

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS
ANIMAIS**

**GLOSSITE PROLIFERATIVA NODULAR BILATERAL EM UM CÃO COM
LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO**

KAHENA MORAIS ROLEMBERG

PORTO ALEGRE

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS
ANIMAIS

GLOSSITE PROLIFERATIVA NODULAR BILATERAL EM UM CÃO COM
LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO

Autora: Kahena Morais Rolemberg

Orientadora: Anelise Bonilla Trindade Gerardi

Trabalho de conclusão de residência apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção de título de Especialista em Clínica de Pequenos Animais

PORTO ALEGRE

2020

Rolemberg, Kahena

GLOSSITE PROLIFERATIVA NODULAR BILATERAL EM UM CÃO
COM LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO /
Kahena Rolemberg. -- 2020.

26 f.

Orientadora: Anelise Bonilla Trindade Gerardi.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Residência em Clínica Médica de
Pequeno Animais, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Glossite nodular bilateral. 2. Leishmaniose
Visceral Canina. I. Gerardi, Anelise Bonilla Trindade,
orient. II. Título.

RESUMO

A Leishmaniose Visceral Canina (LVC) é uma doença infecciosa causada pela *Leishmania spp.*, um protozoário intracelular obrigatório que possui potencial zoonótico. Os sinais clínicos costumam ser variados e inespecíficos, sendo lesões na cavidade oral consideradas reações raras e atípicas desta doença. O presente trabalho visa relatar um caso de glossite proliferativa bilateral ventral contendo formas amastigotas da *Leishmania spp.* em mucosa sublingual de um canino. Foi atendido um canino, SRD, macho, 4 anos de idade com queixa de apatia, algia e dificuldade na deambulação com claudicação eventual. Ao exame físico foram observados aumento das articulações dos carpos, linfadenomegalia generalizada, intensa halitose e lesão granulomatosa bilateral na mucosa sublingual. Foram realizados hemograma, bioquímicos, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e exames de imagem. A PAAF foi realizada da região sublingual e linfonodos periféricos, e revelou a presença de formas amastigotas da *Leishmania spp.* O animal foi estabilizado e tratado com um leishmanicida, um leishmanioestático e um imunomodulador, apresentando boa resposta ao tratamento com regressão completa da lesão oral e demais sinais. Atualmente encontra-se estável e em processo de redução da titulação para leishmaniose. Conclui-se que o diagnóstico da leishmaniose visceral canina pode ser um desafio, devido aos sinais clínicos variados e inespecíficos, e embora não se trate de uma manifestação comum à doença, o envolvimento da cavidade oral pode ocorrer. Visto isso, lesões em cavidade oral devem ser investigadas e a leishmaniose colocada como diagnóstico diferencial, principalmente em áreas consideradas endêmicas.

Palavras-chave: *Leishmania spp.*, cão, lesão sublingual, amastigotas, zoonose, protozoário.

ABSTRACT

Visceral Canine Leishmaniasis (CVL) is an infectious disease caused by *Leishmania spp.*, a mandatory intracellular protozoan that has zoonotic potential. Clinical signs are usually variable and nonspecific, being lesions in the oral cavity considered as rare and atypical lesions of this disease. This paper aims to report a case of bilateral ventral proliferative glossitis that contains amastigotes of *Leishmania spp.* in a dog's sublingual mucosa. A mongrel male 4-years-old dog presented for apathy, pain and ambulation difficulty with eventual lameness. Physical examination revealed an increase in carpal joints, generalized lymphadenomegaly, intense halitosis and bilateral granulomatous lesion in the sublingual mucosa. Blood work, biochemistry, fine needle aspiration (FNAP) and imaging exams were performed. FNA was performed in the sublingual region and peripheral lymph nodes and revealed the presence of amastigote forms of *Leishmania spp.* The animal was stabilized and treated with a leishmanicide, a leishmaniostatic and an immunomodulator, showed a good response to treatment with complete regression of oral lesions and other signs. Currently, it is stable and in the process of reducing the titration for leishmaniasis. It was concluded that the diagnosis of visceral canine leishmaniasis can be a challenge, due to variable and nonspecific clinical signs, and even though it is not a usual manifestation of the disease, the involvement of the oral cavity may occur. Thus, oral cavity lesions should be investigated and considered as a differential diagnosis, especially in endemic areas.

