

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

AVALIAÇÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DA CAVIDADE
TORÁCICA DE CÃES NATURALMENTE ACOMETIDOS POR
LEISHMANIOSE VISCERAL

SHAYRA PERUCH BONATELLI

Botucatu – SP

2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

AVALIAÇÃO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DA CAVIDADE
TORÁCICA DE CÃES NATURALMENTE ACOMETIDOS POR
LEISHMANIOSE VISCERAL

SHAYRA PERUCH BONATELLI

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-
Graduação em Biotecnologia Animal para
obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof^a. Associada Maria Jaqueline
Mamprim

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Bonatelli, Shayra Peruch.

Avaliação por tomografia computadorizada da cavidade torácica de cães naturalmente acometidos por leishmaniose visceral / Shayra Peruch Bonatelli. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Maria Jaqueline Mamprim

Capes: 50501038

1. Leishmania. 2. Tórax - Exame. 3. Tomografia. 4. Gânglios linfáticos. 5. Pulmões.

Palavras-chave: exame tomográfico; leishmania; linfonodos; pulmão; tórax.

Autor: Shayra Peruch Bonatelli

Título: Avaliação por tomografia computadorizada da cavidade torácica de cães naturalmente infectados por leishmaniose visceral

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Jaqueline Mamprim

Presidente e Orientadora

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal

FMVZ - UNESP - Botucatu

Prof. Dr. Alexandre Redson Soares da Silva

Membro

Universidade Federal do Vale do São Francisco

Profa. Dra. Raquel Sartor Marcelino

Membro

FATEC – Botucatu

Dra. Alexandra Frey Belotta

Membro

Universidade de Saskatchewan

Profa. Dra. Priscilla Macedo de Souza

Membro

Universidade Federal do Tocantins

Data da Defesa: 29/04/2020

“Passarei por esse caminho uma só vez; por isso, se existe qualquer bem ou gesto de bondade que eu possa fazer em benefício do ser humano, que eu faça já. Que eu não adie ou negligencie, pois por aqui jamais passarei”.

Dale Carnegie

Aos meus pais, Elisabet e Luiz Henrique, grandes incentivadores de toda minha trajetória.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – código de financiamento 001;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro para desenvolvimento do projeto 2018/21048-5;

À minha família que desde sempre me ensinou o significado de amor, companheirismo e tanto me incentivou para que chegasse até aqui. Agradeço imensamente a Deus por ter me dado essa família;

À minha orientadora, Prof.^a Dr^a Maria Jaqueline Mamprim, por esses sete anos de convivência, por contribuir tanto no meu crescimento profissional e por me mostrar todos os dias que a carreira de docência vai muito além das funções acadêmicas e envolve muita amizade e companheirismo;

Aos Professores Doutores Sheila Canevese Rahal, Bruno César Schimming, Alexandre Redson Soares da Silva, Raquel Sartor Marcelino, Priscilla Macedo de Souza, Sérgio Britto Garcia e às Doutoradas Alexandra Frey Belotta e Isabela Marques de Souza pela contribuição e sugestões no presente trabalho;

À colega e amiga Carmel Rezende Dadalto por todo apoio e cumplicidade na tarefa de, mais uma vez, desenvolvermos um projeto de pesquisa juntas;

Aos médicos veterinários Valéria Medina Camprigher, Cláudia Cilene Barbosa Gomiere, Mário Silva e Luiz Ricardo Paes de Barros Cortez, e ao Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) de Bauru por dividirem suas experiências, por todo apoio e por permitirem o acompanhamento da rotina de atendimento aos cães acometidos pela leishmaniose visceral canina;

Aos amigos e colegas do Setor de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, em especial à Carmel Rezende Dadalto, Stela Bonadia, Fernanda Michelin, Ísis Costa, Fernanda Oliveira e Jeana Silva pela amizade, coleguismo e momentos de convivência e aos funcionários do mesmo Setor, em especial, Regilda, Maurício, João, Heraldo e Marco por todos momentos de convivência.

Ao meu namorado, Hiago Santos Pimenta, por todo incentivo, apoio, companheirismo, amor e carinho.

À vó Suzzete Bertoni Pimenta por todo carinho de vó durante esses anos de convivência.

Aos amigos Nicole Lângaro, Alexandra Frey Belotta, Renata Batista, Maria Luiza Santana, Carolina Saullo, Cynthia Denadai, Larissa Mastranjo, Loraine Gollino, Murilo Catussi e Felipe Carula por toda amizade.

Muito obrigada!

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1	Média e desvio padrão das mensurações dos linfonodos visibilizados no exame tomográfico do tórax de cães com LV e suas respectivas densidades.....	64
Tabela 2	Alterações encontradas no exame tomográfico da cavidade torácica de cães sintomáticos para LV e suas respectivas frequências.....	65

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1	Mapa de endemicidade da leishmaniose visceral no mundo no ano de 2018 segundo a Organização Mundial de Saúde (2020).....	05
Figura 2	Casos de leishmaniose visceral por região do país entre os anos de 2008 a 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).....	06

CAPÍTULO 2

Figura 1	Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cão acometido por LV em corte transversal, (A) em janela de tecidos moles evidenciando linfadenomegalia esternal (seta) e (B) em janela óssea evidenciando a mensuração da esternébra (B) para cálculo da razão.....	66
Figura 2	Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cão acometido por LV em corte transversal em janela de tecidos moles, evidenciando linfadenomegalia mediastinal cranial (A, seta) e área hipodensa cavitária no mesmo linfonodo (B, seta).....	66
Figura 3	Imagens de tomografia computadorizada de tórax de cães em corte transversal em janela pulmonar. (A) pulmão normal (B-F) acometidos por LV. Opacificação do tipo vidro fosco peribroncovascular discreta (B), moderada (C) e severa (D). Opacificação do tipo vidro fosco em região peri hilar (E, seta) e em região subpleural (F, setas).....	67
Figura 4	Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cão acometido por LV em corte transversal em janela pulmonar evidenciando opacificação de densidade tecidos moles em região decúbito dependente.....	68
Figura 5	Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cães acometidos por LV em corte transversal em janela pulmonar, evidenciando nodulações do tipo vidro fosco (A, setas) e uma nodulação de densidade tecidos moles (B, seta).....	68
Figura 6	Imagens de tomografia computadorizada de tórax de cães em corte transversal em janela pulmonar. (A) pulmão normal (B-D) acometidos por LV. (B) opacificações lineares em região peribroncovascular (seta). (C) opacificações lineares em região subpleural (setas) em	

	permeio à opacificação do tipo vidro fosco (cabeça de seta). (D) Opacificação linear em banda parenquimal (seta).....	69
Figura 7	Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cão acometido por LV em corte transversal e janela pulmonar, evidenciando segmentos de parede brônquica espessada (seta) e dilatação bronquial (cabeça de seta).....	70
Figura 8	Fotomicrografia de pulmão de cão acometido por LV demonstrando infiltrado inflamatório discreto (seta). Alvéolos com características normais.....	70
Figura 9	Fotomicrografia de pulmão de cão acometido por LV demonstrando infiltrado inflamatório moderado (seta amarela). Alvéolos mantém característica com reação inflamatória (seta azul).....	71
Figura 10	Fotomicrografia de pulmão de cão acometido por LV demonstrando espessamento do septo intra alveolar (setas pretas). A seta amarela indica intenso infiltrado inflamatório, congestão ou edema.....	71

LISTA DE ABREVIACÕES

HU	Unidades Hounsfield
LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina

SUMÁRIO

RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
Pontos de Destaque.....	xv
CAPÍTULO 1	
1. INTRODUÇÃO.....	02
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	05
2.1 Epidemiologia.....	05
2.2 Ciclo do parasita.....	07
2.3 Aspectos clínicos e diagnóstico da leishmaniose visceral canina.....	09
2.4 O cão como reservatório e estratégias de controle.....	14
2.5 Tomografia computadorizada de tórax.....	16
2.6 Acometimento de estruturas torácicas pela leishmaniose visceral canina.....	20
3. REFERÊNCIAS	23
CAPÍTULO 2	
TRABALHO CIENTÍFICO: ESTUDO POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA <i>POST MORTEM</i> DA CAVIDADE TORÁCICA DE CÃES NATURALMENTE ACOMETIDOS POR LEISHMANIOSE VISCERAL	38
Resumo.....	39
Introdução.....	40
Materiais e Métodos.....	42
Resultados.....	46
Discussão.....	48
Conclusão.....	54
Referências.....	56

BONATELLI, S.P. **Avaliação por tomografia computadorizada da cavidade torácica de cães naturalmente acometidos por leishmaniose visceral.** Botucatu, 2020. 87p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A leishmaniose visceral canina geralmente acomete órgãos do sistema mononuclear fagocitário, entretanto, há evidências de que possa lesionar outros órgãos. Pouco se sabe sobre a patogenia da doença na cavidade torácica. Ainda não há descrições radiológicas das alterações torácicas de cães leishmanióticos. O presente estudo realizou avaliação tomográfica em 35 cadáveres de cães positivos e sintomáticos para a doença. Foi possível confirmar linfadenomegalia esternal e visibilizar os linfonodos mediastinais e traqueobrônquicos. Todos os animais apresentaram opacificações do tipo vidro fosco no parênquima pulmonar. Também se observaram opacificações do tipo linear, nodular e banda parenquimal nos pulmões e, ainda, espessamento e dilatação brônquica. A análise histopatológica foi realizada em 13 pulmões e revelou infiltrado inflamatório em diferentes graus, edema, congestão, espessamento de septo alveolar e brônquios congestos. Tais alterações tomográficas e histopatológicas são semelhantes às descritas em humanos. A tomografia computadorizada se mostra uma ferramenta de grande valia para avaliação da cavidade torácica de cães acometidos pela leishmaniose visceral. O acometimento torácico pela leishmaniose visceral canina deve ser considerado em diagnósticos diferenciais quando se observam opacificações do tipo vidro fosco e lineares e linfadenomegalia em exames tomográficos do tórax de cães em áreas endêmicas.

Palavras-chave: leishmania; tórax; radiologia; linfonodos; vidro fosco.

BONATELLI, S.P. **Computed tomographic evaluation of thoracic cavity of dogs naturally affected by visceral leishmaniasis.** Botucatu, 2020. 87p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Canine visceral leishmaniasis usually affects organs of the mononuclear phagocytic system, however, there is evidence that it can damage other organs. Little is known about the pathogenesis of the disease in the chest cavity. There are still no radiological descriptions of the thoracic changes in leishmaniotic dogs. In this study computed tomography in 35 cadavers of dogs positive and symptomatic for the disease was performed. It was possible to confirm sternal lymphadenomegaly and to visualize the mediastinal and tracheobronchial lymph nodes. All animals presented ground-glass opacifications in the lung parenchyma. Linear, nodular and parenchymal band opacifications were also observed in the lungs, as well as bronchial thickening and dilation. Histopathological analysis was performed in 13 lungs and revealed inflammatory infiltrate in different degrees, edema, congestion, thickening of the alveolar septum and congested bronchi. Such tomographic and histopathologic changes are similar to those described in humans. Computed tomography is a valuable tool for assessing the chest cavity of dogs affected by visceral leishmaniasis. Thoracic involvement by canine visceral leishmaniasis should be considered as differential diagnoses when ground-glass and linear opacifications and lymphadenomegaly are observed in tomographic examinations of the chest of dogs in endemic areas.

Palavras-chave: *leishmania; thorax; radiology; lymph nodes; ground glass.*

Pontos de Destaque

- 1) A tomografia computadorizada é uma ferramenta diagnóstica de grande valor no estudo de alterações torácicas em razão de sua sensibilidade para diferenciação de densidades e por excluir sobreposições de estruturas.
- 2) A prevalência de lesões pulmonares e de linfadenomegalia provocadas pela LVC é alta.
- 3) A tomografia computadorizada do tórax deve ser incluída nos protocolos de acompanhamento dos cães em tratamento para LV.
- 4) Quando detectadas lesões pulmonares tomográficas do tipo opacificações em vidro fosco e lineares, bem como linfadenomegalia, deve-se incluir a LVC no diagnóstico diferencial em pacientes de regiões endêmicas.
- 5) As lesões tomográficas pulmonares causadas pela LVC podem servir como uma sentinela para acompanhamento de pacientes humanos.
- 6) Este estudo é a primo descrição de lesões torácicas em cães com LV por técnicas de diagnóstico por imagem.

CAPÍTULO 1

Introdução e Revisão da Literatura

1. INTRODUÇÃO

As Leishmanioses são zoonoses causadas por protozoários do gênero *Leishmania* (GRAMICCIA, 2011). Há mais de 20 espécies deste protozoário capazes de provocar a doença, sendo a *L. infantum chagasi* a espécie de maior importância (GRAMICCIA, 2011; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014). Esses parasitas são transmitidos através da picada da fêmea de insetos da ordem Díptera conhecidos como flebotomíneos, e podem infectar humanos e diversos mamíferos selvagens e domésticos (MATTOS et al., 2004; FELIPE et al., 2011; GRAMICCIA, 2011). A doença pode apresentar diferentes manifestações clínicas de acordo com a espécie de *Leishmania* envolvida na infecção e com a capacidade imunológica do hospedeiro (BANETH, 2006).

Há três formas de ocorrência da doença: visceral, cutânea e mucocutânea, sendo a primeira a forma mais grave e a segunda a forma mais comum (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014). A Leishmaniose Visceral (LV) tem ampla distribuição e apresenta maior frequência na Ásia, África, Oriente Médio, Américas e Europa (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2014). É uma doença de evolução crônica e acometimento sistêmico, que leva a óbito em 90% dos casos não tratados (ELKHOURY et al., 2008). Está entre as seis endemias mais frequentes no mundo, tendo maior ocorrência entre os povos mais pobres do planeta por ser associada à má nutrição, imunossupressão, população displicente, poucos recursos e condições precárias de habitação, mas também em regiões de mudanças no meio ambiente como desmatamento ambiental, construções de barragens e urbanização (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014).

A Leishmaniose é uma doença endêmica em, pelo menos, 98 países (ALVAR et al., 2012; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2014). Na América Latina há descrição de casos em ao menos 12 países, sendo eles, Brasil, Argentina, Bolívia, Colômbia, Paraguai, Venezuela, Guatemala, Guadalupe, Honduras, Martinica, México e El Salvador (DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2014). Aproximadamente 90% dos casos relatados na América ocorreram no Brasil tendo a região Nordeste o maior número de casos e a região Sul a menor ocorrência (STEINDEL et al., 2013; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2014). Segundo a Organização Mundial De Saúde (2014), estima-se que mundialmente 300.000

peças são acometidas pela LV por ano com uma taxa de mortalidade de 20.000 pessoas e cerca de 310 milhões de pessoas correndo o risco de se infectarem com o protozoário em seis países.

Esta enfermidade é considerada uma das endemias parasitárias de maior importância em saúde pública no mundo em razão da sua ampla distribuição geográfica e elevado número de casos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014). Entretanto, somente 32 dos países onde ela ocorre tem notificação obrigatória da doença, havendo assim, uma elevada taxa de subnotificação (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2001). O Brasil está entre os países onde a notificação da ocorrência da doença é obrigatória, entretanto, com o sistema notificação falho em diversos países, os dados oficiais nestes locais não expressam o real grau de comprometimento da população (LAURENTI, 2010).

Desde a primeira descrição da doença em cães em 1908, os canídeos domésticos têm sido considerados o principal reservatório do parasita para os humanos (SILVA et al., 2005; SILVA, 2007; GALLEG0 et al., 2009). Atualmente, é cada vez maior o número de cães que possuem íntimo contato com os proprietários, e tal fato pode ser um agravante na situação da LV pois, mesmos cães assintomáticos podem ser fonte de infecção para os flebotomíneos (SILVA, 2007; GALLEG0 et al., 2009). A LVC é uma doença na qual o quadro de infecção não é o mesmo da doença clínica, devido à alta prevalência de infecção subclínica (GALLEG0 et al., 2009). Áreas endêmicas podem ter uma taxa de infecção canina superior a 50%, enquanto menos de 10% dos cães infectados desenvolvem quadro clínico (BANETH, 2006; GALLEG0 et al., 2009).

O diagnóstico da LVC é complexo já que as anormalidades clínicas e clínico-patológicas são bastante inespecíficas, além de existirem outras enfermidades infecto-contagiosas de cães que provocam os mesmos sinais clínicos (GALLEG0 et al., 2009; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2014). Tal fato faz com que haja necessidade de se associar testes laboratoriais específicos para um diagnóstico preciso, tais como imunológico, parasitológico e molecular (GALLEG0 et al., 2009; MARCONDES et al., 2011).

As principais alterações provocadas pela LVC ocorrem em órgãos do sistema mononuclear fagocitário como fígado, baço, linfonodos, medula óssea e trato gastrointestinal (TAFURI et al., 2001). Entretanto, a disseminação do

parasita também pode ocorrer em órgãos de outros sistemas como os pulmões (CORBETT e LAURENTI, 1998). Apesar de já se conhecer a disseminação do parasita através do sistema respiratório, pouco se sabe sobre as alterações clínicas e patológicas que este fato pode desencadear (ALVES et al., 2010).

Em humanos, há relatos de efusão pleural, linfadenomegalia mediastinal, pneumonite, pólipos endobronquiais e broquiolite obliterante relacionados à LV em pacientes imunossuprimidos ou não (HERREJÓN et al., 2005; KOTSIFAS et al., 2011; CHEEPSATTAYAKORN, 2014). Em cães há descrição das lesões de caráter inflamatório em parênquima pulmonar e necrose esofágica (ALVES et al., 2010; SILVA et al., 2014; VIANA et al., 2016).

Não se encontrou descrição por meio de modalidades de diagnóstico por imagem das lesões intratorácicas provocadas pela LVC. A tomografia computadorizada é uma excelente técnica para a avaliação dos tecidos moles intratorácicos (ALEXANDER, 2013). Em humanos, esta modalidade de imagem tem sido utilizada para avaliação bronquial, pulmonar e mediastinal e apresenta as mesmas indicações para pequenos animais (PRATHER et al., 2005).

A tomografia computadorizada possui diversas vantagens sobre a radiografia convencional, principalmente ao eliminar a sobreposição anatômica e possuir maior resolução de contraste (PRATHER et al., 2005). Esta técnica possibilita adquirir imagens seccionais dos pulmões, mediastino, cavidade pleural e parede torácica fornecendo informações diagnósticas únicas que não poderiam ser obtidas com radiografias convencionais (RYCKE et al., 2005).

Alguns estudos com técnicas de diagnóstico por imagem das lesões provocadas pela leishmaniose já foram desenvolvidos, principalmente utilizando a ultrassonografia (SILVA, 2014; BELOTTA, 2018). Outros descrevem tomograficamente as lesões de cavidade nasal, baço e fígado (BUKTE et al., 2003; CAMARGO et al., 2010). O papel de colaboração das técnicas de imagem no diagnóstico da LV ainda precisa ser estabelecido (BUKTE et al., 2003).

