodology article

Open Access

Comparison of paraffin-embedded skin biopsies from different anatomical regions as sampling methods for detection of *Leishmania* infection in dogs using histological, immunohistochemical and PCR methods

Silvio Coura Xavier¹, Héli da Monteiro de Andrade², Semframis Jamil Hadad Monte², Ingrid Maria Chiarelli³, Wanderson Geraldo Lima⁴, Marilene Suzan Marques Michalick⁵, Washington Luiz Tafuri⁴ and Wagner Luiz Tafuri^{*3}



Available online at www.sciencedirect.com



Veterinary Immunology and Immunopathology 104 (2005) 227–237

Veterinary
immunology
and
immunopathology

www.elsevier.com/locate/vetimm

Cellular immunophenotyping of exfoliative dermatitis in canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*)

E.I. Papadogiannakis^a, A.F. Koutinas^{a,*}, M.N. Saridomichelakis^a,
J. Vlemmas^b, S. Lekkas^b, A. Karameris^c, A. Fytianou^d

Diagnóstico Sorológico

- **Animais infectados assintomáticos:** podem ser soronegativos
- **Cães doentes:** resposta imune humoral e altos títulos de anticorpos anti-*Leishmania* sp
- **Soroconversão:** ~5 meses pós-infecção
- **Alguns animais nunca fazem soroconversão!**
- Permanência de altos títulos 2 anos

Diagnóstico Sorológico

- Ausência de correlação entre títulos sorológicos e severidade dos sintomas!
- Animais com até 3 meses aos maternos
- Reações cruzadas: outros Trypanosomatídeos (*L. braziliensis* e *Trypanosoma cruzi*), *Babesia* sp, *Ehrlichia* sp, *Toxoplasma* sp, *Neospora* sp
- Métodos: Qualitativo x Quantitativo

Diagnóstico Sorológico

Resultado Falso Positivo



Diagnóstico Sorológico

> Métodos QUANTIitativos:

ELISA



Titulos de ELISA

<14%	Negativo
14-21%	Duvidoso
21-80%	Fraco positivo
80-150%	Médio Positivo
> 150%	Alto positivo

RIFI



Título elevado: 3-4x acima do ponto de corte

Diagnóstico Sorológico

> Métodos QUALItativos:



Diagnóstico Sorológico

- Métodos recomendados MS: DPP e ELISA



Diagnóstico Sorológico em Caninos

PONTOS A SEREM CONSIDERADOS

- Ter acs. **não** significa ter doença (importante conhecer o título por método quantitativo!)
- Testes sorológicos não são 100% sensíveis - não descarte cães suspeitos por serem negativos
- Testes sorológicos não evidenciam infecciosidade
- Títulos anti-*Leishmania* permanecem positivos por longos períodos, mesmo após cura clínica e parasitológica

Diagnóstico Sorológico em Felinos

- **Métodos sorológicos:** ELISA, RIFI, western blot, imunocromatografia, soroadglutinação direta ou indireta
- **Resposta imune dos gatos em infecções por ainda é desconhecida, resultados discrepantes**
- **Tempo para soroconversão ?**
- **Manutenção de altos títulos de anticorpos quando apresentam soroconversão**

Quantitativos: Conhecer o laboratório/ padronização para gatos!

Qualitativos: Não há padronização/ validação para gatos!

Ocorrência de leishmaniose em gatos de área endêmica para leishmaniose visceral

Occurrence of leishmaniasis in cats from endemic area for visceral leishmaniasis

Thiago André Carreo COSTA¹; Claudio Nazaretian ROSSI²; Márcia Dalastra LAURENTI³; Ana Amélia Domingues GOMES⁴; Juliana Peloi VIDES⁵; Ludmila Silva Vicente SOBRINHO⁵; Mary MARCONDES⁵

Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci., São Paulo, v. 47, n. 3, p. 213-217, 2010

Veterinary Parasitology 177 (2011) 374–377

Contents lists available at ScienceDirect



Veterinary Parasitology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetpar



Short communication

Use of crude, FML and rK39 antigens in ELISA to detect anti-*Leishmania* spp. antibodies in *Felis catus*

Luiz da Silveira Neto^a, Ludmila Silva Vicente Sobrinho^a, Camille Oliveira Martins^b, Rosângela Zacarias Machado^c, Mary Marcondes^d, Valéria Marçal Felix de Lima^{d,*}



