

USO DA MILTEFOSINA NO TRATAMENTO CLÍNICO DE CÃES COM LEISHMANIOSE VISCERAL: REVISÃO DE LITERATURA

Nayara Rodrigues de Farias¹
 William Vieira Cavalcante²
 Anna Karina César Leandro³
 Rodrigo Antônio Torres Matos⁴
 Muriel Magda Lustosa Pimentel⁵
 Raissa Karolliny Salgueiro Cruz⁶
 Roberto Rômulo Ferreira da Silva⁷

FARIAS, N. R. de.; CAVALCANTE, W. V.; LEANDRO, A. K. C.; MATOS, R. A. T.; PIMENTEL, M. M. L.; CRUZ, R. K. S.; SILVA, R. R. F. da. Uso da miltefosina no tratamento clínico de cães com leishmaniose visceral: revisão de literatura. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar*, Umarama, v. 25, n. 2cont., e8655, 2022.

RESUMO: A leishmaniose visceral canina é uma doença de caráter zoonótico, acometendo os seres humanos e diversas espécies de animais silvestres e domésticos. Objetivou-se com o presente estudo realizar uma revisão de literatura sobre o uso da miltefosina no tratamento clínico de cães com leishmaniose visceral. Trata-se de uma revisão de literatura, a qual foi realizada por meio de consultas à periódicos e livros presentes na biblioteca do Cesmac. Foram utilizadas bases de dados como: portal Capes, SCIELO, Google Acadêmico; pesquisa em monografias, teses e dissertações. Causada pelo protozoário *Leishmania chagasi*, sendo o cão doméstico o principal reservatório desse protozoário. Por representar um problema grave de saúde pública e ser considerada uma doença potencialmente fatal (quando não tratada precocemente e adequadamente), faz-se importante que o clínico esteja familiarizado com os sinais clínicos, exames complementares e principais protocolos terapêuticos, em especial a utilização da miltefosina no tratamento da leishmaniose visceral em cães. Por ser uma zoonose que causa graves problemas de saúde pública e que vem crescendo cada vez mais no Brasil, cabe aos médicos veterinários assumirem o compromisso na conscientização sobre a importância do diagnóstico precoce além de promoverem o bem-estar animal e a saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: Leishmanicida; Milteforan; Flebótomo; Zoonose.

USE OF MILTEFOSIN IN THE CLINICAL TREATMENT OF DOGS WITH VISCERAL LEISHMANIOSIS

ABSTRACT: Canine visceral leishmaniasis is a zoonotic disease, affecting humans and several species of wild and domestic animals. The objective of the present study was to carry out a literature review on the use of miltefosine in the clinical treatment of dogs with visceral leishmaniasis. This is a literature review, which was carried out through consultations with periodicals and books present in the Cesmac library. Databases such as: Capes portal, SCIELO, Google Scholar; research in monographs, theses and dissertations. Caused by the protozoan *Leishmania chagasi*, with the domestic dog being the main reservoir of this protozoan. As it represents a serious public health problem and is considered a potentially fatal disease (when not treated early and properly), it is important that the clinician is familiar with the clinical signs, complementary exams and main therapeutic protocols, especially the use of miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis in dogs. As it is a zoonosis that causes serious public health problems and that has been growing more and more in

DOI: <https://doi.org/10.25110/arqvet.v25i2conv.20228655>

¹ Discente do Curso de Medicina Veterinária. Centro Universitário Cesmac. E-mail: nayara@cesmac.edu.br

² Médico Veterinário Autônomo. Centro Universitário Cesmac. E-mail: wiliamns_87@gmail.com

³ Médica Veterinária Autônoma. Centro Universitário Cesmac. E-mail: annaleandro@gmail.com

⁴ Doutor em Medicina Veterinária. Centro Universitário Cesmac. E-mail: rodrigo.matos@cesmac.edu.br

⁵ Doutora em Ciência Animal. Centro Universitário Cesmac. E-mail: murielpimentel@cesmac.edu.br

⁶ Doutora em clínica veterinária. Centro Universitário Cesmac. E-mail: Raissa.cruz@cesmac.edu.br

⁷ Mestre em Ciência Veterinária. Centro Universitário Cesmac. E-mail: roberto.silva@cesmac.edu.br

Brazil, it is up to veterinarians to make a commitment to raise awareness of the importance of early diagnosis in addition to promoting animal welfare and public health.

