

Vigilância e controle de reservatórios da leishmaniose visceral no Brasil: aspectos técnicos e jurídicos

Surveillance and control reservoirs of visceral leishmaniasis in Brazil: technical and legal aspects

Resumo

É efetuada uma avaliação técnica e jurídica dos aspectos relacionadas ao controle da leishmaniose visceral no Brasil, com destaque para o tratamento de cães infectados, a eutanásia de cães sororeagentes e diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral canina (LVC).

Summary

It made an assessment of the technical and legal aspects related to the control of visceral leishmaniasis in Brazil, highlighting the treatment of infected dogs, euthanasia of seropositive dogs and laboratory diagnosis of canine visceral leishmaniasis (CVL).

Recebido em 29 de agosto e aprovado em 27 de setembro de 2013

Lucas Edel Donato¹

Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior²

Rafaella Albuquerque³

Marcia Leite Sousa Gomes⁴

Lucas Edel Donato – Consultor Técnico GT-Leishmanioses
Unidade Técnica de Vigilância das Doenças de Transmissão Vetorial
CGDT/DEVIT/SVS/Ministério da Saúde SCS
4 Bloco A Edifício Principal 2º andar
CEP: 70.304-000, Brasília – DF
☎ +55 61 3213-8158
✉ lucas.donato@saude.gov.br



Palavras-chave

Leishmaniose visceral canina. Tratamento.
Eutanásia. Diagnóstico laboratorial. Diagnóstico laboratorial.

Keywords

Dog visceral leishmaniasis. Treatment.
Euthanasia. Laboratory diagnosis. Public health.

Informações gerais acerca da leishmaniose visceral

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma zoonose grave, que se não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos humanos. No Brasil, está distribuída em 22 Unidades Federadas e no período de 2010 a 2012 foram registrados anualmente uma média de 3.486 casos e 232 óbitos de seres humanos por ano. É uma doença que atinge principalmente populações de baixa renda, sendo considerada emergente devido a sua urbanização e coinfeção *Leishmania*/HIV. O ciclo de transmissão da doença é complexo, pois envolve diversos fatores biológicos e não biológicos. A transmissão para humanos ocorre por meio da picada de insetos vetores (flebotomíneos) que se infectam ao picar cães infectados pelo protozoário da espécie *Leishmania chagasi*. Devido essa complexidade, o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVC-LV) preconiza a realização de ações de forma integrada nas áreas de maior risco, atingindo os três elos da cadeia de transmissão: o vetor, o homem e o cão. Sendo a medida de controle direcionada ao cão a mais contestada, por ter como indicação a eutanásia dos animais infectados.

Legalmente, o controle das leishmanioses está regulamentado pelo Decreto Federal Nº 51.838, de 14 de março de 1963, que dispõe sobre normas técnicas para o Combate às Leishmanioses. Estão

1 Lucas Edel Donato – médico veterinário CRMV-ES 1352, Pós-graduando Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (UnB)

2 Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior – médico veterinário CRMV-TO 699, Mestre em Epidemiologia Aplicada aos Serviços de Saúde – (ENSP/Fiocruz)

3 Rafaella Albuquerque – médica veterinária CRMV-CE 2103, Mestre em Ciência Veterinárias – Universidade Estadual do Ceará (UECE)

4 Marcia Leite Sousa Gomes – Bióloga, Mestre em Epidemiologia Aplicada aos Serviços de Saúde – (ENSP/Fiocruz)

dispostos em seu Art. 1º que o combate às leishmanioses tem por objetivo a interrupção da transmissão da doença do animal ao homem, que deverão ser realizados inquéritos extensivos para a descoberta de cães infectados e ainda, em seu Art. 9º, que cães encontrados doentes deverão ser sacrificados, evitando-se, porém, a crueldade.

Proibição do uso de medicamentos humanos no tratamento de cães portadores de *Leishmania chagasi*

A proibição do tratamento de cães com leishmaniose visceral canina (LVC) com uso de drogas de uso humano e não registradas no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), está respaldada legalmente pela Portaria Interministerial - Ministério da Saúde (MS) e MAPA nº 1.426 de 11 de julho de 2008.