Keywords: *Leishmania spp.*, dog, sublingual lesion, amastigotes, zoonosis, protozoan.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Alopecia focal discreta em extremidade de pavilhão auricular apresentada por um cão, SRD, macho, com quatro anos de idade, portador de leishmaniose visceral canina.....13
- Figura 2 - Discreto aumento de volume em articulação do carpo em membro torácico direito (seta branca) e onicogribose (seta preta) apresentados por um cão, SRD, macho, com quatro anos de idade, portador de leishmaniose visceral canina.. 13
- Figura 3 - Lesão granulomatosa bilateral em região sublingual apresentada por um cão, SRD, macho, com quatro anos de idade, portador de leishmaniose visceral canina. A) Lesão do lado direito; B) Lesão do lado esquerdo. 14
- Figura 4 - Imagem da citologia aspirativa por agulha fina obtida da lesão granulomatosa sublingual de um cão, evidenciando formas amastigotas de *Leishmania* spp. (setas pretas), livres em meio a células lisadas. Panótico rápido, objetiva 100x (imersão)... 15
- Figura 5 - Imagem macroscópica da mucosa sublingual do cão portador de leishmaniose visceral após 30 dias de tratamento instituído. A) Vista da região ventral da língua demonstrando regressão do granuloma, lado direito. B) Vista ventral da língua, lado esquerdo. 16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Alterações em valores de hemograma e bioquímicos de paciente canino desde o primeiro atendimento até o término do primeiro ciclo do tratamento da leishmaniose visceral canina. 17

Tabela 1 - Estadiamento da leishmaniose visceral canina. Tabela adaptada de Solano-Gallego et al., 2011.....20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alanina aminotransferase
BID – *Bis in die* (duas vezes ao dia)
DRC – Doença renal crônica
ELISA – Imunoensaio enzimático
IRIS – *International Renal Interest Society*
IV – Via intravenosa
LCV – Leishmaniose Visceral Canina
PAAF – Punção aspirativa por agulha fina
PCR – Reação em Cadeia Polimerase
RIFI – Reação de Imunoflorescência Indireta
RPCU – Relação proteína/creatinina urinária
SID – *Semel in die* (uma vez ao dia)
SRD – Sem raça definida
TID – *Ter in die* (três vezes ao dia)
TPC – Tempo de preenchimento capilar
VO – Via oral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. RELATO DE CASO	12
3. DISCUSSÃO.....	18
4. CONCLUSÃO.....	23
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral canina (LVC) é uma doença infecciosa crônica causada pela *Leishmania infantum* (SOLANO-GALLEGO et al., 2011; BOCHNAKIAN et al., 2018) e pode cursar com uma grande variedade de sinais clínicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A *Leishmania spp.* é um protozoário intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear pertencente à família *Trypanosomatidae* e apresenta um ciclo de vida digenético (heteroxênico), vivendo alternadamente em hospedeiros vertebrados e insetos vetores, sendo estes últimos responsáveis pela transmissão dos parasitas de um mamífero para outro (GONTIJO & CARVALHO, 2003). A principal forma de transmissão do parasita para o homem e outros hospedeiros mamíferos é vetorial, através do repasto sanguíneo de flebotômíneos (GONTIJO & CARVALHO, 2003), além da transmissão vertical (OLIVEIRA et al., 2017).

A doença é geralmente de curso crônico, mas alguns cães infectados podem apresentar evolução aguda e grave de curso progressivo que leva à morte se não for adotado tratamento adequado (RIBEIRO et al., 2018). Os cães infectados podem permanecer assintomáticos por um longo período (ARAÚJO et al., 2018), porém podem evoluir para a doença clínica devido a fatores como imunossupressão e infecções intercorrentes (BRASILEISH, 2018).

Os sinais clínicos são variáveis e inespecíficos como hiporexia, perda de peso, intolerância ao exercício, linfadenomegalia, esplenomegalia, epistaxe, claudicação, lesões oculares, lesões dermatológicas (SOLANO-GALLEGO et al., 2011; TANGALIDI et al., 2016), anemia, apatia, onicogrifose e lesões renais (SOLANO-GALLEGO et al., 2011). O envolvimento de mucosas raramente ocorre, sendo as lesões orais uma apresentação atípica, podendo se manifestar como pápulas e placas até nódulos não neoplásicos localizados principalmente na língua (TANGALIDI et al., 2016; BOCHNAKIAN et al. 2018), as quais devem ser diferenciadas de granulomas eosinofílicos, amiloidose mucocutânea, micoses sistêmicas, linfoma e outros processos inflamatórios e neoplásicos (TANGADILI et al., 2016).

Alterações como anemia normocítica normocrômica não regenerativa e alterações no leucograma como ligeira leucocitose ou leucopenia associada a linfopenia, eosinopenia e monocitopenia são comumente encontrados em cães positivos (SOLANO-GALLEGO et al., 2009; PALTRINIERI et al., 2016). Na ausência de infecções concomitantes, encontra-se

frequentemente trombocitopenia leve a moderada (PALTRINIERI et al., 2016). A nível dos exames bioquímicos podem ser observados aumento da alanina aminotransferase (ALT), hiperproteinemia com hiperglobulinemia e hipoalbuminemia (FREITAS et al., 2012). Na urinálise é comum encontrar proteinúria (SOLANO-GALLEGO et al., 2009).

