

CAPÍTULO 6

---

OFICINA 5 -  
ESTRATÉGIAS  
TERAPÊUTICAS E  
VACINAIS NA LV  
CANINA E SUAS  
INFLUÊNCIAS NA  
LETALIDADE DA  
DOENÇA HUMANA

OFICINAS VIRTUAIS

**CHAGASLEISH 2021**

13 E 14 DE AGOSTO DE 2021

## ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E VACINAIS NA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA E SUAS INFLUÊNCIAS NA DOENÇA HUMANA

Rodolfo Cordeiro Giunchetti <sup>1</sup>

Lucas Edel Donato <sup>2</sup>

Camila Fernanda dos Santos Santana <sup>3</sup>

Marcos Vinícius da Silva <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professor da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

<sup>2</sup> Consultor Técnico do Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral

<sup>3</sup> Consultor Técnico do Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral

<sup>4</sup> Professor da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM

### RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma zoonose de evolução crônica, que acomete os órgãos internos e, se não for tratada, pode levar ao óbito de até 90% dos casos. Trata-se de um grave problema de saúde pública que está em crescente expansão por várias regiões do mundo. No Brasil, a doença apresenta perfil antroponótico, onde o cão doméstico é o principal reservatório urbano e, por esta razão, a eutanásia é uma das ações preconizadas como medida de controle. Como alternativa à esta recomendação, desde 2016 foi autorizada a realização do tratamento de cães, como medida individual, aprovado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Além do tratamento como alternativa à eutanásia, está disponível uma vacina contra a LV canina, também registrada no MAPA, mas sem constatação de efetividade e custo-efetividade para o controle do reservatório, permanecendo como medida individual. As estratégias terapêuticas e vacinais disponíveis até o momento não garantem o bloqueio de transmissão da LV. Considerando a necessidade de mitigação do impacto do cão como reservatório urbano da LV sobre a doença humana, foi proposto o debate de possíveis estratégias terapêuticas e vacinais sobre a LV canina como tema para a realização de uma das oficinas do evento ChagasLeish 2021. As discussões desenvolvidas na oficina resultaram na proposição de estudos para o esclarecimento de lacunas relacionadas à efetividade, custo efetividade de uma campanha de vacinação em massa contra a LV canina, bem como a obtenção de evidências científicas sobre o desenvolvimento de novas estratégias vacinais e terapêuticas e o potencial de induzirem resistência parasitária em cães infectados ou mantidos em tratamento.

**Palavras-chave:** Leishmaniose Visceral Canina. Tratamento. Vacina. Letalidade.

## 1. DESCRIÇÃO DO PROCESSO DE TRABALHO PREVISTO

No Brasil, a doença apresenta perfil antroponóico, onde o cão doméstico é o principal reservatório urbano e, por esta razão, a eutanásia é preconizada como uma das medidas de controle, que deve ser realizada de maneira integrada às demais ações recomendadas (WHO, 2010; BRASIL, 2014). No entanto, a prática dessa medida tem tido cada vez mais resistência por parte da população, demonstrando a necessidade do desenvolvimento e adaptação de novas estratégias para melhorar a prevenção e o controle da doença (TRAVI, 2014; VENTURA, 2017).

Como alternativa à esta recomendação, desde 2016 foi autorizada a realização do tratamento de cães, como medida individual, por meio do uso de um medicamento leishmanicida de uso veterinário registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (BRASIL, 2016).

Além do tratamento como alternativa à eutanásia, está disponível uma vacina contra a LV canina, também registrada no MAPA, mas sem constatação de efetividade e custo-efetividade na redução de casos caninos e humanos, permanecendo como medida de proteção individual (BRASIL, 2007).

As estratégias terapêuticas e vacinais disponíveis até o momento não garantem o bloqueio de transmissão da LV. Em relação ao tratamento, não há cura parasitária apenas redução da carga e, quanto a vacinação, não há garantia de imunidade estéril, pois os animais vacinados podem se infectar e continuar a transmitir o parasito (GIUNCHETTI et al., 2019; GONÇALVES et al., 2019; DE LANA AND GIUNCHETTI, 2021).

Considerando a necessidade de mitigação do impacto do reservatório urbano da LV sobre a doença em humanos, foi proposto na pré-oficina como tema para discussão no evento ChagasLeish as ações dirigidas ao cão, referentes à vacinação atualmente disponível e outros candidatos vacinais potencialmente capazes de bloquear a transmissão, bem como a resistência cruzada ao tratamento em humanos e cães.