As justificativas para a proibição da indicação de drogas utilizadas para o tratamento de seres humanos com LV para a terapia de cães infectados parte do princípio de que o tratamento da LVC traz riscos para a Saúde Pública, pois, contribui para a manutenção dos reservatórios da doença, uma vez que cães não curados parasitologicamente apresentam a remissão dos sinais clínicos, porém permanecem como fontes de infecção para o inseto transmissor, e conseqüentemente, perpetuam o ciclo de transmissão da doença. Destaque-se, ainda, que o tratamento da LVC poderá levar à seleção de estirpes de parasitos resistentes aos medicamentos disponíveis para o tratamento da LV humana.

O tratamento da LVC vem sendo amplamente discutido no meio científico. O MS, em duas ocasiões, realizou fóruns com especialistas na área, cujo objetivo foi discutir técnica e cientificamente os diferentes aspectos relacionados a sua eficácia e aos riscos que os animais submetidos a este procedimento poderiam trazer à saúde humana. O I Fórum, realizado em agosto de 2007, concluiu que:

- Cães assintomáticos permanecem como fonte de infecção para o vetor e, também, são responsáveis pela expansão da doença;
- Não há, até o momento, nenhum fármaco ou esquema terapêutico que garanta a eficácia do tratamento canino, bem como, a redução do risco de transmissão;
- Existe o risco de cães em tratamento manterem-se como reservatórios e fontes de infecção para o vetor e que não há evidências científicas da redução ou interrupção da transmissão.

O II Fórum, realizado em 2009, concluiu que o tratamento canino representa risco para a saúde pública com quatro conseqüências previstas:

- Contribuir para a disseminação de uma enfermidade que resulta na morte de, em média 6,7% dos

seres humanos acometidos no Brasil, podendo chegar a 17%, índice que pode aumentar ainda mais em indivíduos imunodeprimidos;

- Manter cães como reservatórios do parasito, o que representa risco para as populações humana e canina;
- Desenvolver resistência de parasitos às poucas medicações disponíveis para o tratamento da LV humana;
- Dificultar a implementação das medidas de saúde pública reforçando a resistência da população à eutanásia de animais que continuarão como fontes de infecção para o vetor.

Estas conclusões são ratificadas pela Organização Pan-americana de Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), como nos relatórios da *Consulta de Expertos OPS-OMS sobre Leishmaniasis Visceral en Las Américas* (OPAS/OMS, 2005), e do *Encuentro sobre vigilancia, prevención y control de leishmaniasis visceral (LV) em Cono Sur de Sudamérica* (OPAS/OMS, 2009). Relatório publicado pela OMS em 2010 concluiu que as evidências científicas demonstram a baixa eficácia parasiticida dos medicamentos utilizados para o tratamento de cães com leishmaniose visceral. Destacou, ainda, que a prática de tratar cães com esta enfermidade poderá selecionar estirpes resistentes do parasito aos medicamentos utilizados para o tratamento de seres humanos com a doença e, portanto, que os medicamentos indicados para tratar a LV humana não devem ser usados para tratar cães com a doença.

Com objetivo de avaliar a eficácia do tratamento da LVC, em estudo realizado no Brasil, Ikeda-Garcia e colaboradores (2010) verificaram a ocorrência de recidivas da doença e a presença da infecção após a terapia com medicamentos leishmanicidas. Após avaliação, a autora concluiu que o tratamento promove a cura clínica, entretanto não elimina completamente os parasitos e, portanto, os animais permanecem como potenciais fontes de infecção.

Na Europa, foi constatado que, quando tratados, os cães recuperam a sua infectividade para os vetores, alguns meses após o uso do medicamento leishmanicida, ocultando assim, um problema epidemiológico da fonte de infecção da doença (Manna et. al, 2004; Ribeiro et. al 2008; Slappendel e Teske, 1997).