O diagnóstico é geralmente realizado por exames como imunofluorescência indireta (RIFI), imunoensaio enzimático (ELISA), reação em cadeia de polimerase (PCR), teste rápido e observação direta da forma amastigota do protozoário pela análise de esfregaço (DANTAS-TORRES et al., 2016), sendo as duas primeiras as técnicas recomendadas pelo Ministério da Saúde para o inquérito sorológico canino (HOFFMANN et al., 2012). A pesquisa do parasita em fluidos e tecidos pela avaliação de conteúdo aspirado ou *imprint* é um método bastante utilizado e considerado o teste ouro para o diagnóstico da leishmaniose, sendo possível a observação de formas amastigotas em esfregaços sanguíneos e de linfonodo, medula óssea, aspirado esplênico e suabe conjuntival (RODRIGUES et al., 2018).

O tratamento inclui o uso de leishmanicida, tais como: anfotericina B, antimoniais pentavalentes, paromomicina e miltefosina associado a um leishmanioestático, além de um imunomodulador tais como a domperidona, as citocinas e as vacinas (imunoterapia). Na medicina veterinária, essa terapia tripla é recomendada no primeiro mês, posteriormente, o tratamento restringe-se ao uso do leishmanioestático alopurinol como tratamento único por tempo indeterminado (SOLANO-GALLEGO et al. 2011; MANNA et al., 2015).

A miltefosina, recentemente liberada para uso no Brasil, é considerada um leishmanicida que atua induzindo apoptose e alterações no metabolismo parasitário, além de estimular a resposta Th1 no hospedeiro com produção de radicais de oxigênio reativo e síntese de óxido nítrico, o que contribui para a morte do parasita (REGUERA et al., 2016). Já o alopurinol atua inibindo a síntese proteica do parasita, apresentando baixa toxicidade para o hospedeiro, porém induz formação de cristais de xantina (TORRES et al., 2011), o que pode secundariamente induzir formação de urólitos e lesões renais. A domperidona melhora a defesa inata do hospedeiro, contribuindo para a ativação da resposta imune Th1 e mantém esse efeito por até um mês após interrupção da administração (REGUERA et al., 2016).

Além do tratamento medicamentoso é fundamental o uso de repelentes antiflebotomíneos para evitar contato entre o vetor e a fonte de infecção, e no caso dos animais que não podem ser

submetidos ao tratamento é recomendada a realização da eutanásia (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2016).

Sendo assim, o presente trabalho de conclusão tem como objetivo relatar um caso de glossite proliferativa nodular bilateral em um cão portador de leishmaniose visceral responsiva ao tratamento com miltefosina.

2. RELATO DE CASO

Um canino, macho castrado, SRD, com quatro anos de idade, pesando 4,5 kg, foi atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul com queixa de apatia, algia ao caminhar, dificuldade para subir escadas e claudicação eventual em membros pélvicos. O primeiro atendimento foi realizado por um colega. Ao exame físico, o animal apresentava-se alerta, com escore corporal 4/9, normotérmico, mucosas hipocoradas com TPC < 2s, sem alteração à ausculta cardiopulmonar e com discreta algia toracolombar. Foram solicitados hemograma, bioquímicos (albumina, ALT e creatinina) e radiografia da coluna toracolombar (projeções ventro-dorsal e latero-lateral), sendo que este último não revelou alterações. Foi prescrito pregabalina (3 mg/kg, BID, 30 dias), carprofeno (1 mg/kg, BID, 7 dias), repouso absoluto e vermífugo à base de fembendazol, pamoato de pirantel e praziquantel (70 mg/kg em dose única. O hemograma demonstrou anemia normocítica hipocrômica, trombocitopenia e hiperproteinemia com hipoalbuminemia (tabela 1 - dia 01). Diante dos resultados, foi solicitado que o paciente retornasse na mesma semana para teste para hemocitozoários, porém o mesmo não compareceu.

O paciente retornou 18 dias após a primeira consulta, ainda com sinais de desconforto na coluna e com queixa de halitose e eventual sialorreia. No exame físico, as mucosas continuavam hipocoradas, havia leve linfadenomegalia generalizada, discreta descamação cutânea furfurácea com alopecia em pontas de orelha (Figura 1) e onicogribose mais evidente em membros pélvicos, com notável aumento de volume bilateral em região dos carpos (Figura 2), porém sem algia à palpação local e à hiperflexão das articulações.

Figura 1 – Alopecia focal discreta em extremidade de pavilhão auricular apresentada por um cão, SRD, macho, com quatro anos de idade, portador de leishmaniose visceral canina.