KEYWORDS: Leishmanicide; Milteforan; Phlebotom; Zoonosis.

USO DE MILTEFOSINA EN EL TRATAMIENTO CLÍNICO DE PERROS CON LEISHMANIOSIS VISCERAL: REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN: La leishmaniosis visceral canina es una enfermedad zoonótica que afecta a los seres humanos y a varias especies de animales salvajes y domésticos. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de la miltefosina en el tratamiento clínico de perros con leishmaniosis visceral. Se trata de una revisión bibliográfica, que se realizó mediante consultas a publicaciones periódicas y libros presentes en la biblioteca del Cesmac. Se utilizaron bases de datos como: portal Capes, SCIELO, Google Académico; investigación en monografías, tesis y disertaciones. Causada por el protozoo *Leishmania chagasi*, siendo el perro doméstico el principal reservorio de este protozoo. Dado que representa un grave problema de salud pública y se considera una enfermedad potencialmente mortal (cuando no se trata de forma temprana y adecuada), es importante que el clínico esté familiarizado con los signos clínicos, las pruebas adicionales y los principales protocolos terapéuticos, especialmente el uso de miltefosina en el tratamiento de la leishmaniosis visceral en perros. Siendo una zoonosis que causa graves problemas de salud pública y que viene creciendo cada vez más en Brasil, corresponde a los veterinarios asumir el compromiso de concienciar sobre la importancia del diagnóstico precoz y promover el bienestar animal y la salud pública.

PALABRAS CLAVE: Leishmanicida; Milteforan; Phlebotomus; Zoonosis.

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral canina (LVC) é uma doença de caráter zoonótico, que acomete os seres humanos e diversas espécies de animais silvestres e domésticos. É causada pelo protozoário *Leishmania chagasi*, espécie semelhante à *Leishmania infantum* e tem como principal vetor o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*. O cão doméstico é considerado o principal reservatório do protozoário, devido a sua alta susceptibilidade à infecção. O cão tem grande relevância, principalmente por sua proximidade com os seres humanos (BANETH et al., 2008; SILVA et al., 2011; MENDONÇA et al., 2015).

No ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*). No Brasil, as raposas foram encontradas infectadas nas regiões Nordeste, Sudeste e Amazônica

A Leishmaniose Visceral Canina (LVC) é uma doença sistêmica severa cujas manifestações clínicas são intrinsecamente dependentes do tipo de resposta imunológica expressa pelo animal infectado. O quadro clínico dos cães infectados apresenta uma grande variedade de manifestações clínicas que varia do aparente estado assintomático a um severo estágio avançado com diversos sinais clínicos (BRASIL, 2006).

Em 11 de julho de 2008 foi publicada no Brasil, a portaria interministerial nº1.426 dos Ministérios da Saúde e da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), proibindo o tratamento de LVC com produtos de uso humano ou não registrados no MAPA. Em países em que o tratamento é permitido, os principais medicamentos utilizados são os antimoniais pentavalentes, o alopurinol, a aminosidina, a anfotericina B e a miltefosina, empregados de forma isolada ou em associação (LARSSON; LUCAS, 2016).

O tratamento da Leishmaniose canina é um desafio para os médicos veterinários, devido a sua complexa patogênese e a manifestação desta patologia com diversos sinais clínicos, variando do leve a inespecífico refletindo o grave envolvimento de vários órgãos (OLIVA et al., 2010). A miltefosina tem efeito leishmanicida (MIRÓ et al., 2009) é uma alquilofosfolípido com ação tóxica direto na *Leishmania*, sendo atualmente a principal droga empregada no tratamento da leishmaniose visceral dos cães (BANETH et al., 2012).

Por representar um problema grave de saúde pública e ser considerada uma doença potencialmente fatal (quando não tratada precocemente e adequadamente), faz-se importante que o clínico esteja familiarizado com os sinais clínicos, exames complementares e principais protocolos terapêuticos, em especial a utilização da miltefosina no tratamento da leishmaniose visceral em cães. Objetivou-se com o presente estudo realizar uma revisão de literatura sobre o uso da miltefosina no tratamento clínico de cães com leishmaniose visceral.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição

A leishmaniose visceral, antropozoonose, frequentemente fatal, tem grande importância por ser considerada um grave problema de saúde pública no mundo. Reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como uma das dezessete doenças tropicais negligenciadas. Em território nacional, é causada por *Leishmania chagasi*, tendo com principal vetor o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, sendo o cão o principal reservatório doméstico (WHO, 2014).