Diagnóstico Sorológico em Felinos

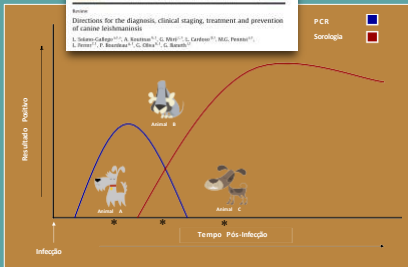
PONTOS A SEREM CONSIDERADOS

- Baixa produção de anticorpos (menor estímulo da resposta humoral?)
- Imunidade celular (mais exacerbada?)
- Títulos sorológicos NÃO estão correlacionados com o estado clínico
- Combinação de manifestações clínicas, situação epidemiológica da área, exames diretos é o ideal

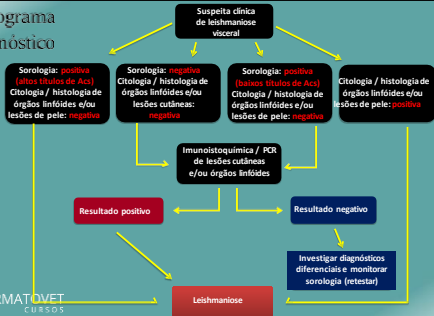
Diagnóstico Molecular - PCR

- DNA do parasito
- Pele, linfonodos, medula óssea, baço, fígado, sangue...
- **Sensibilidade e especificidade:** altas dependendo do material e momento de infecção
- **Amostras de sangue:** sensibilidade menor (baixo número de parasitos)
- **PCR convencional x outros / Qualitativo x Quantitativo**

Literatura



Fluxograma Diagnóstico



Diagnósticos Diferenciais

Outras enfermidades:

- ✓ Cardíacas
- ✓ Dermatológicas
- ✓ Gastroentéricas
- ✓ Hepáticas
- ✓ Hormonais
- ✓ Infecciosas
- ✓ Imunemediadas
- ✓ Neoplásicas
- ✓ Neurológicas
- ✓ Oftálmicas
- ✓ Ósteo-articulares
- ✓ Pancreáticas
- ✓ Renais
- ✓ Reprodutivas
- ✓ Respiratórias
- ✓ ...

Curso natural da doença: um único teste pode não identificar todos os animais infectados !



**Diagnóstico diferencial e
problemas concomitantes !**

Tratamento

- Tratamento = Cura clínica
- Não promove eliminação completa dos parasitos: ocorre um novo balanço entre hospedeiro e parasito, alterando a resposta imune (celular)
- Reservatórios da doença
- Possibilidade de recidivas
- Multimodal...

Tratamento

- ✓ **Marbofloxacin** ou **miltefosina (leishmanicida)**: 2mg/kg/sid/VO/28d
- ✓ + **Alopurinol (leishmanioestático)**: 10-30mg/kg/sid-bid/VO/ *ad eternum* ou por longo período (>12-18 meses)
- ✓ + **Domperidona (ação imunoestimulante)**: 0,5-1mg/kg/ sid/3-4 meses
- ✓ ± **Prednisona/prednisolona**: 0,5-1mg/kg/sid/30d + 30d alternados (até ↑ albumina e ↓ globulina)
- ✓ **SEMPRE**: suporte nutricional, imunização, vermifugação, ectoparasiticida/repelente/inseticida...

RESEARCH

Open Access

Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil

Isabel dos Santos-Neto^{1*}, André Carlos Amor², Flávia Galvão Duarte³, Maria Lucia Pereira Chaves⁴, Maria do Carmo Sabatelli Mendes⁵, Rita Paula Nova-Lopes Soares⁶, Julia de M. Muller⁷ and Ingrid Nogueira⁸

Abstract

Background: Canine leishmaniasis (CL) is an infectious disease with a variety of clinical signs. The main form of canine transmission to humans and other mammalian hosts is through the bite of infected sandfly females with *Leishmania infantum* acting as the main vector in the Americas. Dogs are the main urban domestic reservoir of the parasite and the main source of vector infection due to their high prevalence in endemic areas and the large number of parasites in the site of infected animals. Although miltefosine has been used in Europe since 2002 for treatment of CL, infected dogs in the Americas the treatment of dogs has not been recommended. Therefore, this study aimed to evaluate efficacy of miltefosine (treating a infection of *Leishmania infantum* in infected dogs and the effectiveness for the vector for *Leishmania infantum*).