Figura 2 - Discreto aumento de volume em articulação do carpo em membro torácico direito (seta branca) e onicogribose (seta preta) apresentados por um cão, SRD, macho, com quatro anos de idade, portador de leishmaniose visceral canina.



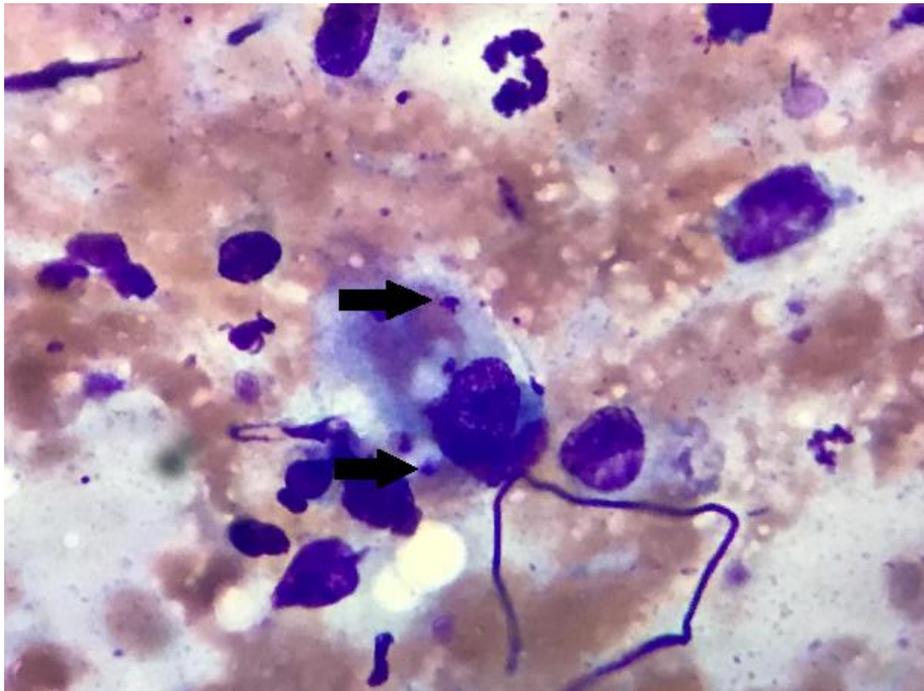
À inspeção da cavidade oral observou-se intensa halitose e presença de granulomas bilaterais irregulares e de consistência macia com pequenos pontos de necrose, medindo aproximadamente 2 cm x 1 cm localizadas na região sublingual (Figura 3). Sob anestesia geral, a cavidade oral foi melhor inspecionada e foi possível visibilizar a presença de leve retração gengival com presença de discreta quantidade de secreção purulenta e odor fétido, além de uma pequena área de ulceração acima do dente pré-molar superior esquerdo. Foi realizado exame citológico das lesões sublinguais e linfonodos submandibulares direito e esquerdo através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Foram solicitados novo hemograma, ultrassonografia abdominal, a qual revelou esplenomegalia e discreto aumento de ecogenicidade do córtex renal bilateral, urinálise (proteinúria moderada, sangue oculto, relação proteína/creatinina urinária [RPCU] 0,68) e *snap* 4Dx (negativo). O hemograma seguia com anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia, hiperproteinemia e hipoalbuminemia, demais bioquímicos (ALT, ureia e creatinina) dentro dos valores de referência para a espécie (tabela 1 - dia 18). Diante destes exames, suspeitou-se de leishmaniose e foi solicitada, além a punção aspirativa dos linfonodos, sorologia por RIFI, a qual revelou, após alguns dias, reagente com titulação de 1:640. Por motivos financeiros não foi possível a realização do PCR.

Figura 3 - Lesão granulomatosa bilateral em região sublingual apresentada por um cão, SRD, macho, com quatro anos de idade, portador de leishmaniose visceral canina. A) Lesão do lado direito; B) Lesão do lado esquerdo.



À análise citológica foi visualizada em amostra de linfonodos celularidade composta por população heterogênea de linfócitos com predomínio de pequenos linfócitos (<75%), moderada quantidade de macrófagos com discreta quantidade de formas amastigotas com cinetoplastos com cerca de 2 µm de comprimento compatíveis morfológicamente com *Leishmania spp.*, além de moderada quantidade de plasmócitos, histiócitos, e discreta quantidade de eosinófilos e neutrófilos. Na amostra obtida da lesão sublingual (Figura 4), foi visualizada amostra com celularidade insatisfatória composta por raros neutrófilos degenerados, linfócitos, células epiteliais queratinizadas nucleadas e macrófagos, o quais continham raras formas amastigotas com cinetoplastos com cerca de 2 µm de comprimento compatíveis morfológicamente com *Leishmania spp.*.