Em razão da infecção ser causada pelo mesmo agente, os cães desenvolvem alterações clínicas, patológicas e imunológicas bastante similares às observadas nos humanos e, por isso, se mostram excelente modelo experimental para a compreensão da doença no concerne à zoonose (ALVES et al., 2010).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A leishmaniose visceral é uma zoonose que representa um sério problema em saúde pública, apresentado impacto negativo sob os pontos de vista médico, médico veterinário e social (SEVÁ et al., 2016; TRAVI et al., 2018). A doença ocorre amplamente nas áreas tropicais e subtropicais, podendo ser encontrada em 98 países de diversos continentes, como América, África, Europa e Ásia (ALVAR et al., 2012). Em 2017, a Organização Mundial de Saúde registrou 22145 novos casos de leishmaniose humana no mundo dos quais 94% (20792 casos) ocorreram nos mesmos 7 países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. Uma epidemia recorrente de leishmaniose visceral na África Oriental vem causando altas taxas de morbidade e mortalidade nas comunidades afetadas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017). A figura 1 demonstra a endemidade da leishmaniose visceral no mundo no ano de 2016 de acordo com a Organização Mundial de Saúde (2017).

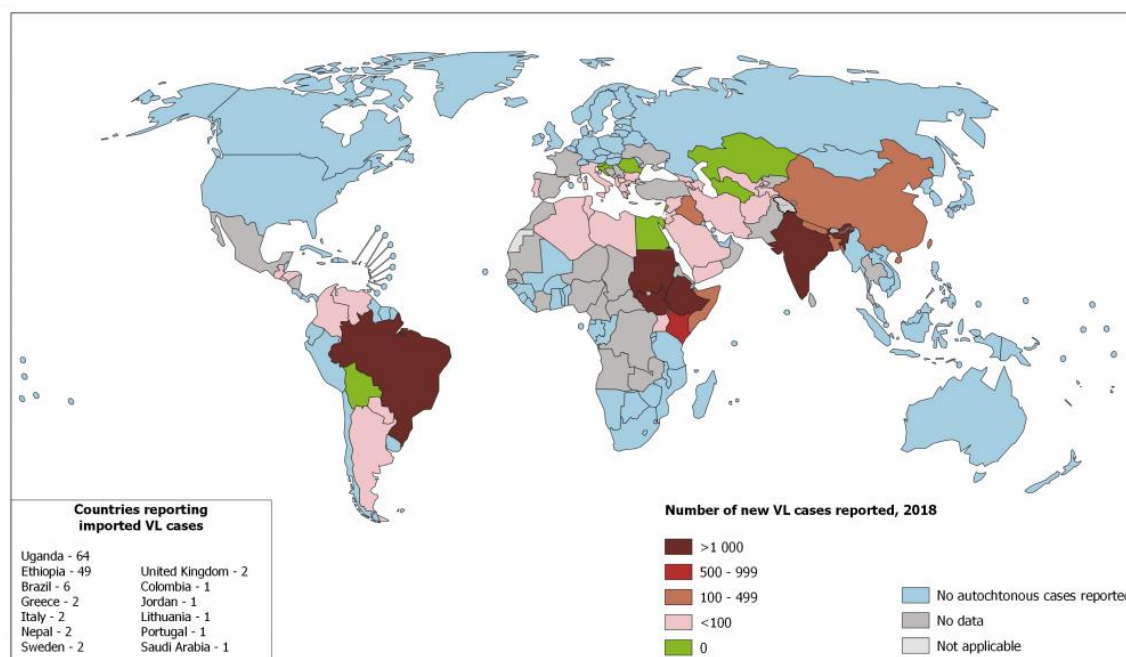


Figura 1: Mapa de endemidade da leishmaniose visceral no mundo no ano de 2018 segundo a Organização Mundial de Saúde (2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a LV ainda é classificada como doença negligenciada de clima tropical em ampla expansão pelas diferentes regiões do território brasileiro, estando presente em 21 estados do

país tendo casos autóctones em 1600 municípios (WERNECK, 2014; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017).

A figura 2 ilustra os casos de leishmaniose visceral por região do país entre os anos de 2008 a 2017. Até o ano de 2006, a região Sudeste do Brasil era considerada livre da doença, entretanto, a partir de 2007 passou a reportar casos autóctones em humanos e cães domésticos (DOS REIS et al., 2017). Logo em seguida, a região Sul também notificou casos autóctones da doença. Em 2008 o estado do Rio Grande do Sul identificou o vetor e casos caninos. Em 2009 ocorreu o primeiro caso humano (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, 2016). Em 2012, os estados do Paraná e de Santa Catarina, até então considerados livres da doença, registraram os primeiros casos caninos autóctones (FIGUEIREDO et al., 2012; DIAS et al., 2013). Em 2016, registraram-se os primeiros casos de leishmaniose humana autóctone no estado de Santa Catarina, comprovando as evidências de que os casos caninos precedem os humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

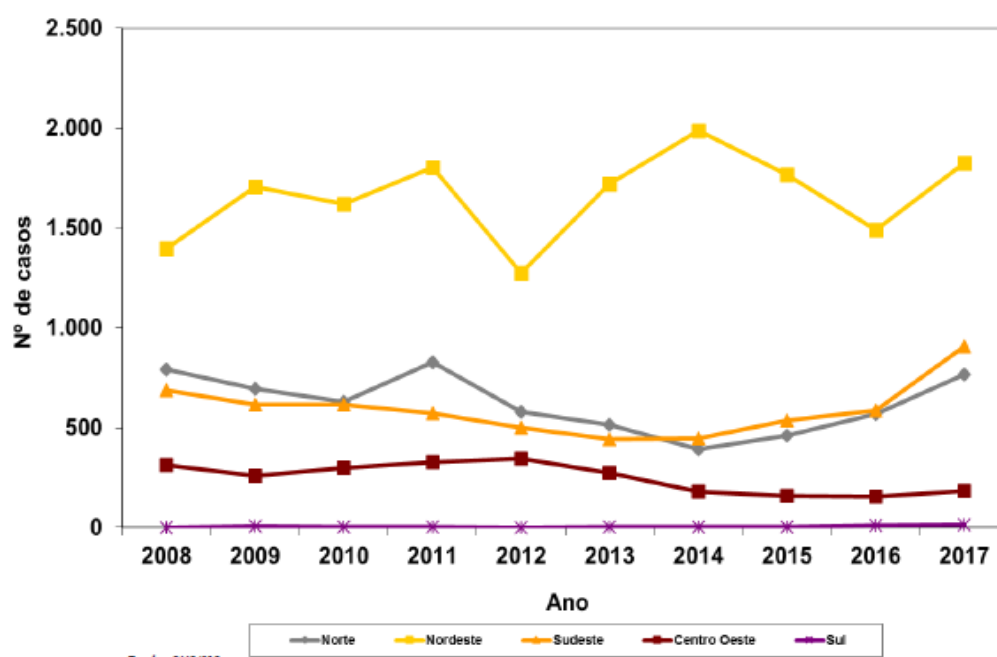


Figura 2: Casos de leishmaniose visceral por região do país entre os anos de 2008 a 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Dados parciais do Ministério da Saúde revelam um panorama geral da doença no Brasil, sendo que no ano de 2017 registraram-se 4103 casos no país (contra os 3200 no ano de 2016), 23 estados apresentaram casos autóctones

em humanos e 25 em caninos domésticos. A região nordeste continua sendo a que mais registra casos da doença, pois foi responsável por 47,6% dos casos no ano de 2016 no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

2.2 Ciclo do parasita

As leishmanioses podem ser causadas por diversos protozoários digenéticos da família Trypanosomatidae e gênero *Leishmania* (LAINSON e SHAW, 1987). O ciclo de transmissão varia de acordo com região geográfica e pode envolver uma grande diversidade de espécies de *Leishmania*, vetores (hospedeiros invertebrados) e reservatórios (hospedeiros vertebrados) (ANVERSA et al., 2018). Já foram identificadas mais de 50 espécies de *Leishmania* pelo mundo, pelo menos 21 dessas tendo importância médica (AKHOUNDI et al., 2016). No Brasil, oito espécies já foram isoladas de pacientes humanos com a doença, sendo a *L. infantum chagasi* a principal responsável pelos casos de leishmaniose visceral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; ANVERSA et al., 2018).

Diversos mamíferos domésticos e selvagens podem ser hospedeiros das mais variadas espécies de *Leishmania* incluindo roedores, canídeos, marsupiais, edentados, carnívoros e primatas, inclusive humanos (PISCOPO e MALLIA, 2007). Os vetores são as fêmeas dos insetos flebotomíneos, da ordem Diptera e gênero *Phlebotomus* ou *Lutzomyia*, havendo descrição de aproximadamente 700 espécies desses indivíduos, sendo que 98 desses já comprovaram ser vetores das *Leishmanias* (STEVEDING, 2017; ANVERSA et al., 2018).

Durante seu ciclo o protozoário alterna entre duas formas morfológicas: amastigota, quando está no hospedeiro vertebrado, e promastigota, quando está no vetor flebotomíneo (ANVERSA et al., 2018). Algumas formas de transmissão não convencionais já foram descritas, como transplacentária, transfusional, venérea ou por compartilhamento de seringas (PISCOPO e MALLIA, 2007; PALTRINIERI et al., 2016). Na forma convencional de transmissão, as fêmeas dos flebotomíneos se infectam através de hematofagia em hospedeiros infectados, onde ingerem sangue ou linfa com a presença de macrófagos parasitados pela forma amastigota da *Leishmania* (BATES e ROGERS, 2004).

No aparelho digestório dos flebotomíneos, as amastigotas se diferenciam em promastigotas que possuem flagelo (ANVERSA et al., 2018). Ainda no trato

digestório do flebotomíneo, a promastigota se diferencia em diversos estágios: procíclica, nectomônada, leptomônada, haptomônada, até, finalmente tomar sua forma infecciosa para o hospedeiro vertebrado, metacíclica (BATES e ROGERS, 2004). A promastigota metacíclica migra para a probóscide do inseto e, na próxima hematofagia, o flebotomíneo inocula o parasita no hospedeiro vertebrado (BATES, 2007).

Diversos mecanismos de adaptação foram desenvolvidos pelo parasita do gênero *Leishmania* a fim de assegurar sua sobrevivência nos diferentes meios hostis enfrentados durante o ciclo de vida (ANVERSA et al., 2018). Esses parasitas, além de lidarem com as condições digestivas agressivas nos flebotomíneos, também precisam prevenir a destruição pelo sistema imune do hospedeiro vertebrado para assegurar a sobrevivência das amastigotas (CUNNINGHAM, 2002).

A respeito do desenvolvimento do vetor, alguns desses mecanismos de adaptação podem ser ressaltados (BATES, 2007). O primeiro se refere à expressão de moléculas na superfície da célula, como as lipofosfoglicanas, que protegem o parasita de enzimas hidrolíticas presentes no intestino do flebotomíneo (ALEXANDER et al., 1999). O segundo se refere à capacidade de aderência da promastigota nectomônada às células epiteliais intestinais para evitar sua eliminação juntamente às fezes do vetor (BATES, 2007). O terceiro mecanismo está relacionado a modificações estruturais nas moléculas de lipofosfoglicanas na fase de promastigota metacíclica possibilitando a migração dessas para a probóscide. Um último mecanismo que deve ser ressaltado é a secreção de um gel secretório de promastigota, que favorece a transmissão para o hospedeiro vertebrado através da regurgitação (ALEXANDER et al., 1999; BATES, 2007).

Dentro do hospedeiro, as promastigotas são fagocitadas pelos macrófagos e se transformam em amastigotas (BATES, 2007). Esses protozoários são resistentes à digestão fagolisossomal, então, começam a se replicar intensamente até a ruptura da célula parasitada. As amastigotas liberadas infectam outros macrófagos reiniciando o ciclo, infectando células do sistema mononuclear fagocitário no fígado, baço, medula óssea, linfonodos e intestinos (BATES, 2007; DE MENEZES et al., 2016; STEVERDING, 2017).

2.3 Aspectos clínicos e diagnóstico da leishmaniose visceral canina

O envolvimento dos cães no ciclo da leishmaniose visceral foi primeiramente descrito por Nicolle e Comte em 1908, quando detectaram o parasita nesses animais (NICOLLE e COMTE, 1908). Desde então os cães passaram a ser considerados um importante reservatório no ciclo de transmissão do protozoário (NICOLLE, 1908). No Brasil, a infecção por *Leishmania* em cães foi descrita pela primeira vez em 1936 (CHAGAS, 1936). Em 1956, o cão e a raposa foram descritos como reservatórios naturais do protozoário em áreas de maior expressão da endemia, caracterizando a doença como uma zoonose (DAENE, 1956).

A infecção nos cães é clinicamente bastante semelhante à humana, entretanto, nos cães infectados e sintomáticos, além do acometimento dos órgãos internos frequentemente há lesões de pele associadas (KRAUSPENHAR et al., 2007). Entre a infecção e a manifestação clínica geralmente há um período de incubação, que pode variar entre dois a 12 meses, e o quadro clínico é bastante variável dependendo da resposta imune do cão e da cepa inoculada pelo vetor. Dos cães que desenvolvem sinais clínicos, alguns podem conseguir controlar a evolução da doença espontaneamente, enquanto outros podem evoluir a óbito em poucas semanas (MICHALICK e GENARO, 2005; SILVA, 2007).

A leishmaniose visceral canina é uma doença sistêmica crônica que pode apresentar diversas manifestações clínicas (ARESU et al., 2013). As alterações observadas com maior frequência incluem caquexia, hipergamaglobulinemia, hepatoesplenomegalia, anemia, linfadenopatia, insuficiência renal, poliartrite, lesões osteolíticas ou periostite proliferativa e alterações dermatológicas como úlceras crostosas nas orelhas, focinho e periorbital, descamação furfurácea, alopecia multifocal e onicogribose (KRAUSPENHAR et al., 2007; ARESU et al., 2013).

A doença pode acometer o fígado provocando inflamações granulomatosas, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer, podendo abrigar o parasita (KRAUSPENHAR et al., 2007). Nos órgãos linfoides ocorre proliferação linfoplasmohistiocitária, resultando em linfadenomegalia generalizada. Os linfonodos podem apresentar lesões hipertróficas e amastigotas nos macrófagos medulares (LIMA et al., 2004; KRAUSPENHAR et

al., 2007). A medula óssea também pode apresentar lesões hipertróficas e hiperplásicas, macrófagos contendo o parasita são frequentemente encontrados (TAFURI et al., 2001; PALTRINIERI et al., 2016). O baço pode apresentar reação inflamatória crônica difusa com granulomas repletos de macrófagos contendo amastigotas (LIMA et al., 2004).

A deposição de imunocomplexos em nível glomerular induz alterações inflamatórias, que levam ao desenvolvimento de nefropatia proteinúrica resultando em doença renal crônica caracterizada por glomeruloesclerose, hipertensão renal e nefrite intersticial (KOUTINAS e KOUTINAS, 2014). Frequentemente a causa do óbito do cão leishmaniótico é a insuficiência renal, e essa pode estar presente mesmo em cães sem sinais clínicos sistêmicos da doença (SILVA, 2007).

O processo inflamatório provocado pela leishmaniose pode atingir a mucosa do trato gastrointestinal provocando ulcerações, levando a diarreia crônica, melena e colite ulcerativa ou erosiva (LUVIZOTTO, 2006). A deposição de imunocomplexos característica do curso da leishmaniose também pode ocorrer em nível ocular provocando lesões como ceratoconjuntivite, blefarite, uveíte, edema de córnea, sinéquia e lesões no corpo ciliar e na íris (BRITO et al., 2004). Diniz et al. (2005) descreveram a presença de amastigotas em macrófagos associados com orquite intersticial difusa e epididimite histiocitária focal, podendo haver também, degeneração testicular.

Apesar de incomum, cães leishmanióticos podem apresentar alterações no sistema locomotor como poliartrite, polimiosite, lesões osteolíticas e periostite proliferativa (SILVA, 2014). Da mesma forma que ocorre em outros órgãos, essas alterações podem ser decorrentes de uma reação inflamatória granulomatosa provocada pela presença do parasita ou, ainda, pela resposta celular ou humoral do cão (MONTEIRO et al., 2009; SILVA, 2014).

A reação inflamatória provocada pela leishmaniose também pode chegar ao sistema nervoso central. Altos níveis de anticorpos antileishmania já foram encontrados no líquido cerebrospinal, acredita-se que sejam advindos do rompimento da barreira hematoencefálica provocado pelo parasita (LIMA et al., 2003). Os sinais neurológicos da leishmaniose visceral canina estão associados à inflamação meningeal crônica com infiltrado linfoplasmocitário (VIÑUELAS et al., 2001). Os cães leishmanióticos podem apresentar letargia, convulsões,

mioclonia, nistagmo, paralisia de mandíbula, ptose labial, andar em círculos, tetraparesia e rigidez cervical (SILVA, 2007).

Alterações hemostáticas são incomuns em cães leishmanióticos, mas podem ocorrer tanto hipercoagulabilidade quanto aumento do tempo de coagulação (HONSE et al., 2013). O tempo de ativação parcial da tromboplastina e da protrombina podem estar prolongados, a hiperglobulinemia pode interferir na formação da malha de fibrina, pode haver sequestro esplênico de plaquetas e vasculite por imunocomplexos. Todos esses fatores podem desencadear hemorragias e epistaxe (LUVIZOTTO, 2006; HONSE et al., 2013). Por outro lado, cães severamente afetados por nefropatias perdedoras de proteína, podem ter perda glomerular de uma protease anticoagulante, a ATIII. A perda dessa protease promove a hipercoagulabilidade levando ao desenvolvimento de trombose e coagulopatia de consumo (LENNON et al., 2013).

O coração também pode sofrer os efeitos da inflamação na evolução da doença. Miocardite multifocal com inflamação linfoplasmocitária acentuada, associada a necrose e degeneração de fibras miocárdicas, já foram descritas em cães leishmanióticos, apesar de se mostrarem insuficientes para provocar sinais clínicos decorrentes de comprometimento da função cardíaca (ROSA, 2012; SILVA, 2007). Os pulmões também podem apresentar infiltrado linfoplasmocitário caracterizando um quadro de pneumonia intersticial crônica difusa (LUVIZOTTO, 2006). Gonçalves et al. (2003) relataram que todos os cães leishmanióticos incluídos em sua pesquisa apresentaram espessamento do septo interalveolar com exsudato celular composto por macrófagos, linfócitos e plasmócitos associados à deposição de colágeno, caracterizando uma pneumonite intersticial crônica difusa.

As alterações hematológicas em cães leishmanióticos não são específicas. A mais comum é uma anemia normocítica normocrômica moderada a discreta, característica de doença crônica (GIUDICE e PASSANTINO, 2011). Pode haver neutrofilia em razão de uma resposta inflamatória sistêmica, principalmente em casos onde há lesões cutâneas ulcerativas e infecções bacterianas secundárias. Amastigotas raramente são visibilizadas em leucócitos circulantes (KIRAL et al., 2004; GIUDICE e PASSANTINO, 2011). Trombocitopenia discreta a moderada pode ser vista com frequência, caso essa alteração seja acentuada deve-se investigar coinfeção com doenças como a

erliquiose (CORTESE et al., 2011). Assim como a apresentação clínica da doença pode ser bastante variada, as anormalidades de bioquímica sérica também variam de acordo (PALTRINIERI et al., 2010). Em casos onde há acometimento renal é esperado que haja aumento nos níveis de creatinina sérica e azotemia, bem como, quando há infiltrado piogranulomatoso hepatobiliar os biomarcadores da disfunção desse sistema estarão alterados (PALTRINIERI et al., 2010; PALTRINIERI et al., 2016).