Maltezou (2010) relatou que a resistência das leishmânias às novas drogas pode ser facilmente induzida experimentalmente e recomendou que elas devem ser protegidas da resistência, para que seu tempo efetivo de utilização seja o maior possível. Esta preocupação visa evitar um perigo grave, como já verificado em outros países, onde já existe a circulação de estirpes de *Leishmania spp.* resistentes aos medicamentos utilizados em humanos

(Ex: Índia). Situação semelhante já ocorre no Brasil para outros microrganismos, como no caso das superbactérias resistentes a uma ampla variedade de antibióticos.

Eliminar microrganismos resistentes à determinada droga é possível quando se tem outra droga para usar, mas, no Brasil, existem apenas duas drogas registradas para o tratamento da LV humana. Adicionalmente, Maltezou (2010), ressaltou que o desenvolvimento de drogas antileishmania tem sido lento e que a OMS (2009) descreveu em seu relatório que não há previsão de novos medicamentos para LV nos próximos dez anos.

Ainda, no que concerne a seleção de estirpes de *Leishmania spp.* resistentes, Sundar e colaboradores (2000) evidenciaram os prejuízos que a seleção e disseminação de estirpes resistentes causaram na Índia. Acompanharam pacientes diagnosticados com LV naquele país, utilizando o protocolo terapêutico com antimoniato de meglumina e concluíram que o medicamento não foi eficaz em determinadas regiões e constataram ainda uma taxa de insucesso elevadíssima (65%). Consequentemente, este esquema terapêutico foi abandonado no tratamento de indivíduos com LV no país.

O cenário de ineficácia do tratamento frente à doença foi agravado devido ao homem ser a principal fonte de infecção na Índia, o que permitiu a rápida disseminação dos parasitos resistentes. No Brasil, o risco de seleção de estirpes resistentes está relacionado ao tratamento da LV em cães, já que esses animais são as principais fontes de infecção da doença no país, o que favorece a disseminação das estirpes resistentes para outros cães e seres humanos.

Na Europa, o tratamento da LVC é realizado principalmente com duas drogas leishmanicidas de uso veterinário: o antimoniato de meglumina e a miltefosina, enquanto os casos humanos são tratados com a anfotericina B lipossomal. A primeira (antimoniato de meglumina) é utilizada no Brasil e em outros países das Américas para tratar humanos com a doença. No mediterrâneo, a resistência de estirpes de *Leishmania infantum* (sin. *Leishmania chagasi*) ao antimoniato de meglumina já foi identificada, conforme relatado por Maia e colaboradores (2013), em que parasitos isolados de cães apresentaram baixa susceptibilidade a esta droga. Os autores destacaram também que o risco de resistência na Europa em relação à anfotericina B existe devido à insistência para tratar cães infectados com *L. infantum* com a droga.

Apesar de os veterinários europeus não utilizarem para tratar cães as mesmas drogas que são preconizadas para o tratamento de humanos com a doença em seus países, Dujardin e cols. (2008) alertaram para as

consequências que esta política de tratar cães com LVC pode trazer para o restante do mundo, considerando que cães tratados na Europa poderão exportar estirpes de parasitos resistentes a países onde essas drogas são utilizadas para tratar humanos.

Visando garantir a segurança e eficácia dos medicamentos veterinários disponíveis no mercado para a finalidade e espécie a qual se destina, bem como prevenir os possíveis danos que eles podem causar para a saúde humana, o Governo brasileiro regulamentou por meio do Decreto-lei nº 467 de 13 de fevereiro de 1969 e do Decreto nº 5.053 de 22 de abril de 2004, a exigência de registro desses produtos no órgão competente, MAPA. Dentre as exigências, os Decretos preveem a necessidade da realização de estudos que comprovem a eficácia e a segurança dos produtos para a espécie a qual se destina. O Decreto 5.053/2004 prevê também, em seu art. 25, parágrafo 2º, que para o cumprimento das questões relativas ao impacto sobre a saúde, o MAPA ouvirá o Ministério da Saúde. Apesar desta previsão legal, até o momento não existem drogas de uso veterinário registradas no MAPA para tratar cães com LV, no entanto, nada impede que sejam protocolados estudos que comprovem a eficácia de fármacos no tratamento da doença, desde que esses não sejam utilizados para o tratamento de seres humanos.