2.2 Etiologia e Epidemiologia

Os agentes que causam a leishmaniose visceral são protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania* e subgênero *Leishmania*. As três principais espécies envolvidas com a infecção, dependendo da região geográfica são: *Leishmania (L.) donovani*, na Ásia e África; *Leishmania (L.) infantum* na Ásia, Europa e África, e *Leishmania (L.) chagasi* nas Américas (incluindo o Brasil). Apresentam duas formas: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra aflagelada ou amastigota, que é intracelular obrigatória, sendo encontrada nas células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro vertebrado (BRASIL, 2006; GONTIJO; MELO, 2004).

No Brasil, é transmitida através da picada do mosquito pertencente à família dos flebotomídeos, ao gênero *Lutzomyia* e à espécie *Lutzomyia longipalpis*. Este vetor é conhecido popularmente, por mosquito-palha, birigui ou tatuquiras e, se constitui no principal vetor brasileiro. O mosquito-palha é um inseto muito pequeno, que costuma se reproduzir em locais com muita matéria orgânica em decomposição (COSTA, 2011).

Segundo Laurenti et al. (2013), epidemiologicamente falando, a leishmaniose visceral é considerada mais importante devido a sua maior prevalência e por ser uma zoonose crônica e frequentemente fatal.

Em Alagoas, de acordo com os dados publicados pela Secretaria de Estado da Saúde de Alagoas através da Superintendência de Vigilância de Saúde (SUVISA) no ano de 2018 os casos de Leishmaniose Visceral canina somaram em um total de 909 casos (Tabela 1).

Tabela 1. Resultado anual casos de Leishmaniose em cães no estado de Alagoas.

Município	Nº de cães positivos confirmados por ELISA	Município	Nº de cães positivos confirmados por ELISA
Anadia	10	Maragogi	5
Arapiraca	141	Maravilha	30
Batalha	2	Marechal Deodoro	105
Boca da Mata	2	Minador do Negrão	8
Cacimbinhas	5	Olho D'água das Flores	13
Carneiros	20	Olho D'água Grande	24
Coité do Noia	58	Palmeira dos Índios	77
Craibas	14	Pão de Açúcar	9
Dois Riachos	11	Penedo	40
Estrela de Alagoas	55	Piranhas	12
Feira Grande	4	Poço das Trincheiras	8
Girau do Ponciano	7	Santana do Ipanema	133
Igaci	70	São José da Tapera	9
Inhapi	1	Senador Rui Palmeira	7
Limoeiro de Anadia	4	Taquarana	20
Major Izidoro	5	TOTAL	909

Fonte: Lacen/AL. Dados tabulados em 10/10/2018

2.3 Patogenia

De acordo com Eckert (2013), após o parasita inocular no cão através do repasto sanguíneo da fêmea, os macrófagos realizam a fagocitose. Ocorre então a diferenciação da forma promastigota em amastigota, pois aquela é sensível à acidez e ação de enzimas líticas do vacúolo fagocítico. Em seguida, o parasita se multiplica, por divisão binária, até que haja rompimento celular.

O dano tecidual na LVC é causado por inflamação granulomatosa e deposição de imunocomplexos (MULLER, 2001). Por ter um caráter sistêmico, todos os órgãos podem ser afetados dependendo da resposta imune do hospedeiro e da evolução da doença (LUVIZOTTO, 2006).

O sistema hemolinfático é o primeiro sistema envolvido e caracteriza-se por linfadenomegalia com aspecto inicial exsudativo (LUVIZOTTO, 2006). Os linfonodos podem apresentar alterações hipertróficas nas regiões corticais e medulares (SILVA, 2007). Dependendo da fase da doença, a medula óssea pode apresentar hipertofia e hiperplasia da série leucocitária ou hipocelularidade das linhagens eritrocitárias e leucocitárias, resultando em anemia e trombocitopenia (LUVIZOTTO, 2006; SILVA, 2007).

2.4 Sinais Clínicos

Por ser uma doença crônica, a LVC apresenta sinais que podem surgir de 3 meses a 7 anos pós infecção. Inicia-se com uma alteração do estado orgânico do animal com perda de peso, apatia e anorexia. Dificuldade locomotora, polidipsia, vômito, diarreia, polifagia, epistaxe e melena (SALZO, 2008).