Figura 4 - Imagem da citologia aspirativa por agulha fina obtida da lesão granulomatosa sublingual de um cão, evidenciando formas amastigotas de *Leishmania spp.* (setas pretas), livres em meio a células lisadas. Panótico rápido, objetiva 100x (imersão).



Baseado na apresentação clínica e nos achados laboratoriais, o paciente foi classificado com estágio III. Devido ao grau de anemia, foi realizada transfusão de concentrado de eritrócitos e

iniciou-se o protocolo terapêutico para a leishmaniose incluindo a miltefosina (0,1 ml/kg, VO, SID, 28 dias), a domperidona (0,5 mg/kg, VO, SID, 60 dias), o alopurinol (10 mg/kg, VO, BID, uso contínuo) e o uso de coleira repelente. Após 2 dias (dia 29), em virtude da leucopenia, foi adicionada à prescrição a timomodulina (2,5 ml/animal, BID, 5 dias).

Cinco dias após o início do tratamento, o paciente foi internado por apresentar apatia, anorexia e vômitos frequentes. Foi realizado uma ultrassonografia abdominal, a qual não mostrou novas alterações em relação à última. O animal foi mantido na internação com fluidoterapia (Ringer com Lactato, IV, 50 ml/kg/dia) e ondansetrona (0,22 mg/kg, IV, TID), tendo alta após três dias (tabela 1 - dia 35) com remissão completa dos sinais apresentados.

Após o término do tratamento com a miltefosina, o paciente retornou para reavaliação. O mesmo apresentou-se ativo, parâmetros vitais dentro da normalidade e com melhora dos sinais clínicos previamente apresentados, com regressão completa da lesão sublingual (Figura 6). Foi solicitado novo hemograma (tabela 1 – dia 58), ultrassonografia abdominal (esplenomegalia), urinálise (traços de proteína) e RIFI (1:320). Foi recomendado o uso contínuo de alopurinol (10 mg/kg, VO, BID) e retorno após três meses para repetição dos exames e acompanhamento.

Figura 5 - Imagem macroscópica da mucosa sublingual do cão portador de leishmaniose visceral após 30 dias de tratamento instituído. A) Vista da região ventral da língua demonstrando regressão do granuloma, lado direito. B) Vista ventral da língua, lado esquerdo.



Tabela 1 - Alterações em valores de hemograma e bioquímicos de paciente canino desde o primeiro atendimento até o término do primeiro ciclo do tratamento da leishmaniose visceral canina.

	Dia 01	Dia 18	Dia 29	Dia 35	Dia 58	Dia 95
Hematócrito (37 – 55%)	19	18	27	21	22	35
Leucócitos totais (6.000 – 17.000 leucócitos/μL)	6.900	6.100	3.500	7.600	9.100	10.800
Plaquetas (200.000 – 500.000 plaquetas/μL)	100.000	60.000	60.000	50.000	200.000	300.000
Proteínas totais (60 – 80 g/L)	114	102	110	112	120	96
Albumina (26 – 33 g/L)	20	22	-	-	21	28

Atualmente, após cerca de um mês e meio do fim do tratamento com a miltefosina, o animal apresenta um bom estado geral, sem recidivas das lesões demonstradas no primeiro atendimento e com exames laboratoriais próximos aos valores de referencia para espécie. Houve normalização dos linfonodos e regressão completa dos granulomas sublinguais.

3. DISCUSSÃO

As manifestações em cavidade oral em cães com leishmaniose são consideradas raras e atípicas e quando descritas podem se apresentar como únicos ou múltiplos nódulos, principalmente na superfície da língua (TANGALIDI et al., 2016; BOCHNAKIAN et al. 2018). O paciente do presente relato apresentou sinais clássicos da doença comumente descritos na literatura e além destes, o mesmo também apresentou uma lesão granulomatosa na região sublingual. Através da PAAF da lesão oral foram observadas formas amastigotas da *Leishmania spp.*, sendo este um achado pouco descrito na literatura como secundário a leishmaniose, e considerado como um sinal clínico atípico da doença. Algumas hipóteses para a ocorrência deste achado incluem a ingestão acidental de flebotomídeos infectados, migração de macrófagos infectados para o local da infecção oral, ou outras causas indefinidas (BLUME et al., 2019).