O Conselho Federal de Medicina Veterinária, órgão competente para definir as atribuições incumbidas ao médico veterinário, dispõe na Lei nº 5.517, de 23 de outubro de 1968, em seu art.6º, que é competência do profissional o estudo e a aplicação de medidas de saúde pública no tocante às doenças de animais transmissíveis ao homem. Reitera-se ainda que o profissional médico veterinário tem como responsabilidade seguir o disposto nas seguintes resoluções:

- Resolução nº 322/81, que cria o código de Deontologia e de Ética Profissional do Médico Veterinário, Art. 40: *o médico veterinário deve colaborar com as autoridades competentes na preservação da saúde pública, cumprindo e fazendo cumprir a legislação sanitária em vigor, respeitados os correspondentes dispositivos deste Código de Ética.*

- Resolução nº 722/2002:

Art. 6º: *Deveres dos profissionais: XIII – realizar eutanásia nos casos devidamente justificados, observando os princípios básicos de saúde pública.*

Art. 13. *É vedado ao médico veterinário: I - prescrever medicamentos sem registro no órgão competente, salvo quando se tratar de manipulação; XXIII - Prescrever ou administrar aos animais: a) drogas que sejam proibidas por lei; b) drogas que possam causar danos à saúde animal ou humana.*

- A Resolução nº1000, de 11 de maio de 2012, que dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais, Art. 3º: *A eutanásia deve ser indicada nas situações em que: II o animal constituir ameaça a saúde pública.*

A adoção de política pública de eutanásia de cães sororreagentes

A OMS (2010) reconhece que o controle do reservatório doméstico da LV (cão) é uma tarefa complexa, que deve ser adaptada à situação local. A situação local do Brasil é diferente de todos os outros países do mundo, sendo o único país que possui um ciclo antrozoontótico com elevado número de casos humanos, devido, principalmente, às condições ambientais e socioeconômicas favoráveis. O relatório diz ainda que nos inquéritos em massa todos os cães soropositivos devem ser eliminados.

A OPAS/OMS destaca que os cães são os principais reservatórios da leishmaniose visceral (*L. infantum*), com o ciclo zoonótico, e que a eutanásia dos animais infectados sintomáticos e assintomáticos é uma medida de controle preconizada, justificada por muitas razões relacionadas à saúde, ao ambiente e à conservação.

Análise feita pelo MS evidenciou que 50% dos municípios que eram de transmissão intensa ou moderada em 2004, tornaram-se sem transmissão ou de transmissão esporádica, no ano de 2012. Isto indica que houve uma redução considerável no número de casos da doença em municípios onde estão indicadas as ações de controle químico, eutanásia de cães por meio de inquéritos caninos censitários, ações de manejo ambiental e de educação em saúde.

A eutanásia de cães sororeagentes

No que concerne à comparação das recomendações existentes no Brasil com aquelas adotadas na Europa, especialmente no que refere à eutanásia da LVC, vale destacar a existência de diferenças locais nos aspectos epidemiológicos da doença. Essa diferença é facilmente visualizada quando se observa o número de casos no Brasil, onde ocorrem cerca de 3.000 casos humanos novos por ano, e na Espanha, por exemplo, onde ocorreram anualmente, em média, 15 casos, Dujardin e cols. (2008).

Na Europa, em países como Itália, Espanha, Portugal e França, apesar dos cães serem o principal reservatório da doença como no Brasil, a transmissão é menos intensa, resultado dos invernos mais frios europeus e com menor luminosidade, que fazem os insetos transmissores (flebotomíneos) entrarem em uma espécie de hibernação durante quatro a oito meses por ano. Além disso, os flebotomíneos são de gêneros diferentes: *Lutzomyia*

nas Américas e *Phlebotomus* na Europa. Essa diferença é fundamental, uma vez que as espécies de *Lutzomyia* envolvidas no ciclo de transmissão da doença no Brasil (*L. longipalpis* e *L. cruzi*) apresentam um comportamento bastante adaptado à zona urbana, especialmente ao ambiente domiciliar e peridomiciliar, além de prevalecerem em relação às demais espécies de flebotomíneos (cerca de 90% dos flebotomíneos capturados nas áreas endêmicas).