Com a definição do tema a ser discutido na oficina do evento, foram programadas as seguintes palestras para embasar as discussões:

**Palestra 1:** *Contexto epidemiológico da LVC no Brasil*, apresentada pelo Dr. João Carlos França Silva.

**Palestra 2:** *Desafios e impacto do tratamento de cães com LV*, apresentada pelo Dr. Aldair Junio Woyames Pinto.

**Palestra 3:** *Evidências sobre o risco de resistência do parasito na condução dos tratamentos de cães com LV*, apresentada pelo Dr. Fabiano Borges Figueiredo.

**Palestra 4:** *Novas alternativas de ferramentas de controle da LV*, apresentada pelo Dr. Rodolfo Cordeiro Giunchetti.

**Palestra 5:** *Desafios no estabelecimento de um programa de vacinação em massa contra a LVC*, apresentada pelo Dr. Lucas Edel Donato.

Após as apresentações programadas para o período da manhã, a etapa seguinte foi dedicada a redação e discussão das linhas temáticas em dois blocos:

**Bloco 1:** *Aspectos inerentes ao tratamento de cães com LV;*

**Bloco 2:** *Aspectos inerentes as novas alternativas de controle da LV, com foco na vacinação.*

As discussões realizadas entre os pesquisadores e profissionais de saúde atuantes na vigilância da LV, tem o objetivo de gerar recomendações que desenvolvam evidências científicas sobre o uso da imunoprofilaxia canina como estratégia de interrupção da transmissão da LV, bem como a resistência cruzada ao tratamento realizado com medicamentos em cães com vistas a redução da morbidade em humanos.

## **2. AJUSTES REALIZADOS DURANTE A OFICINA**

A partir da programação proposta para o evento, primeiramente foi contextualizado o processo de definição das linhas temáticas, em um evento pré-oficina, resgatando as discussões e metodologia utilizada nesta Reunião Preparatória das Oficinas Virtuais ChagasLeish 2021. A definição da oficina foi desenvolvida a partir dos desafios encontrados na execução do serviço nos municípios, tendo como tema norteador: “Desafios para a redução da letalidade”. Após essa explanação, orientamos a realização das apresentações dos cinco palestrantes da sala para que, com atenção ao tempo estimado de 20 minutos para cada, ao final seguissemos o debate sobre os temas explanados.

No período da tarde, a programação foi realizada conforme o previsto, onde foi estabelecido que no primeiro bloco seria discutido as questões relacionadas ao tratamento da LVC e a resistência parasitária e, no segundo bloco, questões relacionadas à vacinação. Como dinâmica de debate, foi estabelecido que cada apresentador teria três minutos para pontuar aspectos relevantes a serem desenvolvidos sobre o tema do bloco e, ao final, discussão de 20 a 30 minutos para estabelecer os encaminhamentos e recomendações. Além dos apresentadores, também iriam participar das discussões os representantes dos serviços municipais de saúde presentes na sala.

Também foi estabelecido que as ponderações e perguntas realizadas no YouTube (canal com participantes externos) seriam realizadas ao final de cada bloco, considerando a importância de se manter o foco e otimizar o tempo de debate da sala administrada pelos coordenadores.

Finalizada as discussões, foi programada a apresentação aos integrantes da oficina, no dia seguinte, dos principais pontos discutidos e encaminhamentos realizados para, então, serem apresentados na plenária de fechamento do evento. Durante a apresentação ao grupo, foram sugeridos ajustes nos pontos apresentados, que seriam refinados no relatório entregue após o evento.

### 3. PRINCIPAIS PONTOS ABORDADOS NA OFICINA

- **Tratamento**

- a) Foram pontuadas **dificuldades em relação ao acesso e manutenção do tratamento** da LVC pela população, considerando aspectos **relacionados à limitação financeira** da população para adquirir o medicamento registrado no órgão regulador, bem como limitação financeira para realização dos exames diagnósticos para o estadiamento da doença e monitoramento de prognóstico pós- terapêutico.
- b) A realização do **tratamento no cão pode influenciar a dinâmica do ciclo de transmissão**. Considerando a alteração da carga parasitária na derme, **há**

**necessidade de se ter evidências científicas** que estabeleçam parâmetros para análise da carga parasitária (nível de parasitismo associado ao risco de transmissão de *L. infantum* ao flebótomo), que pode contribuir na transmissão do parasito ao vetor.