O diagnóstico da leishmaniose visceral canina pode ser difícil em razão da complexa patogênese e amplo espectro de achados clínicos e clínico-patológicos (PALTRINIERI et al., 2016). Os sinais clínicos são bastante inespecíficos, sendo necessária a confirmação por diagnóstico laboratorial específico ou parasitológico (SILVA, 2007). Os testes necessários que devem ser incluídos no protocolo de diagnóstico podem variar de acordo com a apresentação do caso e cenário epidemiológico (PALTRINIERI et al., 2016). A imunossupressão provocada pela doença facilita infecções oportunistas, o que pode dificultar ainda mais o diagnóstico (SILVA, 2007).

Os exames para confirmação do diagnóstico são classificados em diretos ou indiretos. Os testes diretos confirmam a presença do parasita ou seus componentes, enquanto os indiretos demonstram a resposta do hospedeiro ao parasita. É importante ressaltar que um teste indireto positivo, como a sorologia, pode ou não indicar uma infecção presente, enquanto um teste direto positivo, como a citologia ou PCR, indica somente a infecção por *Leishmania* spp., mas não necessariamente a doença instalada (PALTRINIERI et al., 2016).

Levando em consideração que a presença de anticorpos circulantes não necessariamente indica que o cão está com a manifestação clínica da doença e que a presença de amastigotas pode ser vista em cães saudáveis imunocompetentes o “Canine Leishmaniasis Working Group” (CLWG) sugere uma combinação de dados clínicos e laboratoriais para diferenciar os animais nos grupos: exposto, infectado, doente e severamente doente (PALTRINIERI et al., 2010; PALTRINIERI et al., 2016).

Os cães do grupo exposto são aqueles que não apresentam sinais clínicos, têm sorologia positiva com baixa titulação e são negativos para PCR ou citologia (PALTRINIERI et al., 2010). Os animais do grupo infectado também não apresentam sinais clínicos, têm valores hematológicos normais, bioquímica

sérica variável, mas com PCR ou citologia positiva em medula óssea, linfonodos, baço, pele ou sangue periférico. Os cães do grupo doente são os mesmos do infectado, porém, com sinais clínicos (PALTRINIERI et al., 2016). Por fim, os animais do grupo severamente doente são os mesmos do doente porém com condições clínicas severas como nefropatia proteinúrica, falência renal crônica e problemas que podem ou não estar relacionados com a LV como doenças oculares causando cegueira e doenças articulares provocando problemas na locomoção. Os animais desse último grupo geralmente possuem outras condições concomitantes como coinfeccções, neoplasias, distúrbios endócrinos ou são irresponsivos a repetidos ciclos de tratamento antileishmanial (PALTRINIERI et al., 2010; PALTRINIERI et al., 2016).

As três técnicas mais comumente utilizadas para detecção de anticorpos antileishmaniais são imunofluorescência (IFAT), ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e imunocromatografia (ICT), esse, é a base dos testes rápidos feitos nas clínicas e somente tem valor qualitativo (presença ou ausência) (MAIA e CAMPINO, 2008). Se a sorologia for positiva é importante determinar a titulação. Uma titulação baixa pode indicar exposição ou fase inicial da infecção, enquanto uma titulação alta é sugestiva de infecção ou doença (SOLANO-GALLEGO et al., 2009).

As técnicas de PCR convencional, *nested* PCR e *real-time* PCR são amplamente utilizadas na rotina clínica para detecção do DNA do parasita (SOLANO-GALLEGO et al., 2009). A detecção do DNA da *Leishmania* spp. indica que o cão está infectado. A diferenciação entre infectado e doente deve ser feita em correlação com a presença ou não de alterações clínicas e laboratoriais (PALTRINIERI et al., 2016).

Se o cão apresentar lesões cutâneas papulares ou nodulares, ou ainda linfadenomegalia, deve ser coletada amostra para citologia por punção com agulha fina e em casos com lesões ulceradas, é possível realizar citologia por imprint (SBRANA et al., 2014). *Swab* nasal, líquidos articulares, efusões e líquido cerebrospinal também podem ser utilizados para exame citológico. A presença do parasita deve ser investigada em órgãos que contenham grande quantidade de células da série mononuclear fagocitária como baço, linfonodos e medula óssea (PALTRINIERI et al., 2010; SBRANA et al., 2014). A citologia demonstra o parasita no interior dos macrófagos ou, quando a lise celular já ocorreu, esse

estará livre no tecido. Caso a citologia não evidencie o parasita, mas sinais inflamatórios teciduais sugestivos da doença sejam encontrados, deve-se prosseguir para confirmação através do PCR (PALTRINIERI et al., 2016).

2.4 O cão como reservatório e estratégias de controle

Há muito já se sabe do envolvimento dos cães como reservatório da *Leishmania* spp. Apesar de alguns estudos controversos, há indícios de que os humanos que convivem com animais infectados têm maior risco de infecção (BELO et al., 2013; TRAVI et al., 2018). Cães infectados são o principal reservatório doméstico do parasita e têm importante papel na transmissão para humanos (GRÉGORY et al., 2011). O transporte de cães oriundos de áreas endêmicas da LV resultou na difusão da doença para áreas onde a infecção era ausente (PETERSEN e BARR, 2009). A presença de animais domésticos como cães, suínos e roedores e a proximidade de humanos às áreas de floresta também foram relatados como fatores de risco para a infecção humana (PEDROSA e XIMENES, 2009).

A maior parte dos cães que passam pelos protocolos de tratamento disponíveis atualmente, se mantém no status de infectado e podem ter recidivas da doença, sendo transmissores para outros hospedeiros como cães saudáveis e humanos (TRAVI et al., 2018). Na Europa, o tratamento para os cães é quase exclusivamente limitado ao uso de antimoniais, como o Antimoniato de Meglumina (SOLANO-GALLEGO et al., 2009). Entretanto, a combinação com Alopurinol mostrou melhores resultados na resposta do tratamento de cães doentes, com boa recuperação clínica e melhora nos valores hematológicos e bioquímicos (KOUTINAS et al., 2001).

No Brasil, o tratamento com fármacos utilizados em humanos, como a Anfotericina B e o Antimoniato de Meglumina, são proibidos visando evitar a seleção de estirpes parasitárias resistentes aos poucos medicamentos disponíveis para o tratamento humano (ALBUQUERQUE e LANGONI, 2018). O principal fármaco permitido para o tratamento da leishmaniose visceral canina é a Miltefosina. Um estudo demonstrou que após três meses de tratamento houve redução significativa na taxa parasitária da medula óssea, linfonodos e pele (DE MARI et al., 2017). As novas tendências de tratamento que têm se mostrado promissoras consistem na combinação de drogas parasitocidas com

parasitostáticas e imunomoduladores, com a intenção de diminuir a carga parasitária e estabelecer uma adequada resposta imune (SABATÉ et al., 2014).

O tratamento de cães doentes em áreas endêmicas reduz a infecciosidade canina diminuindo, portanto, o risco epidemiológico para humanos e cães não infectados (TRAVI et al., 2018). Entretanto é preciso ter em mente que nem todo cão pode ser submetido ao tratamento (ALBUQUERQUE e LANGONI, 2018). Primeiramente pela condição clínica, deve-se avaliar a extensão e gravidade das lesões e o comprometimento renal (TRAVI et al., 2018). Outro fator importante diz respeito ao tutor do animal, pois é necessário esse seja comprometido em administrar a medicação pelo longo período do tratamento e leve o paciente para reavaliação periodicamente, além de observar a condição socioeconômica do mesmo. Os fármacos disponíveis para o tratamento no país são de custo bastante elevado e os retornos ao consultório veterinário para exames de controle são frequentes (ALBUQUERQUE e LANGONI, 2018).

Algumas estratégias para controle e prevenção da leishmaniose visceral canina são propostas tanto em nível individual como populacional (TRAVI et al., 2018). O Ministério da Saúde utiliza como estratégias de prevenção e controle da LV o diagnóstico precoce e tratamento humano adequado, uso de inseticidas e medidas sanitárias para controlar a densidade do vetor e identificação e eliminação dos reservatórios domésticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A incidência da doença vem aumentando no país nos últimos anos, demonstrando que as estratégias de controle e prevenção utilizadas são questionáveis e não suficientes (SEVÁ et al., 2016).

A eliminação dos animais infectados, o uso de coleiras repelentes e a vacinação de cães são apontados como estratégias de controle da doença em cães e humanos. Em alguns estudos, o uso de coleiras repelentes ou inseticidas do tipo “spot on” apresentou o maior nível de eficácia pois agia diretamente reduzindo a capacidade de infecção impedindo o contato do cão com o vetor (SEVÁ et al., 2016; TRAVI et al., 2018). Um estudo de simulação matemática demonstrou que quando se consegue uma taxa de cobertura de 90% do uso da coleira a prevalência de soropositividade em cães e humanos chega a zero. Ainda, pelo seu fácil uso, as coleiras são bem aceitas pela população e se mostram a

estratégia de prevenção e controle mais factível para políticas públicas (SEVÁ et al., 2016).

A eliminação dos cães positivos tem demonstrado baixa a moderada eficácia no controle da doença em humanos e quando se trata de áreas de alta transmissão essa eficácia é ainda menor, indicando a necessidade de revisão dessa estratégia (WERNECK et al., 2014). A eutanásia ainda é uma medida que causa discussões por razões éticas, principalmente quando se trata da eutanásia de cães positivos sem sinais clínicos (SEVÁ et al., 2016). Essa medida pode ser encarada de forma negativa pela população além de comprometer a efetividade do programa de controle caso testes diagnósticos de baixa sensibilidade sejam utilizados (COSTA et al., 2013). A vacinação no Brasil tem mostrado redução na prevalência da leishmaniose visceral canina e humana, entretanto, o custo elevado da vacina ainda é um obstáculo para sua aplicação nas políticas públicas (SEVÁ et al., 2016).

2.5 Tomografia computadorizada de tórax

A tomografia computadorizada do tórax se estabeleceu como uma ferramenta radiodiagnóstica importante. É uma excelente técnica para a avaliação dos tecidos moles intratorácicos (ALEXANDER, 2013). Em humanos, esta modalidade de imagem tem sido utilizada para avaliação bronquial, pulmonar e mediastinal e apresenta as mesmas indicações para pequenos animais (PRATHER et al., 2005).

A tomografia computadorizada possui diversas vantagens sobre a radiografia convencional por eliminar a sobreposição anatômica e possuir maior resolução de contraste (PRATHER et al., 2005). Esta técnica fornece imagens seccionais dos pulmões, mediastino, cavidade pleural e parede torácica em diferentes planos fornecendo informações diagnósticas únicas que não poderiam ser obtidas com radiografias convencionais (DE RYCKE et al., 2005). A tomografia computadorizada é capaz de fazer uma melhor distinção entre as densidades específicas de cada tecido e mostrar alterações sutis no tamanho, forma, contorno e posição dos órgãos quando comparada à radiografia (STICKEL e HATHCOCK, 1993).

Essa modalidade de imagem é importante no diagnóstico e avaliação de alterações como pneumotórax, efusões pericárdica e pleural, colapso de lobo

pulmonar, anormalidade congênitas, doenças do parênquima pulmonar e bronquiais, cistos, abscessos, neoplasias primárias ou metastáticas dos pulmões, pleura, mediastino, linfonodos e parede torácica (KAZEROONI, 2001; UFFMANN, 2001).

Um dos órgãos que se tem maior detalhamento pelas imagens de tomografia computadorizada é o pulmão (DE RYCKE et al., 2005). Essa técnica permite analisar os pulmões sem sobreposições das estruturas adjacentes além de permitir quantificar a densidade do tecido e proporcionar imagens de alta resolução, fazendo com que seja possível evidenciar lesões que não seriam visibilizadas através de radiografias convencionais (SZABO et al., 2015; LEE et al., 2017). Quando estudamos especificamente o trato respiratório devemos analisar as imagens tomográficas utilizando os filtros de tecidos moles e pulmonar, muitas estruturas desse sistema somente são detalhadas por esse último filtro. Na busca de lesões do parênquima pulmonar, a avaliação das imagens deve ser feita associando os dados dos filtros de tecidos moles e pulmonar para evitar que se percam lesões em razão da configuração da janela (DE RYCKE et al., 2005).

Nas imagens de tomografia computadorizada, o parênquima pulmonar deve ser razoavelmente homogêneo com níveis de densidade (HU) dentro da faixa negativa. A densidade média do pulmão dos cães na expiração é de -713 HU e na inspiração é de -846 HU (WISNER e ZWINGENBERGER, 2015). A densidade pulmonar é determinada por três componentes: tecido pulmonar, sangue e gás. Quando uma doença provoca o desbalanço entre esses três componentes, a densidade pulmonar subsequentemente aumenta ou diminui (LEE et al., 2017).

O parênquima pulmonar consiste em um espaço aerado com uma fina parede alveolar e interstício alimentado por estruturas broncovasculares e linfáticas. Assim como em humanos, o pulmão dos cães é do tipo broncoarterial, com uma artéria centrolobular que acompanha o brônquio e uma veia pulmonar que se separa do brônquio em nível segmentar. Diferente dos humanos, cães não tem septos entre os lóbulos pulmonares, não apresentando um interstício muito proeminente (SCHARWZ e JOHNSON, 2011). Apesar de existir descrição tomográfica de padrões pulmonares em humanos, essa classificação não deve ser aplicada na medicina veterinária tendo em vista as diferenças de arquitetura

anatômica dos pulmões entre as espécies. Essas diferenças incluem um tecido conjuntivo interlobular septal mais limitado e ausência de lobulação pulmonar secundária (WISNER e ZWINGENBERGER, 2015; MASSEAU e REINERO, 2019).

Apesar de a tomografia computadorizada de tórax em cães já ser realizada há aproximadamente 30 anos, ainda não há uma padronização na terminologia de descrição das lesões. Termos com padrão bronquial, intersticial ou alveolar são descrições inapropriadas para as alterações tomográficas torácicas de cães e gatos, pois não condizem com a correlação anatomohistológica (MASSEAU e REINERO, 2019).

Recentemente, Masseau e Reiner (2019) propuseram diretrizes para a avaliação tomográfica da cavidade torácica de cães e gatos e sugeriram classificações de opacificações pulmonares de acordo com seus aspectos tomográficos. Essa classificação sugere os seguintes padrões pulmonares:

- 1) Aumento da atenuação: opacificação em vidro fosco, consolidação e opacificação maior que tecidos moles;
- 2) Diminuição da atenuação: aprisionamento de ar, doença pulmonar cística (cisto ou lesão cavitária), enfisema ou hipoperfusão;
- 3) Padrões nodulares (bem ou pouco definido): espaço aéreo, intersticial, atenuação maior que tecidos moles;
- 4) Padrões lineares: reticular, espessamento subpleural intersticial, espessamento peribroncovascular intersticial, banda parenquimal e padrão em colmeia;
- 5) Padrões mistos: atenuação em mosaico, ramo de árvore, pavimento rachado, halo ou halo reverso.

Essa classificação válida para o estudo tomográfico de cães e gatos aproxima a realidade da medicina veterinária à da medicina humana, na qual, pela existência dos padrões bem definidos, é possível realizar diagnóstico preciso de lesões pulmonares sem a necessidade de exames invasivos como a histopatologia (MASSEAU e REINERO, 2019).

Em meio ao parênquima pulmonar, a tomografia computadorizada nos permite avaliar o trajeto de brônquios, veias e artérias. Os vasos pulmonares têm densidade de tecidos moles e tem íntima relação com os brônquios (SCHARWZ e JOHNSON, 2011). As veias correm paralelamente a esse pelo lado medial

enquanto as artérias acompanham o brônquio lateralmente. Comparando os diâmetros dos vasos e brônquios pode-se ter informação sobre bronquiectasia, congestão ou hipertensão pulmonar e realizando uma angiografia de três fases pode-se delimitar a presença de trombose pulmonar (CANNON et al., 2009; MASSEAU e REINERO, 2019).

O estudo do aspecto dos brônquios pode dar informações importantes quanto às características das lesões intratorácicas. É possível analisar a espessura da parede em busca de espessamentos que podem indicar processos inflamatórios ou neoplásicos, dependendo de sua natureza (SCHARWZ e JOHNSON, 2011). O diâmetro do brônquio também pode fornecer informações sobre processos inflamatórios e/ou alérgicos e demonstrar sua cronicidade, bem como se há uma dilatação reversível do seu trajeto ou já uma bronquiectasia instalada predispondo o animal a infecções recorrentes (CANNON et al., 2009; SCHARWZ e JOHNSON, 2011). Lesões bronquiais traumáticas, corpos estranhos bronquiais e alterações congênitas como origem bronquial anormal, atresia ou hipoplasia também podem ser evidenciadas com o auxílio da tomografia computadorizada (WISNER e ZWINGENBERGER, 2015).

A capacidade da tomografia computadorizada em retirar sobreposições é especialmente benéfica para a avaliação do mediastino. Essa região não tem boa diferenciação pelas radiografias convencionais, entretanto, tomograficamente é possível individualizar as diversas estruturas englobadas nessa área, especialmente quando há tecido adiposo infiltrado servindo como um contraste natural (THRALL, 2013; IWASAKI et al., 2016).

O mediastino possui três flexuras, cranioventral, caudoventral e *plica venae cavae* que, para propósitos de interpretação, dividem o mediastino em cranial, médio e caudal (PETITE e KIRBERGER, 2011). No mediastino cranial podem-se observar os linfonodos esternais e os mediastinais craniais, timo, traqueia, esôfago e grandes vasos como a veia cava cranial e a artéria e veia torácicas internas. Os linfonodos traqueobrônquicos, o coração, grandes vasos, bifurcação traqueal e esôfago são encontrados no mediastino médio. No mediastino caudal estão a aorta, a veia cava caudal e o esôfago. Os vasos do mediastino são mais facilmente diferenciados após a injeção de meio de contraste. Todas as estruturas mediastinais devem ser avaliadas em relação ao

seu tamanho e valor de densidade (DE RYCKE et al., 2005; MASSEAU E REINERO, 2019).

Uma das principais alterações radiográficas que faz recomendar a tomografia computadorizada para detalhamento de mediastino é o deslocamento desse. Essa alteração ocorre por mudanças no volume de um dos hemitórax. Um aumento de volume hemitorácico afasta o mediastino do processo enquanto uma perda de volume o aproxima. Diversas causas podem provocar deslocamentos do mediastino, algumas delas são: pneumotórax unilateral, efusão pleural unilateral, hiperinflação lobar, grandes massas pulmonares, colapso pulmonar e adesões pleurais (PETITE e KIRBERGER, 2011).

Outra grande razão para se realizar o estudo tomográfico do mediastino são os alargamentos desse, geralmente provocado por neoplasias. A boa diferenciação de densidades e a ausência de sobreposições permitem identificar a origem dessa neoplasia por meio da localização do aumento de volume e pesquisar se há invasão para estruturas adjacentes (PETITE e KIRBERGER, 2011). O estudo tomográfico do mediastino também pode ser útil para avaliação lesões traumáticas, por exemplo, auxiliando na determinação da causa de um pneumomediastino. Lesões congênitas como anomalias de aneladura vascular também podem ser elucidadas pelo estudo tomográfico, nesse caso, com uso de meio de contraste (WISNER e ZWINGENBERGER, 2015).