Methods: To our knowledge, this is the first controlled study using (QPCR and serological) to evaluate the efficacy of miltefosine (Miltefosine[®]) (used as a single treatment in dogs). Twenty-five adult dogs with canine visceral leishmaniasis (CLV), confirmed by clinical and laboratory tests, were included in this study. They received miltefosine at a dose of 2 mg/kg body (BW) for 28 days. The dogs were observed over a three-month period during which clinical evaluations based on a scoring system were conducted at pre-established times. Parasite load was assessed by qPCR and real-time polymerase chain reaction (qPCR). Toxicity to the vector was evaluated by serology.

Results: At the end of the period, the following were observed in the treatment of clinical signs with a reduction in clinical signs by 96.7% of the animals, 66.7% significant reduction (96.7% in parasites) used by qPCR, and 66.7% reduction in antibody to post test. Also, 100% of the animals remained at full health throughout the study.

Conclusions: Our study indicates that the use of miltefosine administered orally for 4 weeks contributes to a clinical improvement and reduction in infectivity of dogs to *L. infantum*.

Keywords: Canine visceral leishmaniasis, Miltefosine, Clinical signs, qPCR, Serology, Toxicology, Treatment



MINISTÉRIO DA SAÚDE
 SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE
 SECRETARIA DE VIGILÂNCIA E INSPEÇÃO DE SAÚDE
 SECRETARIA DE VIGILÂNCIA E INSPEÇÃO DE SAÚDE
 SECRETARIA DE VIGILÂNCIA E INSPEÇÃO DE SAÚDE

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA E INSPEÇÃO DE SAÚDE
 SECRETARIA DE VIGILÂNCIA E INSPEÇÃO DE SAÚDE
 SECRETARIA DE VIGILÂNCIA E INSPEÇÃO DE SAÚDE

PROPOSTA DE TRABALHO

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia do uso de miltefosina no tratamento de cães com leishmaniose visceral causada por *Leishmania infantum*. A pesquisa será realizada em um hospital veterinário de referência em São Paulo, com a participação de veterinários e técnicos de laboratório. Os dados serão coletados durante o período de tratamento e analisados estatisticamente.

Os resultados da pesquisa serão apresentados em uma reunião científica, com o objetivo de discutir as implicações do estudo para a prática clínica e a saúde pública. A pesquisa também poderá contribuir para a compreensão da epidemiologia da leishmaniose visceral em cães.

Este trabalho é um projeto de pesquisa em andamento, com o objetivo de avaliar a eficácia do uso de miltefosina no tratamento de cães com leishmaniose visceral causada por *Leishmania infantum*.

A pesquisa é financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pelo Ministério da Saúde. Os resultados da pesquisa serão publicados em uma revista científica de referência.

Os dados da pesquisa serão analisados estatisticamente e os resultados serão apresentados em uma reunião científica. A pesquisa também poderá contribuir para a compreensão da epidemiologia da leishmaniose visceral em cães.

Os resultados da pesquisa serão apresentados em uma reunião científica, com o objetivo de discutir as implicações do estudo para a prática clínica e a saúde pública. A pesquisa também poderá contribuir para a compreensão da epidemiologia da leishmaniose visceral em cães.

Os dados da pesquisa serão analisados estatisticamente e os resultados serão apresentados em uma reunião científica. A pesquisa também poderá contribuir para a compreensão da epidemiologia da leishmaniose visceral em cães.

Os resultados da pesquisa serão apresentados em uma reunião científica, com o objetivo de discutir as implicações do estudo para a prática clínica e a saúde pública. A pesquisa também poderá contribuir para a compreensão da epidemiologia da leishmaniose visceral em cães.

Os dados da pesquisa serão analisados estatisticamente e os resultados serão apresentados em uma reunião científica. A pesquisa também poderá contribuir para a compreensão da epidemiologia da leishmaniose visceral em cães.

Os resultados da pesquisa serão apresentados em uma reunião científica, com o objetivo de discutir as implicações do estudo para a prática clínica e a saúde pública. A pesquisa também poderá contribuir para a compreensão da epidemiologia da leishmaniose visceral em cães.

Marbofloxacin

Literatura



Sistema de Classificação Clínica



Sistema de Classificação Clínica



◆ **ESTÁDIO I**
- Sem doença

Não há confirmação da doença
Prova sorológica com títulos baixos a médios
Parasitológico negativo
Sem alteração laboratorial



**PROGNÓSTICO
BOM !**

*Somente **Imunoterapia** + Imunomodulação:
- ~~Leish-Tec®: 3 duplas doses a cada 21 dias~~
- Domperidona: 0,5-1mg/kg/bid/30d

NÃO FAZER DROGAS QUE AGEM NO PARASITO

MONITORAR !