- c) Também se pontuou a necessidade de se **fortalecer a farmacovigilância e investigar evidência sobre a efetividade do tratamento da LVC com diferentes protocolos terapêuticos e se esse tratamento induz a resistência parasitária.**
  - d) Não se sabe ainda o **impacto que o tratamento de cães pode gerar sobre os aspectos epidemiológico da Leishmaniose Visceral Humana (LVH).**
  - e) **Vigilância farmacológica (avaliação de eficácia com estudos científicos robustos) sobre os protocolos terapêuticos empregados no Brasil para LVC.**
  - f) **O grupo também discutiu sobre a manutenção de cães infectados no ambiente frente a recusa de recolhimento, sem tratamento e/ ou outra medida preventiva, bem como seu impacto na transmissão do parasito.**
- **Vacina**
    - a) **É necessário se investigar o impacto da vacina em cães em relação à incidência da LV humana.**
    - b) **É necessário se realizar estudos sobre a efetividade da vacina, pois não há evidência de que seu uso seja efetivo como estratégia para redução de casos de LVC.**
    - c) A vacina **não induz imunidade estéril**, portanto, o animal pode ser infectado e adoecer. Com isso, não se sabe se **há possibilidade de seleção de cepas resistentes com a vacinação de cães.**

- d) É necessário ampliar os estudos sobre a **redução da morbidade da LVC, assim como definir parâmetros de carga parasitária dérmica nos cães após a vacinação, considerando que** ainda não se sabe em quanto a carga parasitária é reduzida e pode afetar na capacidade reservatória desse animal vacinado;
- e) Para que a vacinação canina em massa seja considerada viável, são necessários **estudos que** verifiquem a **instituição de protocolos vacinais com menos doses e intervalos maiores.**
- f) Torna-se urgente uma **avaliação de aumento de intervalo entre as doses** da vacina hoje disponível no mercado, com vistas a possibilidade de **utilização em saúde pública.**
- g) Analisar os dados obtidos sobre a **farmacovigilância da vacina para LVC disponível** no mercado atualmente sob a ótica de efeitos adversos, infectividade e adoecimento canino pós-vacinação.
- h) Foram apresentadas novas tecnologias vacinais promissoras voltadas ao bloqueio da transmissão da LVC, produzidas a partir de proteínas do vetor. Portanto, é necessário a **realização de estudos pré-clínicos e clínicos para desenvolver a produção de vacinas vetoriais** como barreira da transmissão do parasito no animal e controle da sobrevivência do vetor.

#### 4. RESULTADOS E PRODUTOS DA OFICINA

- **Tratamento**

- a) Realizar revisão sistemática para verificar o que se tem de evidências científica sobre a resistência parasitária com medicamentos registrados para este fim;

- b) Realizar estudos multicêntricos para avaliar, resistência parasitária frente a fármacos usados na doença em humanos, e padronizar o monitoramento da carga parasitária;
- c) Realizar estudos para definição de biomarcadores de estadiamento da LVC para eleger cães ao tratamento.

- **Vacina**

- a) Revisar a Instrução Normativa Interministerial nº 31, de nove de julho de 2007, inserindo a necessidade de se realizar estudos de eficácia da vacina para que ela seja registrada e possa ser utilizada no mercado, além de estabelecer os critérios mínimos para que uma vacina seja incorporada/ implementada ao PVC-LV;
- b) Realizar estudos sobre efetividade da vacina e custo-efetividade, simulando o protocolo estabelecido na bula do produto, bem como protocolos vacinais que sejam exequíveis no serviço;
- c) Realizar estudo para avaliação da indução de resistência parasitária em cães infectados após a vacinação;
- d) Realizar estudo para avaliação do grau de redução da carga parasitária em cães infectados após a vacinação e o potencial de transmissão ao vetor (infectividade vetorial).

## 5. ENCAMINHAMENTOS PARA PLENÁRIA

Para a plenária foi realizada a leitura dos principais pontos discutidos, bem como os seguintes encaminhamentos de cada bloco discutido:

- **Estratégias Terapêuticas**

- 1) Realizar revisão sistemática para verificar o que se tem de evidências científica sobre a resistência parasitária com medicamentos registrados para este fim;
- 2) Realizar estudos multicêntricos para avaliar, resistência parasitária frente a fármacos usados na doença em humanos, e padronizar o monitoramento da carga parasitária;

- **Estratégias Vacinais**

- 1) Realização de estudo para avaliar a eficácia da vacina atualmente disponível no mercado contra a LVC;
- 2) Realização de estudos sobre efetividade e custo-efetividade da vacina, simulando o protocolo estabelecido na bula do produto, bem como protocolos vacinais que sejam exequíveis no serviço com menor número de doses.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os temas discutidos durante a oficina apontaram a necessidade de se desenvolver evidências científicas mais robustas acerca das estratégias terapêuticas e vacinais para LV canina para contribuir no fortalecimento das medidas de controle e prevenção preconizadas pelo Programa de Vigilância e Controle da LV.