De acordo com Fernández-Cotrina et al. (2012) após o período de incubação, 4 a 6 meses, os primeiros sinais observados nos cães infectados são conjuntivite, dermatites e hipertermia.

Outros sinais clínicos comumente observados incluem: febre, perda de peso, anemia, lesões cutânea (alopecia, escamação furfurácea, lesões ulcerativas e hiperqueratose), onicogribose, adenomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia (LINHARES et al., 2005).

Lesões cutâneas são encontradas no espelho nasal, orelhas, cauda, articulações e focinho. Na fase mais avançada da doença ocorre sinais como onicogribose, esplenomegalia, linfadenopatia, alopecia, dermatites, úlceras de pele, ceratoconjuntivite, coriza, apatia, diarreia, hemorragia intestinal, edema de patas, vômito e hiperqueratose. Na fase final, ocorre paresia de membros posteriores, caquexia, inanição e morte (BRASIL, 2006).

2.5 Diagnóstico

Atualmente os métodos conhecidos para diagnóstico da Leishmaniose são o clínico, parasitológico, sorológico, imunológico e molecular. No Brasil, o diagnóstico da LVC é sem dúvida um enorme desafio para os órgãos de controle de endemias, já que o cão é considerado o principal reservatório da doença (FEITOSA, 2006; BONATES, 2003).

Segundo Dantas-Torres et al. (2006) o diagnóstico clínico é baseado na identificação da Leishmaniose através da sintomatologia apresentada pelo animal, como os sintomas são variados e inespecíficos torna-se necessário de outros métodos para diagnóstico da doença.

A maioria dos sinais observados na Leishmaniose é comum a outras patologias caninas, como por exemplo, erliquiose e babesiose, e a imunossupressão causada pela infecção pode gerar infecções oportunistas, dificultando ainda mais o diagnóstico clínico. Desta maneira faz-se necessário a associação entre os parâmetros clínicos, epidemiológicos, parasitológicos e sorológicos para o diagnóstico definitivo (GOMES et al., 2008; SILVA, 2007; FREITAS et al., 2012).

Para o diagnóstico de LVC em população canina deve-se utilizar uma combinação de testes sendo um teste para triagem e outro para a confirmação e, somente se ambos resultarem em reagentes, considerar o animal como positivo (BRASIL, 2016). Os testes diagnósticos para LV podem ser categorizados em diretos e indiretos. Testes indiretos como RIFI, ELISA e DPP procuram a presença de anticorpos anti-patógeno. Testes diretos como citopatológicos, histopatológicos, imunológicos (imunohistoquímica) e moleculares (Reação da Polimerase em Cadeia - PCR) procuram diretamente pela presença do parasita em células e tecidos (CHAGAS, 2017).

A manifestação clínica e a realização de exames complementares como sorologia, proteinograma, bioquímica, hematologia e punção da medula óssea para visualização do parasita deverão ser feitas periodicamente, até o final da vida do animal, devendo o médico veterinário responsável assumir toda essa responsabilidade.

2.6 Tratamento

Segundo Salzo (2008) apenas alguns animais são curados totalmente e as recidivas da doença são frequentes. Destaca ainda que as drogas indicadas no tratamento da Leishmaniose são o antimoniato de n-metilglucamina, alopurinol, associação dos dois, anfotericina B, pentamidina, aminosida e a miltefosina.

De acordo com Ribeiro (2007), acreditava-se que o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina não era viável até a década de 1990 por conta da sua alta toxicidade. O primeiro relato de sucesso do tratamento da doença no Brasil foi com o uso da n-metilglutamina via intra-venosa. A partir daí, novas drogas foram produzidas.

2.7 Utilização da Miltefosina no tratamento

A miltefosina é o mais recente fármaco estudado para o controle da leishmaniose, droga conhecida pela atividade anticancerígena e ação metabólica e leishmanicida. Induz alteração da biossíntese de glicolípídeos e glicoproteínas da membrana do parasita (CORRALES, 2005).

A miltefosina pertence ao grupo dos alquifosfolípidos, agente anti-tumoral com um efeito tóxico que induz a morte celular por apoptose pela alteração do metabolismo da membrana plasmática e reduz a carga parasitária nos tecidos. Recomenda-se a dose de 2-3 mg/kg/dia, por via oral e durante as refeições, durante 28 dias consecutivos (CORRALES; MORENO, 2006).

