Zoonose avança no Estado de São Paulo

Leishmaniose Visceral: a doença dos mais pobres dos pobres!

por Fábio dos Santos Nogueira e Jéssica Carolina Van Der Laan Lisboa

Palavras-chave: epidemiologia da leishmaniose visceral; aumento da incidência; expansão da zoonose na rodovia Marechal Rondon; primeiro foco em Araçatuba; tratamento da leishmaniose; Miltefosina

A Leishmaniose Visceral (LV), também conhecida como Calazar em muitas regiões do Brasil, é uma doença infecciosa não contagiosa causada por protozoários flagelados pertencentes à Família *Trypanosomatidae* e ao Gênero *Leishmania* (DEANE e GRIMALDI, 1985). A espécie *Leishmania infantum*, encontrada nas Américas, em especial no Brasil, na Europa, Ásia e África, é responsável pelo ciclo zoonótico.

Atualmente, é considerada uma doença reemergente, negligenciada tropical e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença dos mais pobres dos pobres e uma das seis endemias prioritárias no programa de controle de doenças.

No Brasil, mudanças epidemiológicas são observadas na LV, com um aumento da incidência, da taxa de letalidade, da urbanização e disseminação para novas áreas, da presença de novos reservatórios e de evidências de novas formas de transmissão.

Alguns fatores como a migração constante de pessoas para grandes centros urbanos, devido a fatores econômicos e ambientais, associada a condições higiênico-sanitárias inadequadas; presença de doenças imunossupressoras, como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV), ou mesmo a pobreza associada à desnutrição infantil; adaptação do vetor nas grandes cidades; e o aumento da enfermidade nos cães, têm contribuído para tais mudanças.

Atualmente, apresenta ampla distribuição geográfica, podendo ser encontrada nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul.

A principal e mais importante forma de transmissão da doença para os mamíferos é através da picada de fêmeas hematófagas, da Família *Psychodidae*, Subfamília *Phlebotominae*, Gênero *Phlebotomus* (no Velho Mundo) e *Lutzomyia* (no Novo Mundo), e conhecidos genericamente por flebotomíneos.

Nas Américas, as espécies implicadas na disseminação e transmissão são: *Lutzomyia longipalpis*, *Lutzomyia cruzi*, *Lutzomyia evansi*, *Lutzomyia forattinii*, *Lutzomyia migonei*, *Lutzomyia pseudolongipalpis* e *Lutzomyia sallesi* (Maroli et al, 2013).

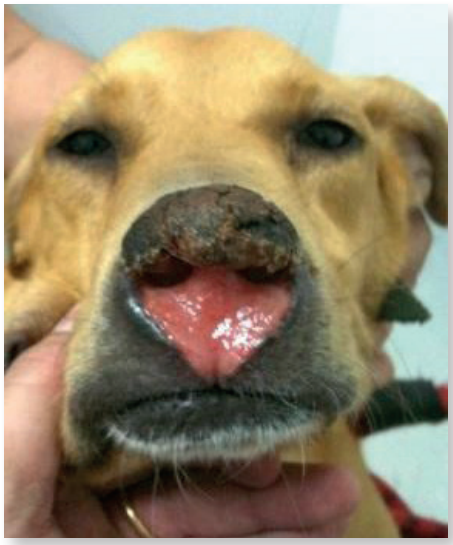
São insetos pequenos, conhecidos popularmente por "mosquito palha", medem de 1 a 3 mm de comprimento, apresentam o corpo coberto de pêlos, e possuem uma coloração castanho claro ou cor de palha. Adaptados a diversos ambientes, desenvolvem-se em ambientes terrestres úmidos e ricos de matéria orgânica, e com baixa incidência luminosa (DEANE e DEANE, 1955).

Os cães funcionam como reservatórios da doença e são apontados como a principal fonte de infecção para os flebotomíneos no ambiente urbano, quer pela alta prevalência ou pela grande quantidade de parasitos presentes na pele, tornando-os alvo principal para o controle da doença.