As discussões desenvolvidas na oficina resultaram na proposição de estudos para o esclarecimento de lacunas relacionadas à efetividade, custo efetividade, bem como a obtenção de evidências científicas sobre a possibilidade de indução de resistência parasitária relacionadas ao uso das estratégias discutidas. Cabe ressaltar que os pontos discutidos e as recomendações elaboradas durante a oficina foram aprimorados após o evento, por meio de revisão e aprovação do presente relatório.

## 7. CONVIDADOS

### Nome e Instituição

- Aldair Junior Woyames Pinto - Sociedade Mineira de Medicina Veterinária
- Alexandre Barbosa Reis Universidade Federal de Ouro Preto
- David Soeiro – Universidade Federal de Minas Gerais
- Fabiano Figueiredo – Instituto Carlos Chagas - Fiocruz – Paraná
- João Carlos França Silva – Universidade Federal de Minas Gerais
- José Eduardo Tolezano – Instituto Adolfo Lutz – São Paulo
- Lucas Edel Donato – Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde
- Maria Helena Franco Moraes – Secretaria Municipal de Saúde de Contagem – MG
- Rodolfo Cordeiro Giunchetti – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
- Vera Lúcia Fonseca de Camargo Neves - Superintendência de Controle de Endemias, São Paulo, SP
- Wendel Coura – Universidade Federal de Ouro Preto

### AGRADECIMENTOS

Aos pesquisadores e profissionais dos serviços de saúde convidados pelas excelentes discussões e contribuições realizadas aos produtos desta oficina. Agradecemos também à toda equipe organizadora do evento ChagasLeish 2021 pelo suporte e solicitude na realização das atividades durante a oficina. E a todos que colaboraram direta ou indiretamente na realização deste evento e das oficinas.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária. Instrução Normativa Interministerial MAPA/ MS nº 31 de 09 de julho de 2007. Regulamenta o desenvolvimento e o registro de vacinas anti-Leishmaniose canina. Brasília, DF, 2007. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-interministerial-mapa-ms-no-31-de-09-07-2007.pdf/view>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.120 p.

BRASIL. Ministério da Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária. Nota Técnica nº 11/2016/CPV/DFIP/DAS/GM/MAPA. Autoriza o registro do produto Milteforan para o tratamento da Leishmaniose Visceral de cães. Brasília, DF, 2016. Disponível em: <http://www.sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf>

DE LANA, M., GIUNCHETTI, R.C. Dogs as a Model for Chemotherapy of Chagas Disease and Leishmaniasis. *Current Pharmaceutical Design*, v.27, p. 1741-1756, 2021.

GIUNCHETTI, R.C., SILVEIRA, P., RESENDE, L.A., LEITE, J.C., MELO-JÚNIOR, O.A.O., RODRIGUES-ALVES, M.L., COSTA, L.M., LAIR, D.F., CHAVES, V.R., SOARES, I.D.S., DE MENDONÇA, L.Z., LANNA, M.F., RIBEIRO, H.S., MAIA-GONÇALVES, A.A., SANTOS, T.A.P., ROATT, B.M., AGUIAR-SOARES, R.D.O., VITORIANO-SOUZA, J., DAS DORES MOREIRA, N., MATHIAS, F.A.S., CARDOSO, J.M.O., COURA-VITAL, W., GALDINO, A.S., VIANA, K.F., MARTINS-FILHO, O.A., SILVEIRA-LEMONS, D.D., DUTRA, W.O., REIS, A.B. Canine visceral leishmaniasis biomarkers and their employment in vaccines. *Veterinary Parasitology*, v. 271, p. 87-97, 2019.

GONÇALVES, A.A.M., LEITE, J.C., RESENDE, L.A., MARIANO, R.M.D.S., SILVEIRA, P., MELO-JÚNIOR, O.A.O., RIBEIRO, H.S., DE OLIVEIRA, D.S., SOARES, D.F., SANTOS, T.A.P., MARQUES, A.F., GALDINO, A.S., MARTINS-FILHO, O.A., DUTRA, W.O., DA SILVEIRA-LEMONS, D., GIUNCHETTI, R.C. An Overview of Immunotherapeutic Approaches Against Canine Visceral Leishmaniasis: What Has Been Tested on Dogs and a New Perspective on Improving Treatment Efficacy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 18, p. 427, 2019.

TRAVI, B. L. Ethical and epidemiological dilemmas in the treatment of dogs for visceral leishmaniasis in Latin America. *Biomédica*, v.34, p. 7-12, 2014.

VENTURA, L. A inconstitucionalidade da eutanásia de animais portadores de Leishmaniose Visceral. 2017. 193 f. Dissertação (Mestrado em Direito). UniCEUB. Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2017.

WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO reported on neglected tropical diseases. In WHO Geneva, p.184, 2010.