Sistema de Classificação Clínica



◆ **ESTÁDIO II:**
- Sem doença /
doença leve

Parasitológico +
Prova sorológica com títulos baixos a médios
Ausência de alterações laboratoriais
Assintomáticos (dermatite papular)



- **Imunoterapia** + Imunomodulação (Domperidona)
- + Leishmanicida (Miltefosina ou Marbofloxacin)
- + Leishmanostático (Alopurinol)

MONITORAR !

Sistema de Classificação Clínica



♦ **ESTÁDIO III:**
- Doença moderada

Parasitológico +
Prova sorológica com títulos baixos a altos
Alterações laboratoriais sem doença renal
Sintomas clínicos



PROGNÓSTICO
BOM A
RESERVADO!

- **Imunoterapia** + Imunomodulação (Domperidona)
- + Leishmanicida (Miltefosina ou Marbofloxacin)
- + Leishmanioestático (Alopurinol)
- Prednisona / Prednisolona (caso necessário)

MONITORAR !

Sistema de Classificação Clínica



- **ESTÁDIO IV:**
- Doença grave

Parasitológico +
Prova sorológica com títulos médios a altos
Alterações laboratoriais com doença renal
(IRIS I e II)
Sintomas clínicos



- **Imunoterapia** + Imunomodulação (Domperidona)
- + Leishmanicida (Miltefosina ou **Marbofloxacin**)
- + Leishmanioestático (Alopurinol)
- Prednisona / Prednisolona

ACOMPANHAR A DRC; PA; NUTRIÇÃO

MONITORAR !

Sistema de Classificação Clínica



♦ **ESTÁDIO V:**
- Doença muito grave

Parasitológico +
Prova sorológica com títulos médios a altos
Alterações laboratoriais com doença renal
(IRIS III e IV)
Sintomas clínicos



**PROGNÓSTICO
DESAVORÁVEL!**

- **Imunoterapia** + Imunomodulação (Domperidona)
- + Leishmanicida (Miltefosina ou **Marbofloxacin**)
- + Leishmanioestático (Alopurinol)
- Prednisona / Prednisolona

ACOMPANHAR A DRC; PA; NUTRIÇÃO

MONITORAR !

Tratamento

Crêterios de Inclusão

Diagnóstico conclusivo

Exames laboratoriais:

Hemograma completo

Proteinograma

Perfis hepático e renal

Exame de urina / UPC

US abdominal

Sorologia quantitativa

IHQ ou PCR de pele

Exames realizados nos meses 1, 2, 3 e a cada 3-6 meses

Azotemia

Hepatopatia severa

Irresponsivo terapia suporte

Eutanásia

Decisão do tutor ???

Tratamento Acompanhamento

- Avaliação clínica/ laboratorial
- Proteinograma:
- ✓ Pré tratamento: PPT elevada ($> 10\text{g/dL}$)
 - $\uparrow$ frações beta e gama
 - $\downarrow$ albumina
- ✓ Pós tratamento: PPT próx. valores normalidade ($6-8\text{g/dL}$)
- Sorologia quantitativa (títulos sorológicos)
- IHQ / RT-PCR



Tratamento

Complicações x Evolução

- Vômito, diarreia, inapetência (miltefosina >> marbofloxacin)
- Cálculos de xantina no rim (alopurinol)
- Agravamento do quadro renal
- Piora clínica/ não resposta

Tratamento em Felinos

Relatos de casos:

- **Alopurinol:** 10mg/kg/sid-bid
(monoterapia ou associado ao antimoniato)
- **Antimoniato de meglumina ± cetoconazol:** respectivamente 5mg/kg/SC/sid e 10mg/kg/sid/PO
- **Outros:** fluconazol, itraconazol, metronidazol, espiramicina, exérese (resposta clínica?)
Marbofloxacin, miltefosina, domperidona, nucleotídeos como possibilidades para gatos?

Controle

Estratégias de controle indicadas pela SVS:

- ✓ **Eliminação do reservatório:** cão doméstico soropositivo
- ✓ **Combate ao vetor:** manejo ambiental, borrifação (piretróides, organoclorados, organofosforados)?
- ✓ **Tratamento e redução de risco de infecções em humanos** (**Associação de fatores:** imun)

E quanto aos gatos?