Outras causas da maior magnitude do problema em nosso país são as condições socioeconômicas mais precárias, tais como moradia, saneamento e nutrição, que favorecem a multiplicação do vetor e reduzem a resistência imunológica dos humanos, sendo a baixa imunidade um fator importante para a manifestação da doença.

Na Europa e a LVC é um problema veterinário e não de Saúde Pública e o ressurgimento da doença no mediterrâneo europeu está relacionado principalmente a um aumento no número de pessoas imunodeprimidas (coinfecção HIV/Leishmania) e a transmissão por compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas (READY, P. D. et al, 2010).

Diagnósticos laboratoriais

As técnicas laboratoriais usualmente utilizadas para o diagnóstico da LVC no mundo são parasitológicas e sorológicas. Nos inquéritos epidemiológicos, as sorológicas são as mais empregadas.

Não existem testes diagnósticos que apresentem 100% de sensibilidade e especificidade para LVC. Os testes diagnósticos, para serem utilizados em saúde pública no Brasil, são avaliados sob todos os parâmetros, tais como: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, reprodutibilidade e praticidade.

Os métodos de diagnóstico sorológico da LVC recomendados pelo PVC-LV para os órgãos de saúde pública no Brasil são o teste rápido imunocromatográfico (TR-DPP) como triagem e o Elisa como confirmatório, utilizados na rotina e nos inquéritos caninos em municípios onde já houve registro da doença.

Os lotes de TR-DPP e Elisa, produzidos pelo laboratório da Bio-Manguinhos Fiocruz-RJ, além de passarem pelo controle de qualidade interno do próprio laboratório, antes de serem disponibilizados ao MS, são encaminhados ao Laboratório de Referência Nacional e passam por um segundo e rigoroso controle de qualidade. Lotes com sensibilidade e especificidade inferior a 90% não são liberados para o uso em saúde pública, diferentemente dos kits diagnósticos utilizados pela rede privada que não passam por um crivo rigoroso de controle de qualidade externo.

A utilização dos dois testes em série eleva mais ainda a especificidade do Elisa, aumentando a precisão do diagnóstico, evitando-se assim que animais infectados permaneçam no ambiente domiciliar como fontes de infecção para os vetores, e que animais saudáveis sejam submetidos à eutanásia. Ressalta-se, ainda, que a concordância de ótima a perfeita entre os resultados dos laboratórios e entre pesquisadores indica que a qualidade diagnóstica está sendo mantida, corroborando para a adoção das medidas estabelecidas no PVC-LV, especialmente no que refere à identificação do reservatório canino.

Legislações adicionais

A Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, configura como infração sanitária federal em seu art. 10º, inciso VII: *impedir ou dificultar a aplicação de medidas sanitárias relativas às doenças transmissíveis e ao sacrifício de animais domésticos considerados perigosos pelas autoridades sanitária e IX: opor-se à exigência de provas imunológicas ou à sua execução pelas autoridades sanitárias*. O Decreto Lei nº 2.848, de 07 de dezembro de 1940, em seu Capítulo III, Art. 268, caracteriza como crime contra a saúde pública: *Infringir determinação do poder público, destinada a impedir a introdução ou propagação de doença contagiosa*.

Adicionalmente, o controle das populações caninas, bem como a prevenção e o controle de outras zoonoses são assegurados pela legislação federal, destacando-se, a Instrução Normativa do IBAMA nº 109, de 03 de agosto de 2006, que dispõe:

- Art. 1º, parágrafo 1º: *Declarações locais e temporais de nocividade de populações de espécies da fauna de verão, sempre que possível, ser baseadas em protocolos definidos pelos Ministérios da Saúde, da Agricultura ou do Meio Ambiente.*
- Art. 4º, parágrafo 1º: *Observada à legislação e as demais regulamentações vigentes, são espécies passíveis de controle por órgãos de governo da Saúde, da Agricultura e do Meio Ambiente, sem a necessidade de autorização do órgão ambiental competente: c) animais domésticos em situação de abandono ou alçados (e.g. Columba livia, Canis familiaris, Felis catus).*