2.6 Acometimento de estruturas torácicas pela Leishmaniose Visceral Canina

As principais alterações provocadas pela LVC ocorrem em órgãos do sistema mononuclear fagocitário como fígado, baço, linfonodos, medula óssea e trato gastrointestinal (TAFURI et al., 2001). Entretanto, a disseminação do parasita também pode ocorrer em órgãos de outros sistemas como o pulmão (CORBETT e LAURENTI, 1998). Apesar de já se conhecer a disseminação do parasita através do sistema respiratório, pouco se sabe sobre as alterações clínicas e patológicas que este fato pode desencadear (ALVES et al., 2010). Sabe-se que em humanos pode ocorrer dispneia, rinite, descarga nasal, epistaxe, estertores pulmonares e pneumonite intersticial crônica (KOUTINAS et al., 1999; GONÇALVES et al., 2003; TORRENT et al., 2005). Pacientes imunossuprimidos podem desenvolver alterações secundárias como processos

inamatórios fúngicos e bacterianos chegando à pneumonia supurativa (SLAPPENDEL, 1990).

A morfologia e o mecanismo pelo qual a LV provoca lesões pulmonares são pobremente compreendidos (ALVES et al., 2010). A pneumonia intersticial ou pneumonite é a alteração pulmonar mais evidente na LVC, mas essa injúria geralmente não se manifesta clinicamente nos cães imunocompetentes (SLAPPENDEL, 1990). Em regiões endêmicas, as lesões pulmonares têm sido observadas em pacientes humanos (ALVES et al., 2010). Na pneumonia intersticial o infiltrado inflamatório tem importante papel na patogênese da injúria (QUIE, 1986). A inflamação pode ser causada pela leishmania e mantida pela constante estimulação, provocando hiperatividade celular, levando à lesão tecidual (ALVES et al., 2010).

Assim como em humanos, em cães as lesões histológicas pulmonares provocadas pela LV têm aspecto de inflamação crônica e se caracterizam por espessamento da parede alveolar e presença de infiltração de células mononucleares (VIANA et al., 2016). Em alguns casos, pode se observar a presença de amastigotas no citoplasma de células mononucleares do septo interalveolar (ALVES et al., 2010).

Em humanos, há relatos de efusão pleural, linfadenomegalia mediastinal, pneumonite, pólipos endobronquiais e broquiolite obliterante relacionados à LV em pacientes imunossuprimidos ou não (HERREJÓN et al., 2005; KOTSIFAS et al., 2011; CHEEPSATTAYAKORN, 2014). Em cães, há descrição das lesões de caráter inflamatório em parênquima pulmonar e necrose esofágica (ALVES et al., 2010; SILVA et al., 2014; VIANA et al., 2016).

Alves et al. (2010) descreveram lesões pulmonares e cardíacas em cães infectados pela LV, nem todos eram sintomáticos para a doença. No pulmão, foi observado espessamento do septo alveolar, congestão, edema, infiltrado inflamatório e proliferação fibroblástica. No coração, observou-se inflamação mononuclear, perivascular e infiltrado intermuscular. Em alguns cães, ainda foi possível visibilizar o parasita, em outros, sua presença foi confirmada por imuno-histoquímica. Apesar das evidentes lesões histopatológicas, nenhum dos animais incluídos no estudo apresentavam sinais clínicos de doenças cardíacas ou pulmonares, o que deve servir de alerta para o médico veterinário clínico no acompanhamento da progressão da doença (ALVES et al., 2010).

O acometimento pulmonar pela LV é particularmente importante em pacientes humanos imunossuprimidos, como aqueles com coinfeção por HIV (HERREJÓN et al., 2005). Entretanto, também há relatos de linfadenopatia mediastinal granulomatosa, hemoptise e intensa resposta inflamatória granulomatosa em mucosa de grandes brônquios em paciente imunocompetente. Esse possivelmente com envolvimento de leishmaniose mucocutânea (MARSHALL et al., 2000).

Linfonodos infectados por leishmanias tem sua morfologia alterada, aumentando seu tamanho em maior escala quando comparados a outras lesões não neoplásicas e apresentando mudanças no formato (NYMAN et al., 2006; BELOTTA, 2018). Ainda pode haver modificação no padrão vascular dos linfonodos, deixando de ser hilar e podendo passar a apresentar vascularização anômala, radial e peri-capsular (BELOTTA, 2018). Também há relatos de reação granulomatosa não necrotizante, presença de células gigantes multinucleadas e fibrose focal em biópsia de linfonodo mediastinal de paciente com LV (MARSHALL et al., 2000).

A tosse seca é um sinal clínico frequente em pacientes humanos com LV (HERREJÓN et al., 2005). Durante muito tempo acreditou-se que esse sinal era devido à compressão do nervo vago pela esplenomagalia. Hoje sabe-se que essa tosse é oriunda da compressão das vias respiratórias pela linfadenomegalia intratorácica e pelas alterações inflamatórias de tecido pulmonar e bronquial (TUON et al., 2009; HERREJÓN et al., 2005).

Alguns estudos também relataram o envolvimento da árvore brônquica na LV. Marshall et al. (2000) descreveram um caso de um paciente imunocompetente com LV apresentando tosse e dispneia. Uma broncoscopia revelou severas alterações inflamatórias na árvore brônquica e traqueia. A biópsia endobronquial desse paciente mostrou inflamação crônica severa e aguda moderada associadas à processo granulomatoso. Um segundo trabalho, relata a ocorrência de adenoma broncoalveolar e bronquillite obliterante associadas a pneumonite. Esse paciente tinha coinfeção de LV e HIV, mostrando como o quadro pode ser agravado em imunossuprimidos (HERREJÓN et al., 2005).

Apesar de haver diversas descrições das lesões histopatológicas que a LV pode provocar na cavidade torácica, pouco se sabe do aspecto radiológico

dessa doença (HERREJÓN et al., 2009). Há poucas descrições de imagens torácicas da leishmaniose em humanos e não se encontraram relatos através de modalidades de diagnóstico por imagem na medicina veterinária. Marshall et al. (2000) descrevem que a tomografia computadorizada do tórax de seu paciente humano evidenciou linfadenomegalia gradualmente crescente em exames seriados. Herrejón et al. (2009) relataram que a tomografia computadorizada do tórax revelou múltiplos nódulos pulmonares centrolobulares definidos, opacidades lineares em ramo de árvore e, na fase expiratória, houve aprisionamento de ar no lobo pulmonar inferior direito.

Estudos com técnicas de diagnóstico por imagem das lesões provocadas pela LV são escassos (BUKTE et al., 2003). Alguns descrevem tomograficamente as lesões de cavidade nasal, baço e fígado (BUKTE et al., 2003; CAMARGO et al., 2010). O papel de colaboração das técnicas de imagem no diagnóstico da LV ainda precisa ser estabelecido (BUKTE et al., 2003). Em razão de a infecção ser causada pelo mesmo agente, os cães desenvolvem alterações clínicas, patológicas e imunológicas bastante similares às observadas nos humanos e, por isso, se mostram excelente modelo experimental para a compreensão da doença, tanto em humanos quanto nos animais (ALVES et al., 2010). Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi realizar o exame tomográfico da cavidade torácica de cães acometidos por LV, a fim de descrever tomograficamente as lesões provocadas pela LVC em órgãos torácicos.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKHOUNDI M, KUHLS K, CANNET A, VOTÝPKA J, MARTY P, DELAUNAY P, et al. A Historical overview of the classification, evolution, and dispersion of leishmania parasites and sandflies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):40.

ALBUQUERQUE ALH, LANGONI H. A prática do tratamento na leishmaniose visceral canina (LVC) em clínicas veterinárias, cuidados e protocolos. *Vet. e Zootec*. 2018 jun.;25(1):132-141.

ALEXANDER J, SATOSKAR AR, RUSSELL DG. Leishmania species: models of intracellular parasitism. *J Cell Sci*. 1999;112(Pt 18):2993-3002.

ALEXANDER K. The Pharynx, Larynx, and Trachea. In: THRALL DE. (6ed.) Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology: Missouri; Saunders Elsevier, 2013. p.489-499.

ALVAR J, VÉLEZ ID, BERN C, HERRERO M, DESJEUX P, CANO J, et al. WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One. 2012;7:12.

ALVARENGA DG, MARIA P, ESCALDA F, SYLVIO A, TEREZA M, DUENHAS F. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(2):194-7.

ALVES GBB, PINHO FS, SILVA MMS, CRUZ MSP, COSTA FAL. Cardiac and pulmonary alterations in symptomatic and asymptomatic dogs infected naturally with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. Braz J Med Biol Res, 2010; 43(3):310-315.

ANVERSA L, TIBURCIO MGS, PEREIRA VBR, RAMIREZ LE. Human leishmaniasis in Brazil: A general review. Rev Assoc Med Bras, 2018;64(3):281-289.

ARESU L, BENALI S, FERRO S, et al. Light and electron microscopic analysis of consecutive renal biopsy specimens from *Leishmania*-seropositive dogs. Vet Pathol. 2013;50:753–760.

BANETH, G. Leishmaniasis. In: Greene CE, Infectious Diseases of the Dog and Cat. Missouri; Saunders Elsevier, 2006. p. 685-698.

BATES PA, ROGERS ME. New insights into the developmental biology and transmission mechanisms of *Leishmania*. Curr Mol Med. 2004;4(6):601-9.

BATES PA. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. Int J Parasitol. 2007;37(10):1097-106.

BELO VS, WERNECK GL, BARBOSA DS, SIMOES TC, NASCIMENTO BW, et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in the americas: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2013;7:12.

BELOTTA AF. Perfil ultrassonográfico e elastossonográfico em cães acometidos por linfadenopatias. 2018. 34f. Tese (Doutorado em Biotecnologia Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, Botucatu – SP.

BRITO FLC, ALVES LC, ORTIZ JPD, MAIA FCL, SILVA JUNIOR VA, LAUS JL. Uveitis associated to the infection by *Leishmania chagasi* in dog from Olinda city, Pernambuco, Brazil. *Cienc Rural*. 2004;34:925-929.

BUKTE Y, NAZAROGLU H, METE A, YILMAZ F. Visceral leishmaniasis with multiple nodular lesions of the liver and spleen: CT and sonographic findings. *Abdom Imaging*. 2004;29:82–84.

CANNON MS, WISNER ER, JOHNSON LR, KASS PH. Computed tomography brinchial lumen to pulmonar artery diameter ratio in dogs without clinical pulmonar disease. *Vet Radiol Ultrasound*. 2009;50(6):622–624.

CHAGAS, E. Primeira verificação em individuo vivo da Leishmaniose visceral no Brasil. *Bras Med*. 1936;50:221-222.

CHEEPSATTAYAKORN A, CHEEPSATTAYAKORN R. Parasitic Pneumonia and Lung Involvement. *BioMed Res Int*. 2014;2014:18.

CORBETT CE, LAURENTI MD. Early detection of *Leishmania (Leishmania) chagasi* in draining lymph node after subcutaneous inoculation in hamster. *Parasitol Int* 1998;47:307-310.

CORTESE L, TERRAZZANO G, PIANTEDOSI D, et al. Prevalence of anti-platelet antibodies in dogs naturally coinfectd by *Leishmania infantum* and *Ehrlichia canis*. *Vet J*. 2011;188:118–121.

COSTA DN, CODECO CT, SILVA MA, WERNECK GL. Culling dogs in scenarios of imperfect control: realistic impact on the prevalence of canine visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:8.

CUNNINGHAM AC. Parasitic adaptive mechanisms in infection by *Leishmania*. *Exp Mol Pathol*. 2002;72(2):132-41.

DE MARI KAV, NOGUEIRA FS, MENZ I, MOREIRA MABM, CHIOCCOLA VLP, HIRAMOTO R, OVALLOS FG, GALTÍ EAB, DE ANDRADE AJ, DA SILVA MD, ROMARIZ APPL, MOLLA IM, DAL BO CMR (2017) Evaluation of the potential of infectivity of dogs with visceral leishmaniasis and treated with miltefosine by using a xenodiagnosis.

DE MENEZES JP, SARAIVA EM, ROCHA-AZEVEDO B. The site of the bite: *Leishmania* interaction with macrophages, neutrophils and the extracellular matrix in the dermis. *Parasit Vectors*. 2016;9:264.

DEANE LM. Leishmaniose visceral no Brasil: estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará. 1956. 162p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. 1ªed., 5ª reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

DIAS RCF, SOCCOL VT, BISSETO JR A, POZZOLO EM, CHIYO L, FREIRE RL. Occurrence of anti-*Leishmania spp.* antibodies in domiciled dogs from the city of Foz do Iguaçu, state of Paraná, Brazil. In: Fifth World Congress on Leishmaniasis, Paraná, Brazil. 2013. p. 826.

DINIZ, S.A.; MELO, M.S.; BORGES, A.M.; BUENO, R.; REIS, B.P.; TAFURI, W.L.; NASCIMENTO, E.F.; SANTOS, R.L. Genital lesions associated with visceral leishmaniasis of *Leishmania sp.* in the semen of naturally infected dogs. *Veterinary pathology*. 2005;42:650-658.

DOS REIS LL, BALIEIRO AAS, FONSECA FR, GONÇALVES MJF. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. *Rev Soc Med Trop*. 2017;50(5):638-645.

ELKHOURY ANSM, ALVES WA, GOMES MLS, SENA JM, LUNA EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad. Saúde Pública*. 2008;24(12):2941-2947.

FEITOSA MM. Anti-leishmania antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with visceral leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36:485-489.

FELIPE IMA, AQUINO DMC, KUPPINGER O, SANTOS MDC, RANGEL MÊS, BARBOSA DS, BARRAL A, WERNECK GL, CALDAS AJM. Leishmania infection on humans, dogs and sandflies in a visceral leishmaniasis endemic area in maranhão, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011;106(2):207-211.

FIGUEIREDO FB, LIMA JR FEF, TOMIO JE, INDÁ FMC, CORRÊA GLB, MADEIRA MF. Leishmaniose Visceral Canina : dois casos autóctones no município de Florianópolis, estado de Santa Catarina. *Acta Sci Vet.* 2012;40(1):4-7.

GALLEGO LS, KOUTINAS A, MIRÓ G, CARDOSO L, PENNISI MG, FERRER L, BOURDEAU P, OLIVA G, BANETH G. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and preventions of canine leishmanosis. *Veterinary Parasitology.* 2009;165:1-18.

GIUDICE E, PASSANTINO A. Detection of Leishmania amastigotes in peripheral blood from four dogs. *Acta Vet Hung.* 2011;59:205–213.

GONCALVES R, TAFURI WL, MELO MN, RASO P, TAFURI WL. Chronic interstitial pneumonitis in dogs naturally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*: a histopathological and morphometric study. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2003; 45: 153-158.

GONÇALVES R, TAFURI WL, MELO MN, RASO P, TAFURI WL. Chronic interstitial pneumonitis in dogs naturally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*: a histopathological and morphometric study. *Ver Inst Med trop S Paulo.* 2003; 45 (3) : 153-158.

GRAMICCIA, M. Recent advances in leishmanioos in pet animals: Epidemiology, diagnostics and anti-vectorial prophylaxis. *Veterinary Parasitology.* 2011; 181 : 23-30.

GRÉGORY M, POMARES C, FERRUA B, MARTY P. Importance of worldwide asymptomatic carriers of *Leishmania infantum (L. chagasi)* in human. *Acta Trop.*

2011; 119: 69–75.

HERREJÓN A, CERVERA A, MACIÁ M, FERRER R, BLANQUER R. Bronchioloalveolar Adenoma Associated With Bronchiolitis Obliterans and Leishmaniasis With Lung Involvement in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(4):233-5.

HONSE CO, FIGUEIREDO FB, DE ALENCAR NX, MADEIRAM DE F, GREMIAO ID, SCHUBACH TM. Disseminated intravascular coagulation in a dog naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi* from Rio de Janeiro - Brazil. *BMC Vet Res*. 2013;9:43.

IWASAKI R, MORI T, ITO Y, KAWABE M, MURAKMI M, MARUO K. Computed tomographic evaluation of presumptively normal canine sternal lymph nodes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2016; 52(6):7.

KAZEROONI E. High-resolution CT of the lungs. *Am J Roentgenol* 2001;177:501–519.

KIRAL FK, SEYREK K, PASA S, ERTABAKLAR H, UNSAL C. Some haematological, biochemical and electrophoretic findings in dogs with visceral leishmaniasis. *Rev Med Vet*. 2004;155:226–229.

KOTSIFAS, K.; METAXAS, E.; KOUTSOUVELIS, I.; SKOUTELIS, A.; KARA, P.; TATSIS, G. Visceral Leishmaniasis with Endobronchial Involvement in an Immunocompetent Adult. *Case Rep Med*. 2011;2011:5.

KOUTINAS AF, KOUTINAS CK. Pathologic mechanisms underlying the clinical findings in canine leishmaniasis due to *Leishmania infantum/chagasi*. *Vet Pathol*. 2014;51:527–538.

KOUTINAS AF, POLIZOPOULOU ZS, SARIDOMICHELAKIS MN, ARGYRIADIS D, FYTIANOU A, PLEVRAKI KG. Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 376-383.

KOUTINAS AF, SARIDOMICHELAKIS MN, MYLONAKIS ME, LEONTIDES L, POLIZOPOULOU Z, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis. *Vet Parasitol.* 2001; 98: 247-261.

KRAUSPENHAR C, BECK C, SPEROTTO V, SILVA AA, BASTOS R, RODRIGUES L. Leishmaniose visceral em um canino de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cienc Rural.* 2007; 37(3):907-910.

LAINSON R, SHAW J. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters W, Killick-Kendrick R, eds. *The leishmaniasis in Biology and Medicine, Biology and Epidemiology.* London: Academic Press; 1987. p.1- 120.

LAINSON, R.; SHAW, J.J. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICH, R. 1 ed. *The leishmaniasis in biology and medicine*, London: Academic Press, p.1-121, 1987.

LAURENTI, M.D. Patologia e patogenia das leishmanioses. 2010, 140f. Tese (Livre-Docente) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, 2010.

LEE SK, PARK S, CHEON B, MOON S, HONG S, CHO H, CHANG D, CHOI J. Effect of position and time held in that position on ground-glass opacity in computed tomography images of dogs. *AJVR.* 2017; 78(3):279-288.

LENNON EM, HANEL RM, WALKER JM, VADEN SL. Hypercoagulability in dogs with protein-losing nephropathies assessed by thromboelastography. *J Vet Intern Med.* 2013;27:462–468.

LIMA VMF, GONCALVES ME, ILKEDA FA, LUVIZOTTO MCR, FEITOSA MM. Anti-leishmania antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with visceral leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36:485-489.

LIMA WG, MICHALICK MSM, MELO MN, TAFURI WL, TAFURI WL. Canine visceral leishmaniasis: a histopathological study of lymph nodes. *Acta Trop.* 2004; 92: 43-53.