A Leishmaniose Visceral Canina (LVC) caracteriza-se pela sua enorme variabilidade de manifestações clínicas e dos tipos de lesões apresentadas, devido basicamente a fatores individuais relacionados exclusivamente ao tipo de resposta imunológica desenvolvida, grau de infestação, tempo de evolução da enfermidade e aos órgãos afetados (Solano-Gallego, L. 2013).

Podemos encontrar desde uma lesão inicial no sítio da picada com intenso processo inflamatório e grande quantidade de parasitos, denominada "cancro de inoculação", até a sua visceralização.

Durante o curso da doença podemos encontrar: linfadenopatias, hepatoesplenomegalias, alterações dermatológicas (dermatite ulcerativa, esfoliativa, papular, nodular multifocal, necrose-isquêmica, hiperqueratose e despigmentação), alterações oftalmológicas (ceratoconjuntivites, panoftalmites, uveítes, distrofias, blefarites), diáteses hemorrágicas, amioatrofias, glomerulonefrites, poliartrites do tipo erosiva, onicogrifose, entre outras.



Expansão da doença no estado de São Paulo

O primeiro registro de *L. longipalpis* em uma área urbana no estado de São Paulo, ocorreu em 1997 no Município de Araçatuba, localizado na região Noroeste do Estado (COSTA et al., 1997). Em 1998, alguns animais da cidade começaram a apresentar manifestações clínicas compatíveis com a doença, e através do exame parasitológico direto do linfonodo, foi diagnosticado o primeiro caso autóctone em área urbana do estado (Luvizotto, 1998). Duas décadas se passaram e a doença se expandiu para outras cidades com aumento progressivo dos casos caninos, humanos e a disseminação do vetor.

Uma classificação epidemiológica bastante interessante dos municípios, proposta pelo Programa de Vigilância e Controle da LV no estado de São Paulo, é quanto a presença ou não do vetor, a transmissão canina e humana e a vulnerabilidade. Assim, o planejamento das ações de Vigilância e Controle são direcionadas, respeitando-se tal classificação (Rangel et al., 2013). No entanto, estudos epidemiológicos para avaliar a evolução da doença são essenciais.

A expansão da doença no estado de São Paulo foi analisada e interpretada por Paula, E., 2016; através de um sistema de informações geográficas. Segundo o autor, foi observada uma forte associação entre o aumento do número de casos humanos e caninos (1997-2016), em cidades próximas à rodovia Marechal Rondon/SP-300 (Figura 1). É possível que fatores relacionados ao desenvolvimento econômico do país, tais como o aumento no transporte de mercadorias e de pessoas por via rodoviária e ferroviária, possam ter sido responsáveis pela dispersão do vetor e, consequentemente, sua expansão no Oeste do estado de são Paulo (Paula, E., 2016).

Controle no Brasil

De uma maneira prática, as medidas de controle da doença até agora implementadas foram incapazes de eliminar a transmissão e impedir a ocorrência de novas epidemias.

A recente proposta do Ministério da Saúde de reavaliar o Programa de Controle da LV, a utilização de coleiras repelentes para cães em áreas endêmicas, e a liberação de um fármaco para o tratamento individual da LVC, aponta para um cenário muito promissor, e também uma responsabilidade ainda maior do Médico Veterinário, cada vez mais inserido no conceito de "Saúde Única".

Tratamento individual da LVC

No Brasil, o tratamento de cães com Leishmaniose vem sendo discutido no âmbito judicial, devido à Portaria Interministerial (Ministério da Saúde e Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento, 2008) que proíbe a utilização de drogas de uso humano e/ou não registrados no MAPA para tais fins.

A grande preocupação do MS é quanto à resistência parasitária, devido às poucas opções terapêuticas para o tratamento da Leishmaniose Visceral Humana (LVH).