Diante do exposto, conclui-se que; com base na legislação vigente, nas recomendações da OMS, na preocupação de especialistas de diversos países, inclusive europeus e, sobretudo, nas evidências científicas; drogas indicadas para tratar pacientes de LV humana não devem ser utilizadas para tratar cães. É necessário um maior esclarecimento da população e dos médicos veterinários sobre a legislação e os riscos relacionados ao tratamento da LVC, bem como uma atuação conjunta entre os diversos atores da sociedade. Por outro lado, é

essencial que a concessão de registro de drogas para o uso veterinário seja feita mediante uma criteriosa avaliação conjunta dos órgãos oficiais responsáveis pela saúde humana e animal, com vistas a garantir a segurança e a eficácia para espécie que se destina, bem como resguardar a proteção da saúde humana.

Referências

BRASIL. Decreto Lei nº 24.548 de 3 de julho de 1934. Aprova o Regulamento do Serviço de Defesa Sanitária Animal. Rio de Janeiro.

Conselho Federal Medicina Veterinária. Resolução nº 722, de 16 de agosto de 2002. Código de Ética do Profissional Médico Veterinário, Brasília, DF.

Dujardin J.C., et al. Spread of vector-borne diseases and neglect of Leishmaniasis. **Europe. Emerg Infect Dis**, v.14, p.1013-1018. 2008.

Ikeda-Garcia F. A., Lopes R. S., Marques F. J., Ciarlini P. C., Lima V. M. F., Morinishi C. K., Zanette M. F., Perri S. H. V., Marcondes M. Clinical and parasitological evaluation of dogs naturally infected by Leishmania (Leishmania) chagasi submitted to treatment with meglumine antimoniate and allopurinol. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci., São Paulo**, v. 47, n. 3, p. 218-223, 2010.

MAIA, C., NUNES, M., MARQUES, M., HENRIQUES, S., ROLÃO, N., CAMPINO, L. In Vitro drug susceptibility of Leishmania infantum isolated from humans e dogs. **Experimental Parasitology**, v. 135, p. 36-41. 2013.

Manna, Laura, et al. "Comparison of different tissue sampling for PCR-based diagnosis and follow-up of canine visceral leishmaniosis." **Veterinary parasitology** 125.3 251-262. 2004

Ministério da Saúde (MS), 2003. **Manual de Vigilância e controle da Leishmaniose Visceral**. 1ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: SVS / MS.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Eighteenth programme/report 2005-2006. Geneva: The Organization; 2007.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Visceral leishmaniasis therapy: statement on the outcome of a meeting; 2009. Disponível em: http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leish_VL_Therapy_statement.pdf.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis Geneva, 2010. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf.

READY, P. D. et al. Leishmaniasis emergence in Europe. **Euro Surveill**, v. 15, n. 10, p. 19505, 2010.

Ribeiro, R.R., Eliane P.M., Vitor M.P., Weverton M.S., Sydney M.S., Dante A.S., Cintia F.A., Ferdinan A.M., Wagner L.T., Cynthia D., Maria N.M., Frédéric F., and Marilene S. M.M.. Reduced Tissue Parasitic Load and Infectivity to Sand Flies in Dogs Naturally Infected by Leishmania (Leishmania) chagasi following Treatment with a Liposome Formulation of Meglumine Antimoniate. **Antimicrob Agents Chemother**, v.52, p.2564-2572. 2008.

Slappendel, R. J. & Teske, E..The effect of intravenous or sub-cutaneous administration of meglumine antimoniate (Glucantime®) in dogs with leishmaniasis. A randomized clinical trial. **The Veterinary Quarterly**, 19 : 10-13. 1997

Sundar, S.; More, D.K.; Singh, M.K.; Singh, V.P.; Sharma, S.; Makharia, A.; Kumar, P.C.; Murray, H.W. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. **Clin Infect Dis**, v.31, p.1104-1107. 2000.