LUVIZOTTO MCR. Alterações patológicas em animais naturalmente infectados. In: 10 FORUM SOBRE LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA, 2006, Jaboticabal. Anais do Forum de Leishmaniose Visceral canina 2006. p.15-22.

MAIA C, CAMPINO L. Methods for diagnosis of canine leishmaniasis and 30mune response to infection. Vet Parasitol. 2008;158:274–287.

MARCONDES M, BIONDO AW, GOMES AAD, SILVA ARS, VIEIRA RFC, CAMACHO AA, QUINN J, CHANDRASHEKAR R. Validation of a *Leishmania infantum* ELISA rapid test for serological diagnosis of *Leishmania chagasi* in dogs. Vet Parasitol. 2011;175:15-19.

MARSHALL BG, KROPF P, MURRAY K, CLARK C, FLANAGAN AM, DAVIDSON RN, SHAW RJ, MÜLLER I. Bronchopulmonary and mediastinal leishmaniasis: an unusual clinical presentation of *Leishmania donovani* infection. Clinical Infectious Diseases 2000; 30:764–9.

MASSEAU I, REINERO CR. Thoracic computed tomography interpretation for clinicians to aid in the diagnosis of dogs and cats with respiratory disease. Vet J. 2019; 253:13.

MATTOS Jr DG, PINHEIRO JM, MENEZES RC, COSTA DA. Aspectos clínicos e de laboratório de cães soropositivos para leishmaniose. Arq Bras Med Vet Zootec. 2004; 56(1):119-122.

MICHALICK MSM, GENARO O. Leishmaniose Visceral Americana. In: NEVES DP, MELO AL, LINARDI PM, VITOR RWA. Parasitologia humana. 11ed., Ed. Atheneu, São Paulo, 2005. p. 56-72.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR), secretaria de vigilância em saúde. Cenários da leishmaniose visceral no Brasil. São Paulo: Ministério da Saúde, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2016. Disponível em < <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/14/LV-Casos.pdf> > acesso em 01 de out. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Leishmaniose Visceral—Manual de Vigilância e Controle. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2006: 122.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Leishmaniose Visceral. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: MS; 2014. p. 547–68.

MONTEIRO MEZ, BARUQUE M, NEVES MF. Leishmaniose visceral em cães: relato de caso. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. 2009; 7(12): 5.

NICOLLE C, COMTE C. Origine canine du kala-azar. Bull Soc Pathol Exot. 1908;1: 299–301.

NICOLLE C. Recherches sur le kala-azar enterprises à l'Institut Pasteur de Tunis. Arch Inst Pasteur Tunis. 1908;97–112.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Epidemiological Situation [Internet].

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE; 2020. Available from: <https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Neglected tropical diseases [Internet]. Geneve: WHO; 2017. Available from: www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. The World Health Report 2001. Geneva.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. WHO | Leishmaniasis. WHO: World Health Organization 2014.

PALTRINIERI S, GRADONI L, ROURA X, ZATELLI A, ZINI E. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. Vet Clin Pathol. 2016; 45 (4): 552-578.

PALTRINIERI S, SOLANO-GALLEGO L, FONDATI A, et al. Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2010;236:1184–1191.

PEDROSA FDE A, XIMENES RA. Sociodemographic and environmental risk factors for American cutaneous leishmaniasis (ACL) in the State of Alagoas, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81:195-201.

PETERSEN CA, BARR SC. Canine leishmaniasis in North America: emerging or newly recognized? *Vet Clin North Am Small Anim* 2009; 39: 1065-1074.

PETITE A, KIRKIBERG R. Mediastinum. In: SCHWARZ T, SAUNDERS J. (1ed.) *Veterinary Computed Tomography*: Chichester, 2011. P 249-260.

PISCOPO TV, MALLIA AZZOPARDI C. Leishmaniasis. *Postgrad Med J*. 2007;83(976):649-57.

PRATHER AB, BERRY CR, THRALL DE. Use Of Radiography In Combination With Computed Tomography For The Assessment Of Noncardiac Thoracic Disease In The Dog And Cat. *Vet Radiol Ultrasound*. 2005; 46(2): 114–121.

QUIE PG. Lung defense against infection. *J Pediatr* 1986; 108: 813-816.

RYCKE LM, GIELEN IM, SIMOENS PJ, BREE HV. Computed tomography and cross-sectional anatomy of the thorax in clinically normal dogs. *AJVR*. 2005; 66 (3):512-524.

ROSA FA. Avaliação histopatológica e imunoistoquímica do miocárdio de cães com leishmaniose visceral. 2012. Dissertação (Mestrado em Pós-graduação em Ciência Animal) - Faculdade de Medicina Veterinária UNESP Araçatuba.

SABATÉ D, LLINÁS J, HOMEDES J, SUST M, FERRER L. A single-centre, open-label, controlled, randomized clinical trial to assess the preventive efficacy of a domperidone-based treatment programme against clinical canine leishmaniasis in a high prevalence area. *Prev Vet Med*. 2014; 115:56-63.

SBRANA S, MARCHETTI V, MANCIANTI F, GUIDI G, BENNETT D. Retrospective study of 14 cases of canine arthritis secondary to Leishmania infection. J Small Anim Pract. 2014;55:309–313.

SCHWARZ T, JOHNSON V. Lungs and Bronchi. In: SCHWARZ T, SAUNDERS J. (1ed.) Veterinary Computed Tomography: Chichester, 2011. P 261-278.

SEVÁ AP, OVALLOS FG, AMAKU M, CARRILLO E, MORENO J, GALATI EAB, et al. Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral Leishmaniasis in Brazil. PLoS ONE. 2016; 11(7):20.

SILVA FS. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. R Trop Ci Agr Biol. 2007; 1(1):20.

SILVA ARS, Leishmaniose visceral canina: estudo imaginológico em cães naturalmente infectados. 2014. 104f. Tese (Doutorado em Biotecnologia Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, Botucatu – SP.

SILVA AVM, PAULA AA, CABRERA MAA, CARREIRA JCA. Leishmaniose em cães domésticos: aspectos epidemiológicos. Cad. Saúde Pública. 2005; 21(1):324-328.

SILVA F. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. R Trop Ci Agr Biol. 2007; 1(1):20-31.

SILVA J F, GUIMARÃES LB, RIBEIRO LR, MOREIRA MVL, SERAKIDES R, OCARINO NM. Acute Oesophageal Necrosis Concurrent with Leishmania chagasi Infection in a Dog. J. Comp. Path. 2014; 150:148-150.

SLAPPENDEL RJ, FERRER L. Leishmaniosis. In: Greene CE (Editor), *Infectious diseases of the dog and cat*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. Ltda.; 1990. p 450-457.

SOLANO-GALLEGO L, KOUTINAS A, MIRO G, et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. Vet Parasitol. 2009;165:1–18.

STEINDEL M, MENIN A, EVANGELISTA T, STOCO PH, MARLOW MA, FLEITH R, PILATI C, GRISARD E. Outbreak of autochthonous canine visceral leishmaniasis in Santa Catarina, Brazil. *Pesq Vet Bras*. 2013; 33(4): 490-496.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. *Parasit Vectors*. 2017;10(82):10.

STICKLE R, HATHCOCK J. Interpretation of computed tomographic images. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1993; 23:417–435.

SZABO D, SUTHERLAND SMITH J, BARTON B, et al. Accuracy of a computed tomography bronchial wall thickness to pulmonary artery diameter ratio for assessing bronchial wall thickening in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2015;56:264–271.

TAFURI WL, DE OLIVEIRA MR, MELO MN, TAFURI WL. Canine visceral leishmaniasis: a remarkable histopathological Picture of one case report from Brazil. *Vet Parasitol*. 2001;3:203-212.

THRALL, DE. The Mediastinum. In: THRALL, DE. (6ed.) *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*: Missouri: Saunders Elsevier, 2013. P.550-570.

TORRENT E, LEIVA M, SEGALÉS J, FRANCH J, PENA T, CABRERA B, et al. Myocarditis and generalised vasculitis associated with leishmaniasis in a dog. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 549-552.

TRAVI BL, CORDEIRO-DA-SILVA A, DANTAS- TORRES F, MIROÃO G. Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living among us. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12 (1):13.

TUON FF, GUEDES F, FERNANDES ER, PAGLIARI C, AMATO VS, SEIXAS DUARTE MI. In situ immune responses to interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. *Parasite Immunology*, 2009; 31: 98–103.

UFFMANN M, PROKOP M. Multislice-CT der Lunge: Technik und Klinische Anwendungen. *Radiologe* 2001;41:240–247.

VIANA FJC, BONFIM EMO, PEREIRA CFC, LIMA DBC, LOPES MCT, CABRAL RM, CONDE JR AM, RIZZO MS. Cytological analysis of bronchoalveolar lavage

fluid of dogs with Visceral Leishmaniasis and infused with bone marrow mononuclear cells. *Jorn Inter Bioc.* 2016;1(1): 32-38.

VINUELAS J, GARCIA-ALONSO M, FERRANDO L, NAVARRETE I, MOLANO I, MIRON C, CARCELEN J, ALONSO C, NIETO CG. Menigial leishmaniasis induced by *Leishmania infantum* in naturally infected dogs. *Vet Parasitol.* 2001; 101: 23-27.

VINUELAS J, GARCIA-ALONSO M, FERRANDO L, NAVARRETE IWL. Canine visceral leishmaniasis: a histopathological study of lymph nodes. *Acta Trop.* 2004; 92: 43-53.

WERNECK GL, COSTA CH, DE CARVALHO FA, PIRES E CRUZ MDO S, MAGUIRE JH, et al. Effectiveness of insecticide spraying and culling of dogs on the incidence of *Leishmania infantum* infection in humans: a cluster randomized trial in Teresina, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8:10.

WERNECK GL. Visceral leishmaniasis in Brazil: Rationale and concerns related to reservoir control. *Rev Saude Publica.* 2014;48(5):851–6.

WISNER ER, ZWINGENBERGER AL. Small airways and parenchyma. In: WISNER ER, ZWINGENBERGER AL. (1ed.) *Atlas of Small Animal CT and MRI*: Iowa, 2015. P. 458-487.

CAPÍTULO 2

Trabalho Científico

Trabalho a ser enviado para a revista: PLOS ONE

Instruções para os autores:

<https://journals.plos.org/plosone/s/submission-guidelines>

1 Estudo por tomografia computadorizada *post mortem* da cavidade torácica de
 2 cães naturalmente acometidos por leishmaniose visceral

3

4 Shayra Peruch Bonatelli^{1¶*}, Carmel Rezende Dadalto^{1&}, Isabela Marques de
 5 Souza^{2&}, Sergio Britto Garcia^{2&}, Alexandra Frey Belotta^{3&}, Valéria Medina
 6 Camprigher^{4&}, Alexandre Redson Soares da Silva ^{5&}, Maria Jaqueline Mamprim^{1¶}

7

8 1 *Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Faculdade de*
 9 *Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de*
 10 *Mesquita Filho”, Campus Botucatu, Distrito de Rubião Jr. s/n, Botucatu/SP*
 11 *Brasil*

12 2 *Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina de*
 13 *Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto/SP*

14 3 *Departamento de Clínica Médica de Pequenos Animais, Western College of*
 15 *Veterinary Medicine, Universidade de Saskatchewan, Canadá*

16 4 *Centro de Controle de Zoonoses, Secretaria de Saúde do município de*
 17 *Bauru/SP*

18 5 *Colegiado de Medicina Veterinária, Universidade do Vale do São Francisco,*
 19 *Petrolina/PE Brasil*

20 * Autora para correspondência *E-mail*: shayrabonatelli@gmail.com

21 ¶ Esses autores criaram o estudo, coletaram os dados e escreveram a primeira
 22 versão desse manuscrito.

23 & Esses autores auxiliaram na coleta de dados e na revisão do manuscrito.

24 **Resumo**

25

26 O presente estudo tem por objetivo descrever as lesões encontradas na
27 cavidade torácica de cães com leishmaniose visceral utilizando imagens de
28 tomografia computadorizada. Foram realizados exames tomográficos de tórax
29 em 35 cadáveres de cães infectados e sintomáticos para leishmaniose visceral
30 canina. Nesse exame os linfonodos axilares, esternais, mediastinais craniais e
31 traqueobrônquicos apresentaram-se evidentes. Constatou-se evidente
32 linfadenomalia esternal pela mensuração simples e pela razão do tamanho do
33 linfonodo com a segunda esternébra (100% dos linfonodos esternais direitos e
34 94,28% dos esquerdos estavam aumentados), chegando a ultrapassar o dobro
35 dos valores de normalidade. As densidades dos linfonodos apresentaram-se na
36 faixa de normalidade. A opacificação em vidro fosco ocorreu em 100% (35/35)
37 dos pulmões e, outras opacificações em menor frequência tais como lineares
38 (12/35, 34,28%), nodulares (9/35, 25,71%) e banda parenquimal (1/35, 2,85%),
39 assemelhando-se ao aspecto descrito para as alterações de leishmaniose
40 visceral em humanos. Foi possível observar também, segmentos de paredes
41 brônquicas espessadas (5/35, 14,28%) e brônquios dilatados (4/35, 11,42%)
42 corroborando com descrições histológicas que indicam processo inflamatório
43 brônquico em casos de leishmaniose visceral humana. A análise histopatológica
44 dos pulmões evidenciou infiltrado inflamatório em diferentes graus associado a
45 espessamento de septo alveolar e bronquial.

46 Com base neste estudo de primo descrição tomográfica, conclui-se que a
47 LV está associada à presença de lesões pulmonares e linfadenomegalia em
48 cães. Portanto, na ocorrência de alterações tomográficas pulmonares como vidro

fosco, opacificações lineares e linfadenomegalia em cães provenientes de áreas endêmicas, deve-se incluir a LVC como diagnóstico diferencial.

51

52 **Introdução**

53

54 A leishmaniose visceral é uma zoonose de grande impacto na saúde
55 pública mundial [1]. A doença ocorre amplamente nas áreas tropicais e
56 subtropicais, podendo ser encontrada em 98 países de diversos continentes [2].
57 É classificada como doença negligenciada de clima tropical pela Organização
58 Mundial de Saúde e está em amplamente difundida em todo território brasileiro
59 [3,2].

60 As leishmanioses podem ser causadas por diversos protozoários da
61 família Trypanosomatidae e gênero *Leishmania* [5]. O ciclo de transmissão varia
62 de acordo com região geográfica e pode envolver uma grande diversidade de
63 espécies de *Leishmania* spp., vetores e reservatórios [6]. Diversos mamíferos
64 podem ser hospedeiros desses protozoários incluindo roedores, canídeos,
65 marsupiais e primatas, inclusive humanos [7].

66 Cães infectados são o principal reservatório doméstico do parasita e têm
67 importante papel na transmissão para humanos [8]. A maior parte dos cães que
68 passam pelos protocolos de tratamento disponíveis atualmente no Brasil, se
69 mantêm no status de infectado e podem ter recidivas da doença, permanecendo
70 como transmissores para outros hospedeiros como cães saudáveis e humanos
71 [9].

72 A incidência da doença vem aumentando no país nos últimos anos,
73 demonstrando que estratégias de controle e prevenção aplicadas atualmente

74 são questionáveis e insuficientes [1]. A eliminação de cães infectados gera
75 discussões, principalmente sobre sua eficácia na redução da prevalência da
76 doença tanto em cães quanto em humanos, além de não ser bem aceita pela
77 população [10,11].

78 A leishmaniose visceral canina (LVC) pode apresentar diversas
79 manifestações clínicas sendo em maior frequência caquexia,
80 hepatoesplenomegalia, anemia, linfadenopatia, doença renal, poliartrite, lesões
81 osteolíticas ou periostite proliferativa e alterações dermatológicas como úlceras
82 crostosas nas orelhas, focinho e periorbital, descamação furfurácea, alopecia
83 multifocal e onicogribose [12,13].

84 O diagnóstico da LVC é complexo já que as anormalidades clínicas e
85 clínico-patológicas são bastante inespecíficas além de existirem outras
86 enfermidades infectocontagiosas de cães que provocam os mesmos sinais
87 clínicos [14]. É necessário que se faça uma boa análise entre os resultados dos
88 testes disponíveis e os sinais clínicos apresentados para que se consiga fazer a
89 diferenciação entre os animais expostos, os infectados e os propriamente
90 doentes [15].

91 As principais alterações provocadas pela LVC ocorrem em órgãos do
92 sistema mononuclear fagocitário como fígado, baço, linfonodos, medula óssea e
93 trato gastrointestinal [16]. Entretanto, a disseminação do parasita também pode
94 ocorrer em órgãos de outros sistemas como o respiratório [17]. Apesar de já se
95 conhecer a disseminação do parasita através desse sistema, pouco se sabe
96 sobre as alterações clínicas e histopatológicas que este fato pode desencadear
97 [18].

Há relatos das lesões histopatológicas provocadas pela LV no coração e pulmões de cães assintomáticos [18]. Alguns trabalhos humanos relataram as manifestações clínicas e aspectos tomográficos das alterações pulmonares, bronquiais e de linfonodos mediastinais em casos da LV [19,20]. Ao conhecimento dos autores, ainda não há estudos do tórax de cães com LV pelas técnicas de imagem. Alguns estudos descrevem tomograficamente as lesões de cavidade nasal, baço e fígado [21,22]. O papel de colaboração das técnicas de imagem no diagnóstico da LV ainda precisa ser estabelecido [21].

Em razão da infecção ser causada pelo mesmo agente os cães desenvolvem alterações clínicas, histopatológicas e imunológicas bastante similares às observadas nos humanos se mostrando excelente modelo experimental para a compreensão da doença [18]. Ainda, os casos da doença em cães precedem os em pacientes humanos nas áreas endêmicas [50], portanto, avanços no diagnóstico da LVC podem ser úteis para a prevenção do acometimento em humanos. O presente estudo tem por objetivo descrever as lesões encontradas na cavidade torácica de cães acometidos por LV por meio da tomografia computadorizada.

115

116 **Materiais e Métodos**

117 **Animais**

Foram incluídos no presente estudo 35 cadáveres de cães com sintomas de LV como caquexia, úlceras crostosas e onicogribose, sem predileção de raça, idade ou sexo, positivos para LV diagnosticados através de pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* spp., pela técnica de ELISA, ou pela detecção das

122 formas amastigotas pela citologia aspirativa por agulha fina do linfonodo
123 poplíteo. Todos os animais foram submetidos a exame físico e ultrassonografia
124 abdominal a fim de excluir lesões neoplásicas e inflamatórias que pudessem
125 interferir nas imagens da tomografia computadorizada do tórax. O presente
126 estudo é multi-institucional, realizado com cadáveres de cães provenientes do
127 Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) da cidade de Bauru – SP e tendo todo
128 processamento de imagens e histopatológico em instituição de ensino.

129 O estudo foi realizado de acordo com os Princípios Éticos em
130 Experimentação Animal vigente adotados pelo Conselho Nacional de Controle
131 de Experimentação Animal (CONCEA) e foi autorizado pela Comissão de Ética
132 no Uso de Animais (CEUA) da FMVZ, UNESP, Campus Botucatu, sob protocolo
133 62/2017 e autorizado pela Comissão Científica da Secretaria Municipal de Saúde
134 de Bauru em 14 de junho de 2017.