Durante a administração da miltefosina em cães é comum a ocorrência de vômitos moderados e transitórios e a ocorrência de diarreia. Estes efeitos ocorreram, num período de cerca de 5 a 7 dias após o início do tratamento durante um período de 1 ou 2 dias na maioria dos casos, podendo durar mais de 7 dias para alguns animais. Fármaco bem tolerado a nível renal, podendo ser administrada em doentes renais, o que a torna de grande valia no tratamento da Leishmaniose (VISCHER, 2007).

Em 2016 foi autorizado pelo MAPA e pelo Ministério da Saúde (MS) o uso do medicamento milteforan, representando maior segurança para os tutores dos cães e evitando a eutanásia indiscriminada dos animais positivos para leishmaniose visceral (BARRETO, 2016).

Segundo estudo realizado por Araújo, Costa e Risso (2018) o uso da miltefosina em cães na dose de 2 mg/kg, SID, em terapia combinada com outros fármacos, mostrou-se reduzir significativamente os sinais clínicos da LVC 30 dias após seu uso.

Segundo Manna et al. (2009) a associação do fármaco Miltefosina com o Alopurinol mostrou uma melhoria progressiva nos sinais clínicos após 1 mês de uso, com diminuição do título de anticorpos anti-leishmania e redução da carga de DNA de Leishmania nos linfonodos. Os animais tratados devem ser protegidos contra os flebotômíneos durante o tratamento e toda a vida do animal, sendo realizado com o uso de coleiras específicas e outros repelentes de uso tópico. O Alopurinol inibe o metabolismo das purinas, exercendo efeito inibitório no crescimento de Leishmania.

3. CONCLUSÃO

Por ser uma zoonose que causa graves problemas de saúde pública e que vem crescendo cada vez mais no Brasil, cabe aos médicos veterinários assumirem o compromisso de informar aos tutores sobre a importância do diagnóstico precoce além de promover o bem-estar animal e a saúde pública. Após ter seu uso aprovado no Brasil, Miltefosina é o fármaco de eleição no tratamento da leishmaniose visceral canina e deve sempre estar presente em qualquer protocolo terapêutico estabelecido. É importante ainda que o clínico veterinário assuma a responsabilidade pelo monitoramento clínico e laboratorial, durante toda vida do animal, certificando-se ainda que o mesmo esteja sempre utilizando coleira e outros produtos repelentes do flebotômico transmissor da leishmaniose. Ainda há um muito o que estudar sobre o tema, sendo um assunto atual e com grandes expectativas nas pesquisas de grandes centros e instituições.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, C. M. C.; COSTA, A. S.; RISSO, J. M. R. Uso da miltefosina como terapia combinada em leishmaniose visceral canina – relato de caso. **Enciclopédia Biosfera**, v.15, n.27, p.106, 2018.
- BANETH, G. et al. Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. **Trends Parasitology** v.24, n.7, p.324–330, 2008.
- BANETH, G. et al. Leishmaniasis. In: Green CE, ed. Infectious diseases of the dog and the cat. Fourth. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier: 734-749, 2012.
- BARRETO, A. V. P. Aprovado produto veterinário para tratamento da leishmaniose visceral. **Revista Clínica Veterinária**, n. 125, novembro- dezembro, 2016, Ano XXI.
- BONATES, A. Leishmaniose visceral (calazar). **Veterinary News**, Rio de Janeiro, ano 10, n. 61, p. 4-5, 2003
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2006, 120p.
- CHAGAS, R. L. A. **Leishmaniose Visceral Canina. Perfil epidemiológico do Distrito Federal**, 2013 a 2017. 2017, 62f. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Brasília, 2017.
- CORRALES, G. M. Leishmaniosis canina: Manejo clínico de la leishmaniosis canina: ¿podemos unificar criterios?. Información Veterinaria: **Revista Oficial del Consejo General de Colegios Veterinarios de España**, v.08, p.44-48, 2005.
- CORRALES, G. M., MORENO, R. M. Leishmaniosis canina. Manejo clínico y situación actual en España. Espanha: Química Farmacêutica Bayer, S.A, 2006.
- COSTA, C. H. N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.44, n.2, p.232-242, 2011.
- DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Expansão geográfica da leishmaniose visceral do Estado de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n.4, p. 352-356, 2006.

Recebido em: 04/10/2022

Aceito em: 04/11/2022