O acompanhamento dos animais tratados, se estes permaneciam como reservatórios e, consequentemente fonte de infecção da doença, era de extrema importância.

A Miltefosina (Hexadecilfosfocolina) é uma droga que originalmente foi estudada e classificada como droga antineoplásica. No entanto, na década de 80 foi evidenciado seu potencial leishmanicida. Representa o primeiro agente anti-leishmania eficaz registrado, de administração oral e com estudos em parceria com a OMS (Organização Mundial de Saúde).

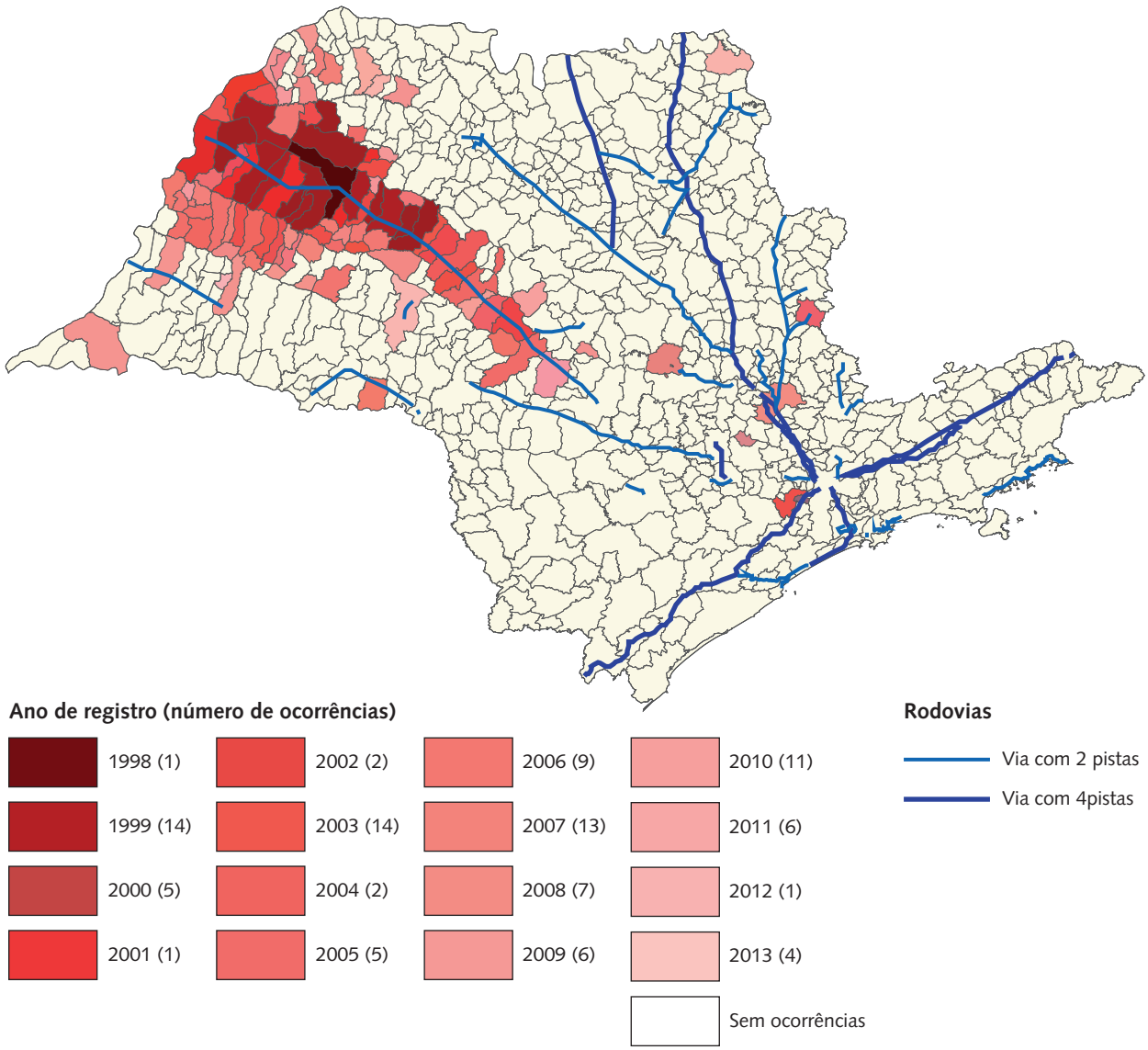


Figura 1 – Distribuição de municípios com registro de casos de LVC no estado de São Paulo, ao longo da SP-300 (rodovia Marechal Rondon), de 1998 a 2013.

Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da biossíntese de receptores GPI (glicosil fosfatidil-inositol), molécula chave para a sobrevivência intracelular da leishmania. Interfere também na síntese da fosfolipase e da proteína quinase C, que são leishmanias específicas. A ação anti-metabólica deste composto pode levar a alterações da biossíntese de glicolipídeos e glicoproteínas da membrana do parasito, provocando a apoptose da célula protozoária. Pode-se destacar também uma importante atividade imunomoduladora da droga, com aumento da produção de interferon gama.

Em 2007, a Miltefosina foi lançada no mercado veterinário europeu com o nome comercial de Milteforan®, pelo Laboratório Virbac S.A., e com indicação exclusiva para o tratamento de cães com leishmaniose visceral.

No Brasil, em estudo controlado em canil telado, com diversas provas laboratoriais (citologia aspirativa de linfonodo e medula óssea; reação em cadeia pela polimerase em tempo real de pele, medula óssea e linfonodo; xenodiagnóstico) e avaliações clínicas, demonstrou excelentes resultados. O fármaco promoveu melhora clínica dos animais, redução da carga parasitária (observada através da citologia e rt-PCR), e redução da infectividade para flebotomíneos, onde ao término do período de observação, 74,2% dos animais tratados não transmitiram mais o parasito.