135

136 **Tomografia Computadorizada**

137 O exame de tomografia computadorizada do tórax foi realizado em
138 cadáveres de cães submetidos à eutanásia em razão de doenças internas e de
139 Decreto Nacional, após a confirmação do diagnóstico de LVC. O procedimento
140 de eutanásia foi realizado com Tiopentato de Sódio na dose de 25mg/kg e
141 Cloreto de Potássio até confirmação de óbito por parada cardiorrespiratória. Tal
142 procedimento segue as recomendações da legislação vigente. Todos os animais
143 foram transportados em decúbito lateral esquerdo para que se tivesse
144 padronização da atelectasia e estase por decúbito.

145 Imediatamente após a chegada ao Serviço de Radiologia Veterinária, os
146 cães eram encaminhados para a sala de tomografia computadorizada,
147 posicionados em decúbito dorsal em calha estofada e apoiados com anteparos
148 de espuma sobre a mesa. O tempo decorrido entre a eutanásia e o início do
149 exame tomográfico foi de aproximadamente 90 a 120 minutos. Previamente à
150 aquisição das imagens, os animais foram submetidos a um procedimento de
151 traqueostomia para passagem de tubo endotraqueal de tamanho
152 correspondente e os pulmões reinflados com auxílio de ambu. O exame
153 tomográfico foi realizado utilizando um equipamento de tomografia
154 computadorizada do tipo “single slice” de modelo SCT-7800TC, marca
155 Shimadzu®. As imagens foram adquiridas em cortes helicoidais de 2 mm de
156 espessura por 2 mm de incremento (2x2), utilizando-se 130 mA e 120 kV, com
157 filtro pulmonar.

158 **Histopatologia**

159 Logo após o exame de tomografia computadorizada foi realizada coleta
160 de fragmentos do pulmão, em lobos caudais direito e esquerdo, evitando-se as
161 áreas de evidente hipótese cadavérica. Os fragmentos foram conservados em
162 formalina tamponada a 10%. Posteriormente as peças foram desidratadas em
163 submersão de álcoois em concentração crescente, feitos banhos de parafina
164 líquida para inclusão em blocos. Tais blocos foram cortados em micrótomo para
165 obtenção de cortes com 5 micrômetros de espessura. Posteriormente, foram
166 montados em lâminas e coradas em Hematoxilina de Harris e contra-coradas em
167 Eosina Floxina alcoólica. A análise das lâminas foi feita por dois profissionais
168 patologistas experientes.

169 **Análise dos resultados**

170 Posteriormente à aquisição das imagens, os exames foram avaliados em
171 sistema DICOM por avaliador único seguindo a metodologia previamente
172 proposta [23] para análise de pulmões, espaço pleural, paredes torácicas e
173 mediastino. Os pulmões foram classificados de acordo com o aumento ou
174 diminuição de atenuação, presença de padrões nodulares, lineares ou mistos
175 [23]. As imagens foram analisadas pelas janelas de tecidos moles, pulmonar e
176 óssea.

177 Foram identificados os linfonodos axilares, esternais, mediastinais e
178 traqueobrônquicos, mensurados e avaliados quanto ao seu tamanho e
179 densidade. A densidade dos linfonodos foi adquirida por traço elipse ocupando
180 a maior área possível no corte transversal, em janela de tecidos moles, sendo
181 calculada automaticamente pelo sistema DICOM na área selecionada. A
182 mensuração dos linfonodos foi realizada em reconstruções multiplares a fim de
183 obter as medidas nas três dimensões. A mensuração crânio-caudal foi feita no
184 plano sagital e as látero-lateral e dorso-ventral, pelo plano transversal. Para os
185 linfonodos esternais foi utilizada a metodologia previamente proposta [24], que
186 mede a razão entre a espessura desses linfonodos e espessura da segunda
187 esternébra. Os dados quantitativos foram tabulados em programa Microsoft
188 Office Excel 2016®, calculadas as médias e desvio padrão das variáveis e
189 realizada análise descritiva dos resultados obtidos.

190

191

192 Resultados

193 As médias e desvios-padrão das mensurações dos linfonodos axilares,
194 esternais, mediastinais e traqueobrônquicos e de suas densidades estão
195 demonstrados na tabela 1. Foram visibilizados os linfonodos axilares direito e
196 esquerdo em todos os animais, o esternal direito foi observado em 91,42% e o
197 esquerdo em 97,14% dos cães. Em 48,57% dos animais foi possível
198 individualizar dois linfonodos mediastinais craniais e, em 34,28% dos cães,
199 somente um. O linfonodo traqueobrônquico direito foi detectado em 85,71% dos
200 cães, o esquerdo em 77,14% e o medial em todos os cães. A média da razão
201 entre o linfonodo esternal e a segunda esternébra foi de 0,90 ($\pm 0,29$) para o
202 linfonodo esternal direito e de 0,96 ($\pm 0,34$) para o esquerdo (Fig 1 A e B). O
203 linfonodo esternal direito mostrou-se aumentado em 100% dos animais e o
204 esquerdo em 94,28%. Em um linfonodo mediastinal cranial foi visibilizada uma
205 área cavitária de conteúdo hipodenso (-97 HU) com cápsula externa de
206 densidade tecidos moles sugerindo granuloma ou abscesso (Fig 2 A e B).

207 Todos os animais apresentaram opacificação de aspecto vidro fosco
208 peribroncovascular em diferentes graus, 31,42% deles sendo discreto (Fig 3 B),
209 51,42% moderado (Fig 3 C) e 17,14% severo (Fig 3 D), sempre mais evidente
210 do lado do decúbito do transporte e, em 14,28% deles, mais evidente em região
211 peri-hilar (Fig 3 E). Em 8,57% dos animais se observou opacificação de aspecto
212 vidro fosco subpleural (Fig 3 F). Em 20% dos animais houve intensa opacificação
213 com densidade de tecidos moles em campos pulmonares decúbito dependente
214 (Fig 4). Também em 20% dos animais foi possível detectar nodulações
215 pulmonares em aspecto vidro fosco variando de 0,19 cm de diâmetro até 0,60

216 cm (Fig 5 A). Em 5,71% dos animais observou-se um nódulo pulmonar com
217 densidade de tecidos moles medindo 0,89 cm e 0,51 cm de diâmetro (Fig 5 B).

218 Em 34,28% dos cães houve opacificações pulmonares lineares, sendo
219 seis discretas e as demais intensas, duas subpleurais (Fig 6 C) e as demais em
220 região peribroncovascular (Fig 6 B). Em 2,85% dos animais se detectou
221 opacificação linear em banda parenquimal (Fig 6 D). Em 14,28% dos cães se
222 observaram segmentos de parede brônquica espessada e, em 11,42%, dilatação
223 de segmentos da árvore brônquica (Fig 7). Em 5,71% dos animais observou-se
224 coleção fluída no lúmen traqueal e um desses também apresentou fluído em
225 brônquio principal direito. Não se observaram alterações no espaço pleural,
226 paredes torácicas ou arcabouço ósseo nem efusões pleurais ou pericárdicas. A
227 tabela 2 sintetiza as frequências das alterações pulmonares encontradas.

228 Em razão do tempo de viagem até a instituição de ensino e do tempo para
229 realização dos estudos tomográficos, houve autólise de parte dos pulmões. As
230 lâminas que apresentaram autólise foram excluídas do presente estudo. Foi
231 possível realizar a análise histopatológica dos pulmões de 13 animais. Os
232 animais analisados apresentaram infiltrado inflamatório em diferentes graus:
233 discreto, moderado e intenso. Dois animais (15,38%) que se enquadraram no
234 grau discreto apresentaram infiltrado inflamatório com preservação da
235 arquitetura alveolar (Fig 8). Quatro animais (30,76%) se enquadraram no grau
236 moderado e apresentaram infiltrado inflamatório com brônquios congestos (Fig
237 9). Por fim, sete animais (53,84%) se enquadraram no grau intenso
238 apresentando infiltrado inflamatório associado à espessamento de septo intra
239 alveolar com edema e / ou congestão (Fig 10).

240 **Discussão**

241 Os resultados do presente estudo confirmam a hipótese da ocorrência de
242 lesões intratorácicas em cães acometidos pela LV que puderam ser detectadas
243 pela tomografia computadorizada e confirmadas pela análise histopatológica.
244 Tais lesões foram confirmadas pela visibilização em tomografia
245 computadorizada de opacificações pulmonares de diferentes tipos e evidente
246 linfadenomegalia, principalmente esternal.

247 No presente estudo, os linfonodos esternais mostraram-se aumentados
248 quando comparados aos valores de normalidade previamente propostos [24],
249 que desenvolveram um cálculo para determinar as dimensões desses linfonodos
250 independente do porte do animal, sendo essa razão média para linfonodos
251 esternais normais de 0,45. O presente estudo obteve razões médias bem
252 superiores (0,90 para o linfonodo esternal direito e 0,96 para o esquerdo),
253 reafirmando a evidente linfadenomegalia já mostrada pela mensuração dos
254 diâmetros. Os linfonodos esternais estão localizados em nível da segunda
255 esternébra, e quando alterados, deve-se considerar a possibilidade de lesões
256 abdominais [25].

257 Na maior parte dos animais do presente estudo foi possível identificar dois
258 linfonodos mediastinais craniais e, em alguns animais, somente um,
259 concordando com estudos prévios que afirmam que a cadeia desses linfonodos
260 tem número e tamanho bastante variado [25]. A análise do tamanho dos
261 linfonodos mediastinais craniais é subjetiva na imagem tomográfica e, quando
262 em dimensões normais, esses linfonodos podem nem ser visibilizados [26]. No
263 presente estudo, um animal apresentou em um desses linfonodos uma área

264 hipodensa (-97 HU) cística com cápsula, descrito na literatura como imagens
265 características de granuloma, abscesso ou necrose cística [25, 27].

266 Geralmente há três linfonodos traqueobrônquicos, dois ovalados
267 localizados na base da carina, ao lado de cada brônquio principal e um terceiro
268 medial, o maior dos três, de aspecto em “V” localizado caudalmente à bifurcação
269 da traqueia [25]. Eles drenam os pulmões, esôfago, traqueia, coração, grandes
270 vasos, mediastino e parte do diafragma [28]. No presente estudo, foi possível
271 visibilizar o linfonodo traqueobrônquico medial em todos os animais, o direito em
272 85,71% e o esquerdo em 77,14% dos cães, contrariando as informações de
273 estudos pretéritos [29] que afirmam que os linfonodos traqueobrônquicos e os
274 mediastinais craniais são de difícil visibilização e alterações sutis podem nem
275 aparecer nas imagens tomográficas.

276 Pouco se sabe sobre as alterações tomográficas nos linfonodos
277 traqueobrônquicos [26]. O tamanho normal dos linfonodos traqueobrônquicos
278 ainda não está bem estabelecido, alguns autores consideram 10 mm, outros 12
279 mm enquanto outros dizem que, em condições normais, esses linfonodos podem
280 nem ser detectados [29 – 31], mas se aumentados esses linfonodos podem
281 provocar deslocamento e compressão de estruturas adjacentes [25]. No
282 presente estudo os linfonodos traqueobrônquicos direito e medial apresentaram
283 comprimentos maiores que os já relatados [29 – 31]. Um estudo também
284 comenta que todos os linfonodos torácicos normais são de difícil visibilização e
285 que qualquer aumento já pode ser evidenciado pela tomografia computadorizada
286 [25], embora na presente pesquisa eles tenham sido frequentemente
287 observados.

288 Somente a mensuração dos linfonodos pode não definir se existe ou não
289 uma lesão [30]. O presente estudo não evidenciou alterações na densidade dos
290 linfonodos torácicos observados. Foram encontrados valores de HU dentro da
291 faixa já descrita como normal de 14,3 a 59,3 HU com média de 30,2 HU ($\pm 10,4$)
292 se encaixando na faixa de densidade de tecidos moles [24, 25].

293 Para uma avaliação mais completa dos linfonodos foi sugerido que, além
294 da análise do tamanho e da densidade, se faça também a observação do realce
295 após a administração de meio de contraste endovenoso [32, 33]. Há evidências
296 que o tipo de realce do linfonodo após a administração de meio de contraste
297 possa indicar a presença de lesão mesmo em linfonodo de tamanho normal e
298 ainda auxiliar na diferenciação entre processo benigno ou maligno [30, 31].

299 Todos os cães do presente estudo apresentaram áreas de opacificação
300 com aspecto de vidro fosco no parênquima pulmonar de forma difusa, 14,28%
301 deles mais concentrado em região peri-hilar, 31,42% de forma bastante discreta,
302 51,42% de forma moderada e 17,4% intensa. O padrão de vidro fosco está
303 relacionado com edema pulmonar e a localização peri-hilar sugere edema
304 pulmonar por falha cardíaca [34, 35]. Para o procedimento de eutanásia, os
305 animais foram induzidos com Tiopentato Sódico e a parada cardíaca foi
306 provocada por sobredose de Cloreto de Potássio. A hiperpotassemia afeta a
307 condução de impulsos elétricos no coração levando a arritmias, bradicardia,
308 fraqueza muscular e parada cardíaca por falha aguda [36]. A insuficiência
309 cardíaca aguda provoca o desenvolvimento de congestão e edema pulmonar,
310 podendo ser essa a causa da opacificação de aspecto vidro fosco encontrada
311 nos cinco animais nos quais a opacificação concentrou-se em região peri-hilar
312 [37, 38].

313 Em 20% dos animais se observou intensa opacificação em campos
314 pulmonares decúbito dependente, esse sinal de atelectasia pode ocorrer em
315 animais mantidos em decúbito até momentos antes do procedimento
316 tomográfico [39] pois, sabe-se que em cães anestesiados há aumento da
317 atenuação nas imagens tomográficas de campos pulmonares desde sete
318 minutos de decúbito lateral [40]. Nesse estudo, há ainda a ocorrência de hipótese
319 cadavérica, que provoca acúmulo de sangue no pulmão dependente do decúbito
320 [41]. Hipótese cadavérica, edema e congestão são opacificações pulmonares
321 tomográficas já descritas em pacientes humanos em estudos *post mortem* que
322 podem dificultar o diagnóstico de diferentes tipos de pneumonias [51].
323 Entretanto, há descrições de opacificações pulmonares em vidro fosco
324 provocadas pela LV humana [42] e as análises histopatológicas dos pulmões da
325 presente pesquisa demonstraram alterações similares às previamente descritas
326 [18, 43] de edema, infiltrado inflamatório e espessamento de septo alveolar em
327 cães acometidos por LV. Essas alterações histológicas são associadas ao
328 padrão tomográfico de vidro fosco em humanos [42] devendo-se, portanto,
329 considerar a possibilidade de a LVC provocar esse tipo de alteração tomográfica
330 pulmonar.

331 Neste estudo 34,28% dos animais apresentaram opacificações lineares
332 no parênquima pulmonar, algumas em região peribroncovascular, outras
333 subpleurais e uma do tipo banda parenquimal. Tais opacificações lineares
334 podem estar relacionadas com infiltrado inflamatório e fibrose [23], como descrito
335 histologicamente [47] a evolução da pneumonite intersticial causada pela LVC
336 para fibrose. Há relatos na medicina veterinária das alterações histopatológicas

337 que a LVC pode causar nos pulmões, entretanto, ao conhecimento dos autores,
338 ainda não há descrição dessas lesões pelas metodologias de imagem.

339 Na presente análise foram observadas lesões histopatológicas de
340 espessamento do septo alveolar, congestão, edema e infiltrado inflamatório,
341 alterações bastante similares às já descritas anteriormente na medicina humana
342 [18, 42, 43]. As alterações tomográficas pulmonares em cães também são
343 semelhantes às descritas em humanos, excetuando-se opacificações por
344 espessamento do septo interlobular [42] que não se enquadram na descrição
345 realizada em cães [23].

346 Apesar da ressalva descrita anteriormente, há relatos de casos de
347 pacientes humanos que mostram lesões pulmonares causadas pela LV
348 semelhantes às encontradas no presente estudo [20, 42]. A conhecimento dos
349 autores, há poucos relatos correlacionando as alterações histológicas com
350 imagens tomográficas de pulmão na medicina veterinária [48] e nenhuma com
351 imagem tomográfica na LVC. Com relação às alterações histológicas de
352 pneumonite intersticial, elas são bem descritas em humanos e cães, embora em
353 cães, não se encontre essa correlação com a imagem tomográfica. Portanto, por
354 meio das análises tomográfica e histológica aqui realizadas, podemos sugerir
355 que as imagens tomográficas do pulmão na LVC são compatíveis com
356 pneumonite intersticial.

357 As alterações pulmonares encontradas neste trabalho também foram
358 similares àquelas descritas em doenças virais em humanos, incluindo a recente
359 COVID-19: áreas focais ou difusas de opacificações vidro fosco, espessamentos
360 interlobulares, linfonodomegalias, fibrose e formação de pequenos nódulos mal
361 definidos com aspecto vidro fosco [44, 45, 52, 53]. A patogenia da LV nos

362 pulmões ainda não está esclarecida [18], entretanto, pelos achados obtidos,
363 acredita-se que possa ser similar à das doenças virais. Tal fato pode servir de
364 alerta no diagnóstico de COVID-19 em áreas endêmicas para LV.

365 Herrejón et al. [20] também relataram a presença de nodulações bem
366 definidas com densidade de tecidos moles na tomografia computadorizada de
367 um paciente com LV, assim como encontrado em dois casos deste estudo.
368 Entretanto, o caso relatado por Herrejón et al. [20] tratava-se de um paciente
369 imunossuprimido que possuía coinfeção por HIV e outras comorbidades, não
370 sendo possível relacionar a exata causa dessas nodulações.

371 O acometimento pulmonar pela LV em humanos é considerado raro e, na
372 maioria das vezes, ocorre em pacientes imunossuprimidos [46]. Tal informação
373 parece não ser aplicável em cães pois, todos os animais deste estudo
374 apresentaram alterações nas imagens tomográficas dos pulmões bem como,
375 todas amostras submetidas à análise histológica evidenciaram reações
376 inflamatórias. Um estudo [18] descreveu alterações pulmonares em todos os
377 cães analisados acometidos por LV, mesmo assintomáticos, colocando em
378 evidência a alta prevalência de acometimento pulmonar por essa doença e
379 corroborando com dados pretéritos [47] que tiveram 80,5% de prevalência de
380 lesões pulmonares em seu estudo.

381 Em 14,28% dos animais do presente estudo observou-se espessamento
382 de paredes brônquicas e, em 11,42%, visibilizou-se dilatação de segmentos do
383 lúmen bronquial. A análise histopatológica também evidenciou esse
384 espessamento bronquial em alguns animais. Há relatos da medicina humana
385 sobre o envolvimento da árvore brônquica na LV tanto em pacientes
386 imunossuprimidos como em imunocompetentes, os quais mostram alterações

387 inflamatórias nas paredes brônquicas [19, 20, 46]. Na descrição de Herrejón et
388 al. [20] ocorre espessamento de paredes brônquicas visibilizado pela tomografia
389 computadorizada, os outros dois relatos descreveram as lesões vistas pela
390 broncoscopia e pelo lavado bronquial, mas as lesões não foram evidenciadas
391 pelo exame de tomografia computadorizada podendo, portanto, haver
392 acometimento bronquial não detectável por esta técnica de imagem.