A anemia normocítica normocrômica arregenerativa observadas no cão pode ocorrer em 50 a 70% dos pacientes e sugere anemia da doença inflamatória crônica e/ou disfunção da eritropoiese, devido a alterações na medula óssea e/ou rins, induzidas pela infecção (RIBEIRO et al., 2018). No momento do diagnóstico, o cão apresentava trombocitopenia acentuada, porém segundo Paltrinieri et al. (2016) encontra-se frequentemente trombocitopenia leve a moderada. A trombocitopenia pode ser decorrente da deposição de imunocomplexos circulantes e consequente vasculite, além de distúrbios na trombocitopoiесе, aumento na destruição plaquetária e comprometimento renal e/ou hepático, podendo também estar relacionada à presença de imunoglobulinas anti-plaquetárias (MEDEIROS et al., 2008).

As concentrações séricas de proteínas totais estavam consideravelmente aumentadas no caso relatado, o que pode ocorrer devido à inversão da relação albumina:globulina por conta do aumento dos anticorpos anti-leishmania, estando o aumento de globulinas relacionado ao agravamento dos sinais (FREITAS et al., 2012). Essa inversão evita que haja uma hiperviscosidade do sangue, diminuição da perfusão e comprometimento da oxigenação. Inicialmente o paciente apresentava hiporexia, o que poderia também justificar a hipoalbuminemia, no entanto a mesma persistiu mesmo após retorno à normorexia e nutrição adequada. A ocorrência da hipoalbuminemia pode ser secundária a desnutrição e anorexia, comprometimento hepático e/ou renal por deposição de imunocomplexos (CASTRO et al. 2012), sendo comum a presença de proteinúria (SOLANO-GALLEG0 et al., 2009). A doença renal

pode se manifestar desde discreta proteinúria à síndrome nefrótica ou insuficiência renal crônica, na qual há presença de glomerulonefrite frequentemente associada à deposição dos imunocomplexos (RIBEIRO et al., 2018). Na urinálise deste paciente foi encontrada uma densidade alta, com proteinúria e presença de sangue oculto, além de uma RPCU discretamente elevada, sendo possível a associação a um grau inicial de lesão renal, corroborando com a imagem ultrassonográfica, a qual demonstrou discreto aumento de ecogenicidade do córtex renal bilateral.

Diante do quadro clínico do paciente, a leishmaniose foi incluída como diagnóstico diferencial, sendo solicitados exames sorológicos ELISA e RIFI, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde (HOFFMANN et al., 2012). A pesquisa do parasita em conteúdos aspirados foi um método que permitiu o diagnóstico da leishmaniose, uma vez que possibilitou a visualização das formas amastigotas, obtendo-se assim um diagnóstico rápido da doença. Esta técnica é considerada como padrão ouro para o diagnóstico desta enfermidade (RODRIGUES et al., 2018).

Os diagnósticos diferenciais a serem considerados em casos de LVC com manifestações na cavidade oral são granuloma eosinofílico, amiloidose mucocutânea, micoses sistêmicas, linfoma e outros processos inflamatórios e neoplásicos (TANGADILI et al., 2016), os quais foram descartados através da avaliação citológica. Caso a PAAF fosse inconclusiva, seria feita a biópsia incisional após normalização dos valores plaquetários do paciente, em virtude do risco de sangramento e agravamento do quadro do paciente. Ainda assim, a terapêutica seria instituída por conta dos resultados sorológicos.

De acordo com Solano-Gallego et al. (2011), diferentes prognósticos e protocolos de tratamento são sugeridos baseado no estadiamento da doença (tabela 2). Diante dos achados dos sinais clínicos, achados laboratoriais e resultado sorológico o paciente do caso relatado foi enquadrado no estágio III, que sugere um prognóstico bom, confirmado com a boa resposta ao tratamento instituído.

Tabela 2 - Estadiamento da leishmaniose visceral canina. Tabela adaptada de Solano-Gallego et al., 2011.

Estádios clínicos	Sorologia	Sinais clínicos	Resultados laboratoriais	Prognóstico
ESTÁDIO I Sem doença	Positiva com níveis de anticorpos baixos a médios / parasitológico negativo	Ausentes	Sem alterações	Bom
ESTÁDIO II Sem doença / Doença leve	Negativa ou positiva com níveis de anticorpos baixos a médios / parasitológico positivo	Sinais clínicos ausentes a leves, como linfadenopatia periférica, dermatite papular, emagrecimento discreto	Geralmente sem alterações. Perfil renal normal	Bom
ESTÁDIO III Doença moderada	Positiva com níveis de anticorpos baixos a altos / parasitológico positivo	Sinais do estágio II, além de outros como lesões cutâneas difusas ou simétricas, onicogribose, ulcerações, anorexia e emagrecimento	Anemia não regenerativa leve, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, síndrome da hiperviscosidade do soro (proteínas totais > 12 g/dl) oriundos da formação de imunocomplexos, tais como uveíte e glomerulonefrite <u>Subestádios:</u> a) Perfil renal normal (creatinina < 1,4 mg/dl; RPCU < 0,5) b) Creatinina < 1,4 mg/dl; RPCU = 0,5 -1	Bom a reservado