Prevenção Humanos

➤ Medidas de proteção individual:

- ✓ Repelentes
- ✓ Mosquiteiro com malha fina
- ✓ Tela em portas e janelas

Prevenção Cães e Gatos

➤ Medidas de proteção individual:

- ✓ Exames de rotina nas clínicas
- ✓ Eutanásia de animais doentes (gatos?)
- ✓ Tratamento dos animais enfermos (gatos?)

- ✓ Telas em canis e gatis

- ✓ Proteção química individual (repelente / inseticida)
- ✓ ~~Vacinação dos suscetíveis~~



Prevenção Cães

*Coleiras: DELTAMETRINA (+PROPOXUR),
FLUMETRINA (+IMIDACLOPRIDA), PERMETRINA
(+FIPRONIL +PIRIPROXIFENO)

- Duração da ação: 4-8 meses

*Soluções tópicas: PERMETRINA (+DINOTEFURAN
+PIRIPROXIFEN) (+IMIDACLOPRIDA)

- Duração da ação: 3-4 semanas

Todo cão suscetível, tratado, ou sob tratamento,
deve fazer uso de um dos dois* tipos de produtos para
diminuir riscos de transmissão da LV.

Controle Infecção - Cães

Literatura

Quiróga et al. Parasites Vectors (2020) 13:609
https://doi.org/10.1186/s13071-020-04459-1

Parasites & Vectors

RESEARCH

Open Access

Fluralaner (Bravecto®) induces long-term mortality of *Lutzomyia longipalpis* after a blood meal in treated dogs

Tamires Bernadete Dantas Quiróga¹, Henrique Rafael Pontes Ferreira², Willa Victor dos Santos², Ana Beatriz Lourenço de Assis³, Vicente Toscano de Araújo Neto², Antônio Cláudio Jacome de Câmara⁴, João Ciro Fagundes Neto⁵, Romelia Karla dos Reis⁶, Mariana Sales Lima Nascimento⁷, Renata Antonaci Gama⁸ and Paulo Marcos Malta Guedes^{1*}

Métodos: Cães saudáveis sem raça definida ($n = 8$) foram recrutados do Centro de Controle de Zoonoses na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil e randomizados em dois grupos: tratados com fluralaner ($n = 4$) e controles não tratados ($n = 4$). Espécimes fêmeas de *L. longipalpis* provenientes de colônia ($n = 20$) foram autorizadas a se alimentarem em todos os cães durante 40 min antes do tratamento (para cães tratados com fluralaner), no dia 1 após o tratamento e, então, mensalmente até 1 ano após o tratamento.

Resultados: No grupo de tratamento, houve 100% de mortalidade de *L. longipalpis* durante até 5 meses após o início do tratamento, diminuindo para 72,5% em 6 meses após o início do tratamento. A eficácia do fluralaner variou de 100% no dia 1 ($P = 0,0002$) para 68% ($P = 0,0015$) em 6 meses, diminuindo para 1,4% em 1 ano após o tratamento. A mortalidade do mosquito-palha após ter se alimentado com sangue nos cães controle não tratados permaneceu constante em $< 15\%$.

Conclusões: Usados em conjunto, nossos resultados sugerem que o fluralaner pode ser usado como uma estratégia de controle para LV nos cães em áreas endêmicas de LV.

Prevenção

Gatos

***Coleira: FLUMETRINA (+IMIDACLOPRIDA)**

- Duração da ação 8 meses, *Lu. longipalpis* (?)
- Efeito repelente e inseticida
- Gatos a partir de 10 semanas
- **NÃO** pode ser usada em fêmeas gestantes
- **NÃO** pode ser usada durante lactação

***ÚNICA opção para gatos até o momento (ausência de estudos publicados no BR contra leishmaniose felina)**

***Soluções tópicas: NENHUMA PARA GATOS**

Resumindo...



Avaliação
clínica

Testes sorológicos
e/ou parasitológicos

Tratamento

Controle químico e
ambiental

Risco ao humano
(recidivas/ não
reposta)

Eutanásia

Considerações Finais



- Importância = Zoonose x saúde pública
- Problemas quanto ao diagnóstico x
Indicação eutanásia de cão positivo não submetido ao tratamento
- Tratamento = Cura clínica - Não
promove eliminação completa do parasitismo ⇨ Animais
reservatórios; Risco de recidivas (risco de infectividade a
vetores)
- Todos os animais (expostos e
tratados) = Medidas de controle/ prevenção
- Educação da população = Manejo
ambiental; Posse responsável; Castração; Reposição consciente



Dúvidas ?



Obrigado !!!