393 O presente estudo tem como limitação a impossibilidade de realizar
394 administração de meio de contraste endovenoso em razão de o exame
395 tomográfico ter ocorrido após o procedimento de eutanásia, o que poderia
396 engrandecer a avaliação dos linfonodos. Entretanto, a avaliação do parênquima
397 pulmonar é mais bem realizada sem a injeção de meio de contraste, pois ele
398 pode obscurecer algumas lesões discretas e não agrega informações na análise
399 de lesões pulmonares difusas [23]. Outra limitação do estudo é a necessidade
400 de viagem com os cadáveres para realização do estudo tomográfico, em razão
401 da indisponibilidade do equipamento na cidade de origem. Tal fato torna as
402 amostras susceptíveis a autólise, dificultando a análise histopatológica.

403

404 **Conclusão**

405 Fundamentando-se nos resultados obtidos no presente estudo, pode-se
406 concluir que esta é a primeira descrição dos aspectos tomográficos torácicos de
407 cães naturalmente acometidos pela LV. Torna-se evidente o acometimento de
408 estruturas intratorácicas em casos de LVC, particularmente pulmões e
409 linfonodos. A alta prevalência dessas lesões, tanto nesse estudo, quanto em
410 estudos histológicos pretéritos deve servir de alerta para a importância da
411 patogenia dessa doença no trato respiratório. Com a possibilidade de

412 tratamento, torna-se importante incluir a análise torácica nos momentos de
413 monitoramento e controle dos pacientes a fim de sempre estar um passo à frente
414 na conduta clínica.

415 A alta prevalência do acometimento torácico e a similaridade de lesões
416 histológicas e tomográficas, torna o cão um excelente modelo experimental para
417 o acompanhamento das lesões em humanos e monitoramento de tratamentos,
418 embora a descrição nesses pacientes seja escassa. Ainda, a similaridade dos
419 aspectos da imagem tomográfica da LVC e de doenças virais como a COVID-19
420 devem servir de alerta para o diagnóstico dessas doenças em áreas endêmicas
421 para LV.

422 Os linfonodos mediastinais, traqueobronquiais e esternais foram bem
423 visibilizados nos exames tomográficos de cães com LVC, e os esternais
424 apresentam diâmetros aumentados. Estudos futuros *in vivo* envolvendo a
425 tomografia computadorizada da cavidade torácica de cães infectados por LV,
426 incluindo os assintomáticos, são de suma importância na determinação da
427 cronologia do acometimento do trato respiratório, bem como, o
428 acompanhamento dos animais em tratamento para que se possa avaliar a
429 severidade da fibrose pulmonar em casos crônicos de LVC. A tomografia se
430 mostra uma ferramenta de grande valia na análise e monitoramento de cães com
431 LVC sendo, portanto, uma doença que deve ser considerada no diagnóstico
432 diferencial de cães com sinais tomográficos pulmonares como opacificações do
433 tipo vidro fosco e lineares, bem como linfadenomegalia.

434

435

436

437 **Agradecimentos**

438 À toda equipe de Médicos Veterinários do Centro de Controle de
 439 Zoonoses da cidade de Bauru, por permitirem o acompanhamento dos
 440 atendimentos aos cães acometidos pela LVC. O presente trabalho foi realizado
 441 com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior –
 442 Brasil (CAPES) – código de financiamento 001, da Fundação de Amparo à
 443 Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o projeto 2018/21048-5 e do
 444 Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

445

446 **Referências**

- 447 1. SEVÁ AP, OVALLOS FG, AMAKU M, CARRILLO E, MORENO J, GALATI
 448 EAB, et al. Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral
 449 Leishmaniasis in Brazil. PLoS ONE. 2016; 11(7):20.
- 450 2. ALVAR J, VÉLEZ ID, BERN C, HERRERO M, DESJEUX P, CANO J, et al.
 451 WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global
 452 estimates of its incidence. PLoS One. 2012;7(5):12.
- 453 3. WERNECK GL. Visceral leishmaniasis in Brazil: Rationale and concerns
 454 related to reservoir control. Rev Saude Publica. 2014;48(5):851–6.
- 455 4. World Health Organization (WHO). Neglected tropical diseases [Internet].
 456 Geneve: WHO; 2017. Available from:
 457 www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/

- 458 5. LAINSON R, SHAW JJ. Evolution, classification and geographical distribution.
459 In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICH, R. 1 ed. The leishmaniasis in biology and
460 medicine, London: Academic Press, p.1-121, 1987.
- 461 6. ANVERSA L, TIBURCIO MGS, PEREIRA VBR, RAMIREZ LE. Human
462 leishmaniasis in Brazil: A general review. Rev Assoc Med Bras. 2018; 64(3): 281-
463 289.
- 464 7. PISCOPO TV, MALLIA AZZOPARDI C. Leishmaniasis. Postgrad Med J.
465 2007;83(976):649-57.
- 466 8. GRÉGORY M, POMARES C, FERRUA B, MARTY P. Importance of worldwide
467 asymptomatic carriers of *Leishmania infantum* (*L. chagasi*) in human. Acta Trop.
468 2011; 119: 69–75.
- 469 9. TRAVI BL, CORDEIRO-DA-SILVA A, DANTAS- TORRES F, MIROÃ G.
470 Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living
471 among us. PLoS Negl Trop Dis. 2018; 12 (1):13.
- 472 10. DANTAS-TORRES F, BRANDÃO-FILHO SP. Visceral leishmaniasis in
473 Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. Rev Inst Med Trop Sao
474 Paulo. 2006; 48: 151–6.
- 475 11. TESH RB. Control of zoonotic visceral leishmaniasis: Is it time to change
476 strategies? Am J Trop Med Hyg. 1995; 52(3): 287–292.
- 477 12. KRAUSPENHAR C, BECK C, SPEROTTO V, SILVA AA, BASTOS R,
478 RODRIGUES L. Leishmaniose visceral em um canino de Cruz Alta, Rio Grande
479 do Sul, Brasil. Cienc Rural. 2007; 37(3):907-910.

- 480 13. ARESU L, BENALI S, FERRO S, et al. Light and electron microscopic
481 analysis of consecutive renal biopsy specimens from Leishmania-seropositive
482 dogs. Vet Pathol. 2013;50:753–760.
- 483 14. GALLEGUO LS, KOUTINAS A, MIRÓ G, CARDOSO L, PENNISI MG,
484 FERRER L. BOURDEAU P, OLIVA G, BANETH G. Directions for the diagnosis,
485 clinical staging, treatment and preventions of canine leishmaniasis. Vet Parasitol.
486 2009; 165:1-18.
- 487 15. PALTRINIERI S, GRADONI L, ROURA X, ZATELLI A, ZINI E. Laboratory
488 tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. Veterinary Clinical
489 Pathology, 2016; 45 (4): 552-578.
- 490 16. TAFURI WL, DE OLIVEIRA MR, MELO MN, TAFURI WL. Canine visceral
491 leishmaniasis: a remarkable histopathological Picture of one case reported from
492 Brazil. Vet Parasitol. 2001; 3:203-212.
- 493 17. CORBETT CE, LAURENTI MD. Early detection of *Leishmania (Leishmania)*
494 *chagasi* in draining lymph node after subcutaneous inoculation in hamster.
495 *Parasitol Int* 1998; 47: 307-310.
- 496 18. ALVES GBB, PINHO FAZ, SILVA MMS, CRUZ MSP, COSTA FAL. Cardiac
497 and pulmonary alterations in symptomatic and asymptomatic dogs infected
498 naturally with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. Braz J Med Biol Res 2010;
499 43(3): 310-315.
- 500 19. MARSHALL BG, KROPF P, MURRAY K, CLARK C, FLANAGAN AM,
501 DAVIDSON RN, SHAW RJ, MÜLLER I. Bronchopulmonary and mediastinal

- leishmaniasis: na unusual clinical presentation of *Leishmania donovani* infection.
Clinical Infectious Diseases 2000; 30:764–9.
20. HERREJÓN A, CERVERA A, MACIÁ M, FERRER R, BLANQUER R.
Bronchioloalveolar Adenoma Associated With Bronchiolitis Obliterans and
Leishmaniasis With Lung Involvement in Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Arch Bronconeumol. 2005; 41(4):233-5.
21. BUKTE Y, NAZAROGLU H, METE A, YILMAZ F. Visceral leishmaniasis with
multiple nodular lesions of the liver and spleen: CT and sonographic findings.
Abdom Imaging. 2004; 29: 82–84.
22. CAMARGO RA, TUON FF, SUMI DV, GEBRIM EM, IMAMURA R,
NICODEMO AC, CERRI GG, AMATO VS. Mucosal Leishmaniasis and
Abnormalities on Computed Tomographic Scans of Paranasal Sinuses. Am. J.
Trop. Med. Hyg. 2010; 83(3): 515–518.
23. MASSEAU I, REINERO CR. Thoracic computed tomography interpretation
for clinicians to aid in the diagnosis of dogs and cats with respiratory disease. Vet
J. 2019; 253:13.
24. IWASAKI R, MORI T, ITO Y, KAWABE M, MURAKMI M, MARUO K.
Computed tomographic evaluation of presumptively normal canine sternal lymph
nodes. J Am Anim Hosp Assoc 2016; 52(6):7.
25. PETITE A, KIRKIBERG R. Mediastinum. In: SCHWARZ T, SAUNDERS J.
(1ed.) Veterinary Computed Tomography: Chichester, 2011. P 249-260.

- 523 26. SCHULTZ RM, ZWINGERBERGER A. Radiographic, computed
524 tomographic, and ultrasonographic findings with migrating intrathoracic grass
525 awns in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound*. 2008; 49(3): 249–255.
- 526 27. VAHLENSIECK M, OVERLACK A, MÜLLER KM. Computed tomographic
527 high-attenuation mediastinal lymph nodes after aluminum exposition. *Eur Radiol*,
528 2000; 10: 1945-1946.
- 529 28. EVANS HE. *Miller's anatomy of the dog*, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders
530 Company, 1993.
- 531 29. PRATHER AB, BERRY CR, THRALL DE. Use Of Radiography In
532 Combination With Computed Tomography For The Assessment Of Noncardiac
533 Thoracic Disease In The Dog And Cat. *Vet Radiol Ultrasound*. 2005;46(2): 114–
534 121.
- 535 30. BALLERGEER EA, ADAMS WM, DUBIELZIG RR, PAOLONI MC, KLAUER
536 JM, KEULER NS. Computed tomography characteristics of canine
537 tracheobronchial lymph node metastasis. *Vet Radiol Ultrasound*. 2010; 51(4):
538 397–403.
- 539 31. PAOLONI MC, ADAMS WM, DUBIELZIG RR, KURZMAN I, VAIL DM,
540 HARDIE RJ. Comparison of results of computed tomography and radiography
541 with histopathologic findings in tracheobronchial lymph nodes in dogs with
542 primary lung tumor: 14 cases (1999-2002). *JAVMA*. 2006;228(11):1718-1722.
- 543 32. KO JP, DRUCKER EA, SHEPARD JA, et al. CT depiction of regional nodal
544 stations for lung cancer staging. *Am J Roentgenol* 2000;174:775–783.

- 545 33. ENGELKE C, SCHAEFER-PROKOP C, SCHEIG E, et al. High-resolution CT
546 and CT angiography of peripheral pulmonary vascular disorders. *Radiographics*
547 2002; 22(4):739–764.
- 548 34. RIBEIRO CMC, MARCHIORI E, RODRIGUES R, GASPARETTO E, SOUZA
549 JUNIOR AS, ESCUISSATO D, NOBRE LF, ZANETTI G, ARAUJO NETO C,
550 IRIONK. Edema pulmonar hidrostático: aspectos na tomografia computadorizada
551 de alta resolução. *J Bras Pneumol*. 2006;32(6):515-22.
- 552 35. BAHR R. The Heart and Pulmonary Vessels. In: THRALL, DE. (6ed.)
553 Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology: Missouri: Saunders Elsevier, 2013.
554 p.585-607.
- 555 36. MARKMAN BEO, KOSCHTASCHAK MRW, OLIVEIRA ES, KIRA CS,
556 MAGNELLI RF. Riscos provenientes do equívoco no uso de cloreto de potássio
557 na reconstituição de fármacos para uso injetável. *Bepa* 2010;7(82):4-10.
- 558 37. MONTES-SANTIAGO J, LORIDO JCA, GONZÁLEZ JMC. Epidemiología de
559 la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(Supl 1):3-8
- 560 38. PONIKOWSKI P, JANKOWSKA E. Patogenia y presentación clínica de la
561 insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol*, 2015: 7
- 562 39. MORANDI F, MATTOON JS, LAKRITZ J, et al. Correlation of helical and
563 incremental high-resolution thin-section computed tomographic imaging with
564 histomorphometric quantitative evaluation of lungs in dogs. *Am J Vet Res*
565 2003;64:935–944.

- 566 40. LE ROUX C, CASSEL N, FOSGATE GT, ZWINGENBERGER AL,
567 KIRBERGER RM. Computed tomographic findings of pulmonar atelectasis in
568 healthy anesthetized Beagles. Am J Vet Res 2016;77:1082–1092.
- 569 41. DOS SANTOS JA. Alterações Cadavéricas. In: DOS SANTOS JA. Patologia
570 Especial dos Animais Domésticos (mamíferos e aves). (1ed.): Rio de Janeiro,
571 1975. p.32-57.
- 572 42. COSTA NSS, CERRI GG. Interstitial pulmonary alterations in visceral
573 leishmaniasis: evaluation with high-resolution computed tomography. Radiol
574 Bras, 1999; 32(4): 159-167.
- 575 43. GONÇALVES R, TAFURI WL, MELO MN, RASO P, TAFURI WL. Chronic
576 interstitial pneumonitis in dogs naturally infected with *Leishmania (Leishmania)*
577 *chagasi*: a histopathological and morphometric study. Rev Inst Med trop S Paulo.
578 2003; 45 (3) : 153-158.
- 579 44. KIM EA, LEE KS, PRIMACK SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic
580 and pathologic findings. Radiographics. 2002;22 (Supl 1): 137-149.
- 581 45. QURESHI NR, HIEN TT, FARRAR J, et al. The radiologic manifestations of
582 H5N1 avian influenza. J Thorac Imaging. 2006;21:259–64.
- 583 46. KOTSIFAS K, METAXAS E, KOUTSOUVELIS I, SKOUTELIS A, KARA P,
584 TATSIS G. Visceral Leishmaniasis with Endobronchial Involvement in an
585 Immunocompetent Adult. Case Rep Med. 2011;2011:5.

- 586 47. DUARTE MIS, LAURENTI MD, BRANDÃO NUNES VL, REGO JR AF,
587 OSHIRO ET, CORBETT CEP. Interstitial pneumonitis in canine visceral
588 leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop.* 1986; 28(6):431-436.
- 589 48. SCRIVANI PV, THOMPSON MS, DYKES NL, HOLMES NL, SOUTHARD TL,
590 GERDIN JA, BEZUIDENHOUT AJ. Relationships among subgross anatomy,
591 computed tomography and histologic findings in dogs with disease localized to
592 the pulmonary acini. *Vet Radiol Ultrasound.* 2012; 53(1):10.
- 593 49. TUON FF, GUEDES F, FERNANDES ER, PAGLIARI C, AMATO VS, SEIXAS
594 DUARTE MI. In situ immune responses to interstitial pneumonitis in human visceral
595 leishmaniasis. *Parasite Immunology*, 2009; 31: 98–103.
- 596 50. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Leishmaniose Visceral. Guia de Vigilância
597 em Saúde. Brasília: MS; 2014. p. 547–68.
- 598 51. POULSEN K, SIMONSEN J. Computed tomography as routine in connection
599 with medico-legal autopsies. *Forensic Science International*, 2007; 171: 190-197.
- 600 52. LI K, WU J, WU F, GUO D, CHEN L, FANG Z, LI C. The clinical and chest
601 CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest*
602 *Radiol*, 2020; 55 (6): 327-331.
- 603 53. LI Y, XIA L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in
604 Diagnosis and Management. *Am J Roentgenol*, 2020; 214: 7.
- 605
- 606
- 607

608 **Tabela 1: Média e desvio padrão das mensurações dos linfonodos**
 609 **visibilizados no exame tomográfico do tórax de cães com LV e suas**
 610 **respectivas densidades.**

Linfonodo	Medida ^a	Medida ^a	Medida ^a	Densidade ^b
	craniocaudal (MD±DP)	laterolateral (MD±DP)	dorsoventral (MD±DP)	
Axilar direito	1,97 (±0,54)	0,82 (±0,24)	1,63 (±0,59)	37,25 (±6,24)
Axilar esquerdo	2,02 (±0,62)	0,82 (±0,22)	1,67 (±0,51)	37,48 (±6,29)
Eternal direito	1,31 (±0,40)	0,68 (±0,20)	0,86 (±0,31)	33,36 (±8,18)
Eternal esquerdo	1,29 (±0,46)	0,65 (±0,20)	0,90 (±0,32)	33,96 (±8,28)
Mediastinal cranial 1	1,13 (±0,42)	0,56 (±0,21)	0,78 (±0,30)	29,31 (±6,90)
Mediastinal cranial 2	1,24 (±0,05)	0,49 (±0,19)	0,65 (±0,26)	29,88 (±6,66)
Traqueobrônquico direito	0,82 (±0,28)	0,41 (±0,14)	0,48 (±0,13)	34,81 (±7,11)
Traqueobrônquico esquerdo	0,79 (±0,25)	0,48 (±0,18)	0,54 (±0,17)	31,73 (±6,60)
Traqueobrônquico médio	1,15 (±0,35)	0,78 (±0,25)	0,66 (±0,19)	37,02 (±7,54)

611 a Medidas expressas em centímetros

612 b Medidas expressas em HU

613

614 **Tabela 2: Alterações encontradas no exame tomográfico da cavidade**
 615 **torácica de cães sintomáticos para LV e suas respectivas frequências:**
 616

Alteração	Animais	Frequência
Opacificação vidro fosco peribroncovascular	35	100%
Discreta	11	31,42%
Moderada	18	51,42%
Severa	6	17,14%
Opacificação vidro fosco perihilar	5	14,28%
Opacificação vidro fosco subpleural	3	8,57%
Opacificação decúbito dependente	7	20%
Nodulações em vidro fosco	7	20%
Nodulações em tecidos moles	2	5,71%
Opacificações lineares	12	34,28%
Banda parenquimal	1	2,85%
Espessamento de parede brônquica	5	14,28%
Dilatação de segmento bronquial	4	11,42%
Coleção líquido em traqueia / brônquios	2	5,71%

617

618

619

620

621

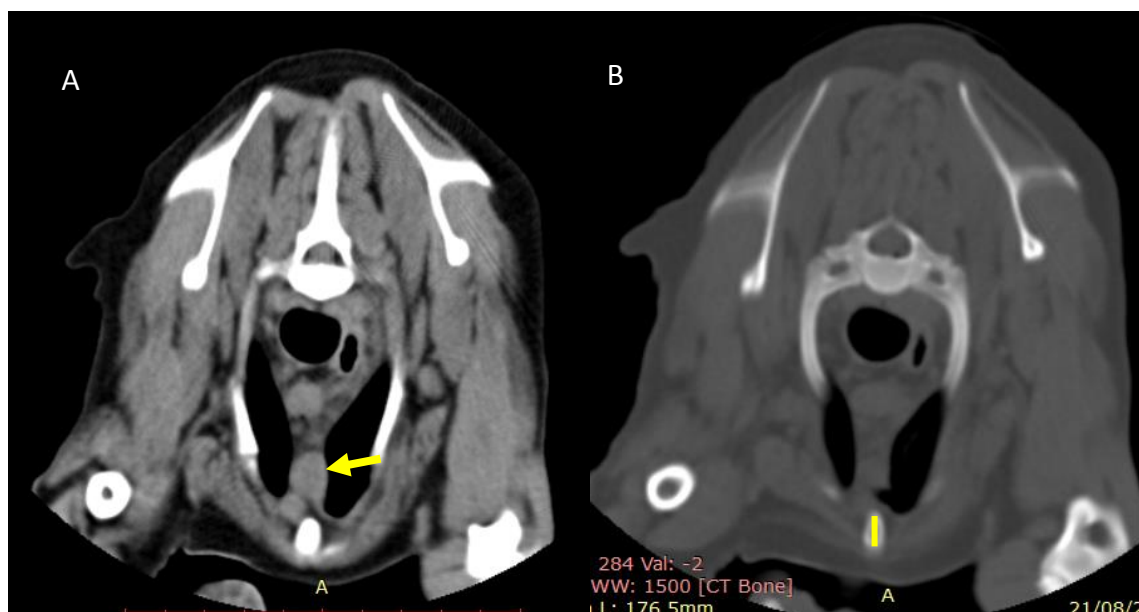


Fig 1: Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cão acometido por LV em corte transversal, (A) em janela de tecidos moles evidenciando linfadenomegalia esternal (seta) e (B) em janela óssea evidenciando a mensuração da esternébra para cálculo da razão.