Assim, foi obtido, no Brasil, o registro do primeiro fármaco exclusivo de uso veterinário, para o tratamento da LVC.

Importante salientar o papel do médico veterinário no acompanhamento dos animais tratados, a utilização de repelentes e inseticidas em áreas endêmicas, evitando reinfecções, além da orientação para o proprietário do animal.

Referências Bibliográficas

COSTA, A. I. P.; CASANOVA, C.; RODAS, L. A. C.; GALATI, E. A. B. Atualização da distribuição geográfica e primeiro encontro de *Lutzomyia longipalpis* em área urbana no Estado de São Paulo, Brasil. Revista de Saúde Publica, 1997 31(6): 632-633.

DEANE, L.M. & GRIMALDI JR., G. Leishmaniasis in Brazil. In: CHANG, K. P. & BRAY, R. S. **Leishmaniasis**. Amsterdan, Ed. Elsevier Science Publishers B. U., p. 247-281, 1985.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa (*Lycalopex vetulus*) como reservatório da *Leishmania donovani* em área endêmica de calazar, no ceará. **O Hospital**, v. 48, p. 61-76, 1955.

NOGUEIRA, F. S.; RIBEIRO. V. M. Leishmaniose Visceral. In: JERICÓ. M. M.; ANDRADE NETO. J. P.; KOGIKA. M. M. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 718-733.

MAROLI M., MIZZON V., SIRAGUSA C., D'OORAZI A., GRADONI L. Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. Med Vet Entomol. 2001 Dec;15(4):358-63.

NOGUEIRA, F. S. Avaliação clínico-laboratorial de cães naturalmente infectados por leishmaniose visceral, submetidos à terapia com anfotericina B. [Tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2007.

GALLEGO, L. S. *Leishmaniosis*: una revisión actualizada. Zaragoza: Servet, 2013. 239 p.