<p>ESTÁDIO IV Doença grave</p>	<p>Positiva com níveis de anticorpos médios a altos / parasitológico positivo</p>	<p>Sinais do estágio IV, além de tromboembolismo pulmonar ou síndrome nefrótica e doença renal em estágio final</p>	<p>Alterações do estágio III, além de DRC no estágio 1 (RPCU >1) ou 2 (creatinina 1,4 – 2 mg/dl) da IRIS</p>	<p>Reservado a pobre</p>
<p>ESTÁDIO V Doença muito grave</p>	<p>Positiva com níveis de anticorpos médios a altos / parasitológico positivo</p>	<p>Sinais do estágio IV, além de tromboembolismo pulmonar ou síndrome nefrótica e doença renal em estágio final</p>	<p>Alterações do IV, além de DRC no estágio III (creatinina 2,1 – 5 mg/dl) e IV (creatinina > 5 mg/dl) da IRIS, ou síndrome nefrótica (marcada proteinúria com RPCU > 5)</p>	<p>Pobre</p>

O cão do presente caso clínico iniciou o tratamento medicamentoso conforme recomendações do Ministério da Saúde utilizando como parte do protocolo a miltefosina, o alopurinol e a domperidona. Durante o início do tratamento, o paciente apresentou anorexia, vômitos e diarreia, que cessaram após três dias de tratamento de suporte, além de diminuição do hematócrito e dos leucócitos. Esses sinais são esperados como efeitos colaterais da miltefosina, os quais já foram relatados em cães tratados com esta medicação (REGUERA et al., 2016).

Devido às alterações hematológicas inicialmente apresentadas pelo paciente, o hemograma foi repetido com maior frequência do que o indicado pela literatura, que cita que este e os bioquímicos devem ser realizados após um mês de tratamento, e posteriormente a cada três ou quatro meses durante o período de um ano (SOLANO-GALLEGO et al., 2009; ROURA et al., 2013). A carga parasitária é reduzida após um período de 3-12 meses do início da terapia, intervalo de tempo no qual pode-se repetir a sorologia para acompanhamento da titulação (ROURA et al., 2013). Como o PCR não pode ser realizado, o paciente será periodicamente

acompanhado através dos sinais clínicos, exames laboratoriais e sorologia (RIFI) periodicamente.

A regressão dos granulomas sublinguais após início da terapia com a miltefosina é descrita na literatura e respalda o sucesso da conduta clínica. No caso relatado, houve regressão completa das lesões logo após o primeiro ciclo da miltefosina. Regressão semelhante de lesões orais foram descritas por Manzillo et al. (2009) que relataram uma boa melhora dos sinais clínicos sistêmicos após quatro semanas de tratamento com resposta parcial da lesão da língua, a qual regrediu quase completamente após dois meses.

4. CONCLUSÃO

A LVC pode apresentar diferentes sinais clínicos, o que pode dificultar o diagnóstico precoce da doença e implicar em riscos à saúde pública. A doença pode se manifestar de forma atípica, tornando imperativo que lesões na cavidade oral sejam investigadas e essa esteja entre os diagnósticos diferenciais em casos de glossites e/ou estomatites granulomatosas ainda que na ausência de outros sinais, principalmente em áreas consideradas endêmicas para a leishmaniose.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.15 n.27; p. 2018.

Blume, G. R.; Eloi, R. S. A.; Silva, F. P.; Eckstein, C.; Santos, R. L.; Sant'Ana, F. J. F.; Oral Lesions in Dogs with Visceral Leishmaniosis. **Journal of Comparative Pathology**, 171, 6–11. 2019.

BOCHNAKIAN, M.S., BEZERRA, J.A.B., FERNANDES, K.S.B.R., BARROS, V.R., PAULA, V.V., SANTOS, J.P.S., FILGUEIRA K.D. Lesões orais secundárias à leishmaniose visceral em um cão com hiperadrenocorticismo endógeno: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.70, n.4, p.1115-1119, 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. atual., 3. reimpr. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL, MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. COORDENAÇÃO DE FISCALIZAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS- DFIP-SDA - CPV. Nota Técnica nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA. Dispõe sobre autorização do registro do produto Milteforan, indicado para o tratamento da leishmaniose visceral canina. 2016. Disponível em: . Acesso em 09 novembro de 2019.

BRASILEISH. Diretrizes para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção da leishmaniose canina, 2018. Disponível em: < <http://www.brasileish.com.br/diretrizes.html> > Acesso em: 01 de novembro de 2019.