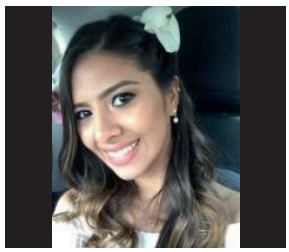
PAULA, E.M.N. *Distribuição espacial da* leishmaniose visceral *no estado de São Paulo, Brasil, no período de 1970 a 2014*. 2016. 53 f. Dissertação. Universidade Estadual Paulista de Jaboticabal, São Paulo. 2016.

Sobre os autores

Fábio dos Santos Nogueira
CRMV SP 7803
nogueiracan@uol.com.br

Médico veterinário pelo Centro regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal, Mestrado e Doutorado em Clínica Veterinária pela Universidade Estadual "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP – Botucatu). Sócio-proprietário do Hospital Veterinário Mundo Animal e professor na disciplina de Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais da Fundação Educacional de Andradina (FEA) no curso de Medicina Veterinária. Tem experiência com ênfase em Clínica Veterinária, no atendimento clínico e imunoprofilaxia de animais com Leishmaniose Visceral em áreas endêmicas, e Oftalmologia.

Jéssica Carolina Van Der Laan Lisboa



Graduanda em Medicina Veterinária pela Fundação Educacional de Andradina (FEA).

A Justiça e a Medicina Veterinária

Fausto P. Faleiros – chefe do Departamento Jurídico do CRMV-SP

Sob o aspecto conjuntural do papel do médico veterinário em relação à Leishmaniose, é importante analisar criticamente o caminho que a Justiça adotou para julgar as políticas públicas de combate à doença e, notadamente, à proibição quase que unânime presente em suas decisões judiciais da prática da eutanásia em animais portadores dessa enfermidade.

Não que todos buscavam a eutanásia como um facilitador do problema. Ninguém, seja médico veterinário, seja agente público, quer adotar medida tão drástica, mas a leishmaniose é tão letal ao ser humano que muitas vezes não havia outro caminho a seguir.

É essencial lembrar que até pouco tempo a recomendação da eutanásia em animais portadores do parasita era a única medida a ser adotada, eis que não existia medicamento de uso veterinário para o tratamento da doença, motivo pelo qual o Ministério da Saúde, em parceria com o seu congênere da Agricultura, editaram norma (Portaria 1426/05) proibindo a utilização de remédios de uso humano, com um claro objetivo de se evitar resistência à droga e inviabilizá-la para o uso nas pessoas, razão pela qual a interrupção da vida era a única medida de ordem pública possível na tentativa de se evitar a proliferação da doença.

Veja que a finalidade sempre foi preservar a saúde humana e, por isso, a proibição de tratamento de animais com medicamentos que depois poderiam ser ineficazes às pessoas.

Hoje há um fármaco veterinário registrado e que pode ser utilizado no tratamento de animais infectados, razão pela qual agora há, mesmo que em estágio inicial, outro caminho, que deve ser percorrido com o cuidado necessário quando a estrada é perigosa e desconhecida.

Para tanto, deve a Justiça se descobrir do preconceito em relação à medicina veterinária e entender que a sua finalidade é maior do que cuidar dos animais, que faz há séculos com um infinito carinho. Essa profissão tem como função, também, cuidar para que as zoonoses não sejam mortais aos seres humanos e por isso muitas vezes não lhe resta alternativa senão fazer escolhas difíceis, como no caso da indicação da eutanásia em um animal com leishmaniose.

Não se deve brincar com essa doença, que hoje está se multiplicando e matando pessoas não só no interior do país, mas também em capitais. É uma doença letal, de difícil tratamento e por isso não pode ser ignorada ou tratada com desdém.

Passou da hora de a administração pública criar uma política eficaz para o combate da leishmaniose, do parasita ao vetor, passando pelo hospedeiro, adotando os mais diversos meios de combate, inclusive a eutanásia, devendo a Justiça apoiar e incentivar sem qualquer preconceito sobre tais medidas, porque no final das contas, são vidas humanas que estão sendo colocadas em jogo.