CASTRO, I.P., SOUSA, M.V.C. DE, MAGALHÃES, G.M., MUNDIM, A.V., NOLETO, P.G., PAULA, M.B.C. DE, PAJUABA NETO, A. DE A., MEDEIROS, A.A. Perfil hepático e protéico em cães com leishmaniose visceral . **Bioscience Journal**, 28(5). 2012.

DANTAS-TORRES F., DA SILVA SALES, K.G, GOMES DA SILVA L, OTRANTO D, FIGUEREDO L.A., Rapid, sensitive and low-cost real-time PCR assay for the detection of *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis* kinetoplast DNA in canine blood samples, **Molecular and Cellular Probes**, 2016.

FREITAS, J.C.C., NUNES-PINHEIRO, D.C.S., LOPES NETO, B.E., SANTOS, G.J.L., ABREU, C.R.A., BRAGA, R.R., CAMPOS, R.M., OLIVEIRA, L.F. Clinical and laboratory

alterations in dogs naturally infected by *Leishmania chagasi*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 1, p. 24-29, 2012.

GONTIJO, B., CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 36, 71-80. 2003.

HOFFMANN, A.R., NAVARRO, I.T., CAMARGO JUNIOR, V.E., CALDART, E.T., BREGANÓ, R.M., PEREIRA, P.M., 2012. *Leishmania amazonensis* em cão com quadro clínico de leishmaniose visceral no Estado do Paraná, Brasil – relato de caso. **Ciências Agrárias** 33, 3265-3270. 2012.

MANNA, L., CORSO, R., GALIERO, G., CERRONE, A., MUZJ, P., GRAVINO, A.E. Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. **Parasites Vectors** 8, 289 (2015).

MANZILLO, V.; PAPANCONI, R.; CAPPIELLO, S.; DE SANTO, R., BIANCIARDI, P.; OLIVA, G. Resolution of tongue lesions caused by *Leishmania infantum* in a dog treated with the association miltefosine-allopurinol. *Parasites & Vectors*. 2009.

MEDEIROS, C. M. O., MELO, A. G. C., LIMA, A. K. F., SILVA, I. N. G., OLIVEIRA, L. C. SILVA, M.C. Perfil hematológico de cães com leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. **Ciência Animal**, 18(1):43-50, 2008.

OLIVEIRA, V.V.G., RAMOS, R.A.N., RAMOS, C.A.N., GUERRA, N.R.; MAIA, F.C.L., Molecular evidence of early vertical transmission of *Leishmania (Leishmania) infantum* in a dog. **Ciência Rural**, v. 47, n. 1. p. 1-4, 2017.

PALTRINIERI, S., GRADONI, L., ROURA, X., ZATELLI, A., & ZINI, E. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. **Veterinary Clinical Pathology**, 45(4), 552–578. 2016.

REGUERA, R.M., MORÁN, M., PÉREZ-PERTEJO, Y., GARCÍA-ESTRADA, C., BALAÑA-FOUCE, R. Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, 227, 98–114. 2016.

RIBEIRO, R. R., MICHALICK, M. S. M., DA SILVA, M. E., DOS SANTOS, C.C.P., FRÉZARD, F. J. G., DA SILVA, S. M. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. **BioMed Research International**, 2018.

RODRIGUES, K. S.; SILVA, A. M.; ALMEIDA, A. P.; SILVA, M. C.; VIANA, D. A. Leishmaniose canina na cidade de Caucaia, Ceará: Relato de Caso. **Revista Pubvet** v. 12, n. 8, p. 1-6, 2018.

ROURA, X.; FONDATI, A.; LUBAS, G.; GRADONI, L.; MAROLI, M.; Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dogs: A working group report. **Veterinary Journal**, v. 198, n. 1, p. 43–47, 2013.

SOLANO-GALLEGO, L., KOUTINAS, A., MIRÓ, G., CARDOSO, L., PENNISI, M. G., FERRER, L., ... BANETH, G. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, 165(1-2), 1–18. 2009.

SOLANO-GALLEGO, L.; MIRÓ, G.; KOUTINAS, A. et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites Vectors**, v.4, p.86, 2011.

TANGALIDI, M. K., OIKONOMIDIS, I. L., PSALLA, D., PAPADIMITRIOU, S., KRITSEPI-KONSTANTINOY, M., & MYLONAKIS, M. E. Nodular granulomatous glossitis as the sole clinical sign in canine leishmaniosis. **Veterinary Clinical Pathology**, 45(4), 710–714. 2016.

TORRES, M., BARDAGÍ, M., ROURA, X., ZANNA, G., RAVERA, I., FERRER, L. Long term follow-up of dogs diagnosed with leishmaniasis (clinical stage II) and treated with meglumine antimoniate and allopurinol. **Veterinary Journal**. 188, 346–351. 2011.