Fig 2: Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cão acometido por LV em corte transversal em janela de tecidos moles, evidenciando linfadenomegalia mediastinal cranial (A, seta) e área hipodensa cavitária no mesmo linfonodo (B, seta).

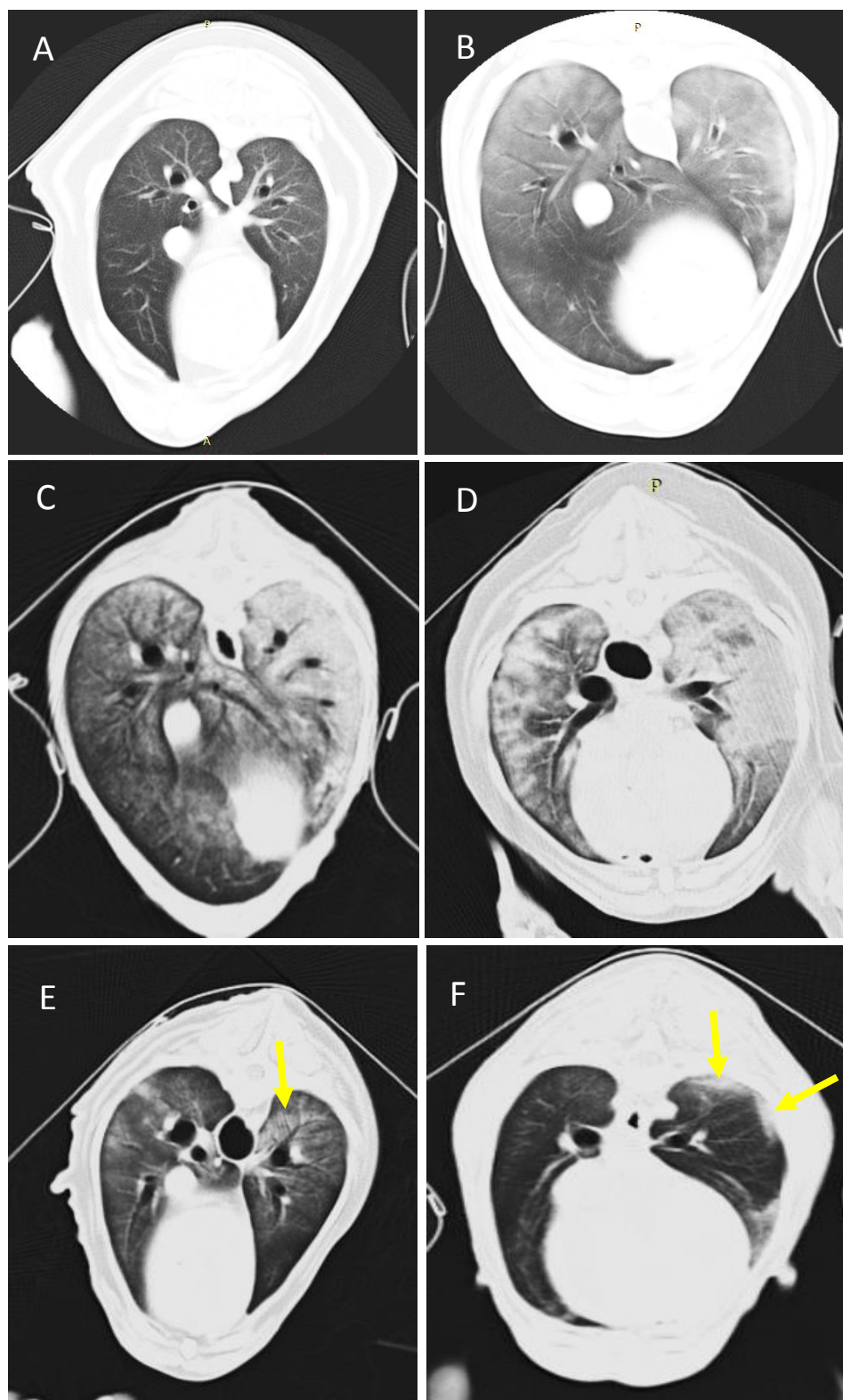


Fig 3: Imagens de tomografia computadorizada de tórax de cães em corte transversal em janela pulmonar. (A) pulmão normal (B-F) acometidos por LV. Opacificação do tipo vidro fosco peribroncovascular discreta (B), moderada (C) e severa (D). Opacificação do tipo vidro fosco em região peri hilar (E, seta) e em região subpleural (F, setas).

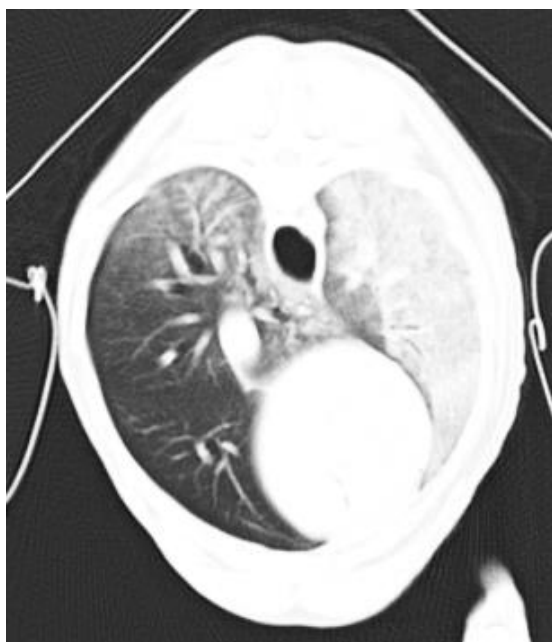


Fig 4: Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cão acometido por LV em corte transversal em janela pulmonar evidenciando opacificação de densidade tecidos moles em região decúbito dependente (hemitórax esquerdo).

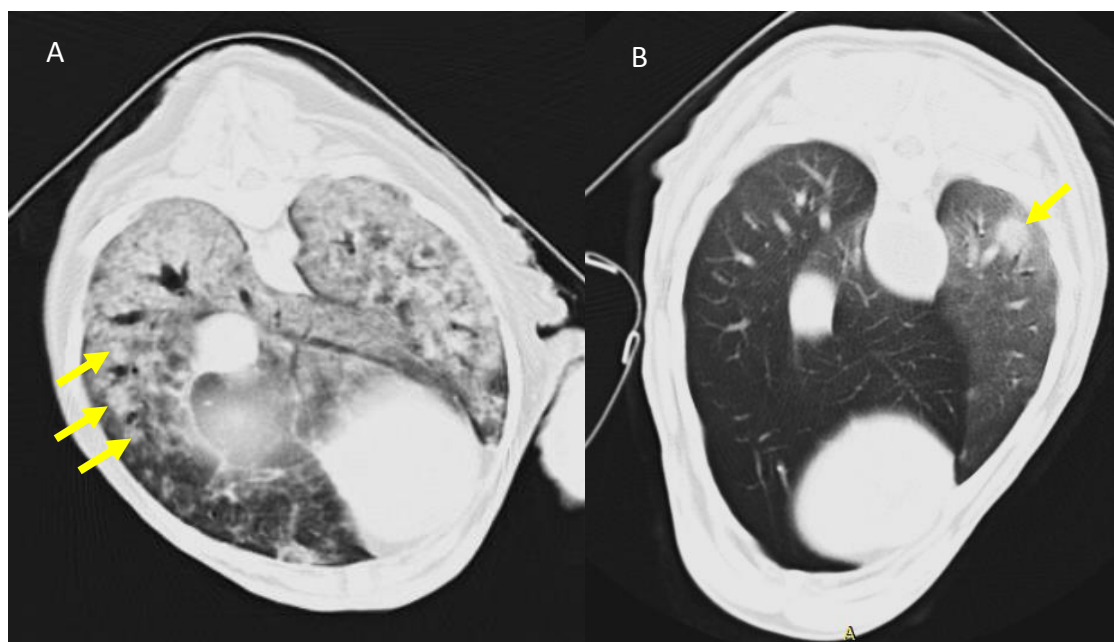


Fig 5: Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cães acometidos por LV em corte transversal em janela pulmonar, evidenciando nodulações do tipo vidro fosco (A, setas) e uma nodulação de densidade tecidos moles (B, seta).

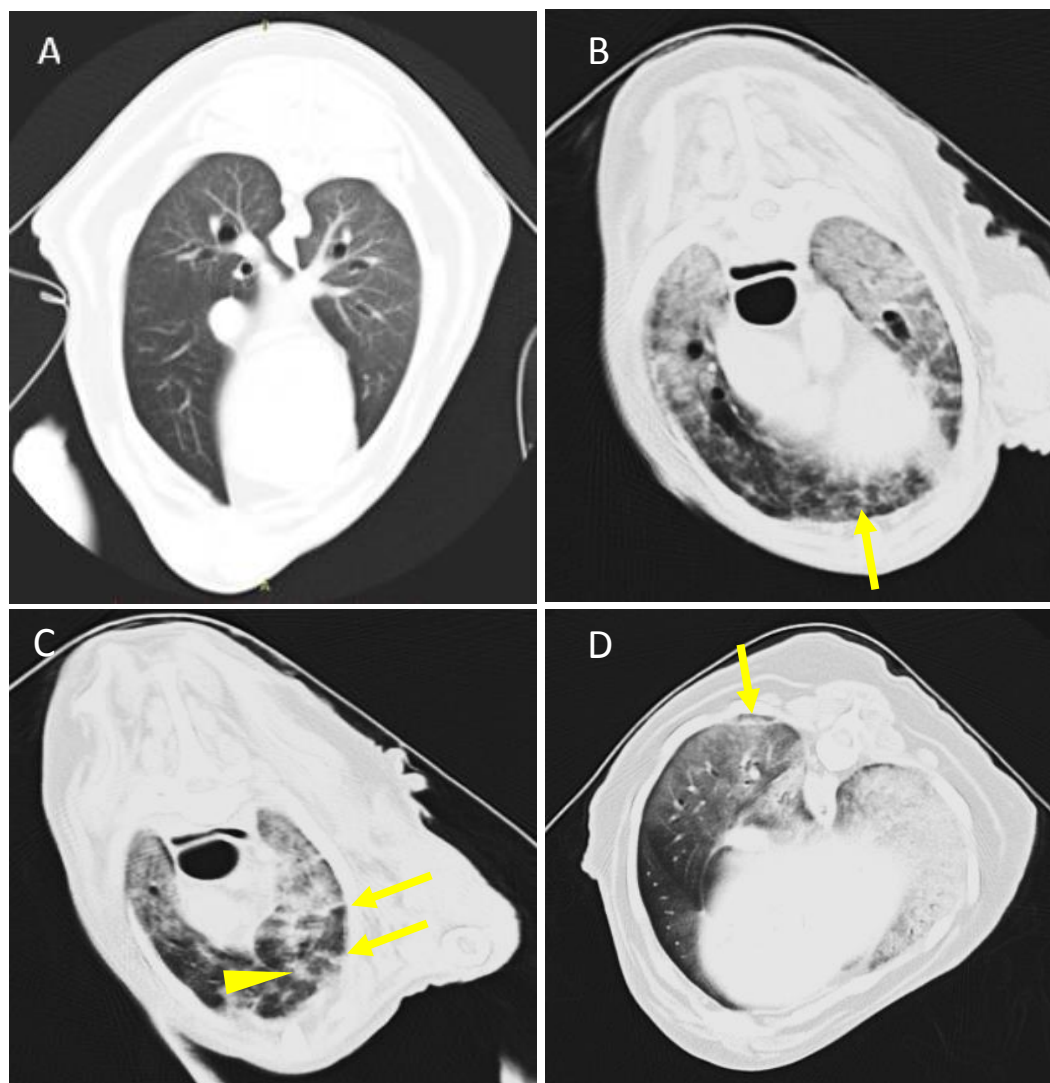


Fig 6: Imagens de tomografia computadorizada de tórax de cães em corte transversal em janela pulmonar. (A) pulmão normal (B-D) acometidos por LV. (B) opacificações lineares em região peribroncovascular (seta). (C) opacificações lineares em região subpleural (setas) em permeio à opacificação do tipo vidro fosco (cabeça de seta). (D) Opacificação linear em banda parenquimal (seta).

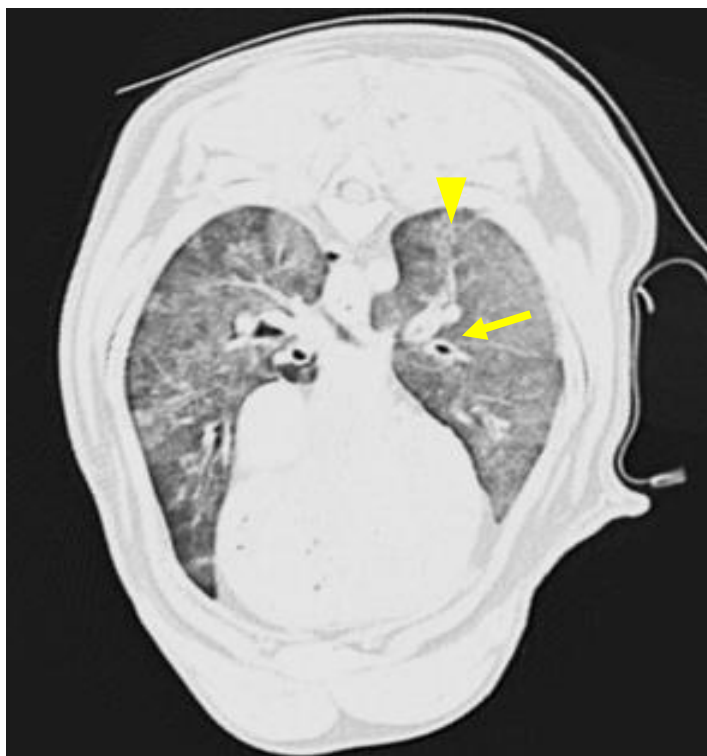


Fig 7: Imagem de tomografia computadorizada de tórax de cão acometido por LV em corte transversal e janela pulmonar, evidenciando segmentos de parede brônquica espessada (seta) e dilatação brônquial (cabeça de seta).

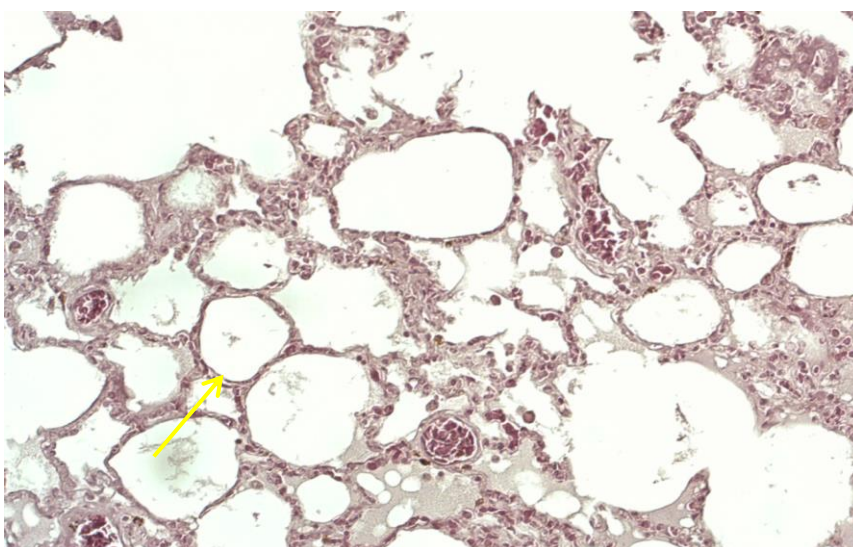


Fig 8: Fotomicrografia de pulmão de cão acometido por LV demonstrando infiltrado inflamatório discreto (seta). Alvéolos com características normais.

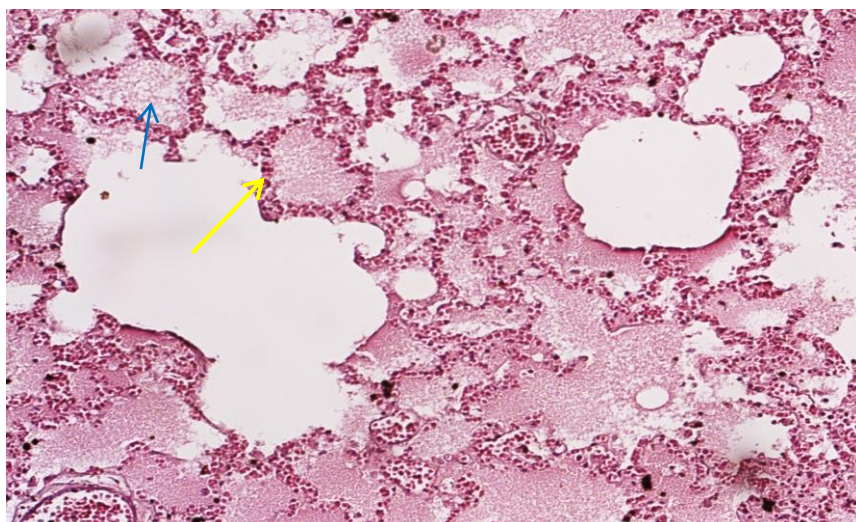


Fig 9: Fotomicrografia de pulmão de cão acometido por LV demonstrando infiltrado inflamatório moderado (seta amarela). Alvéolos mantêm característica com reação inflamatória (seta azul).

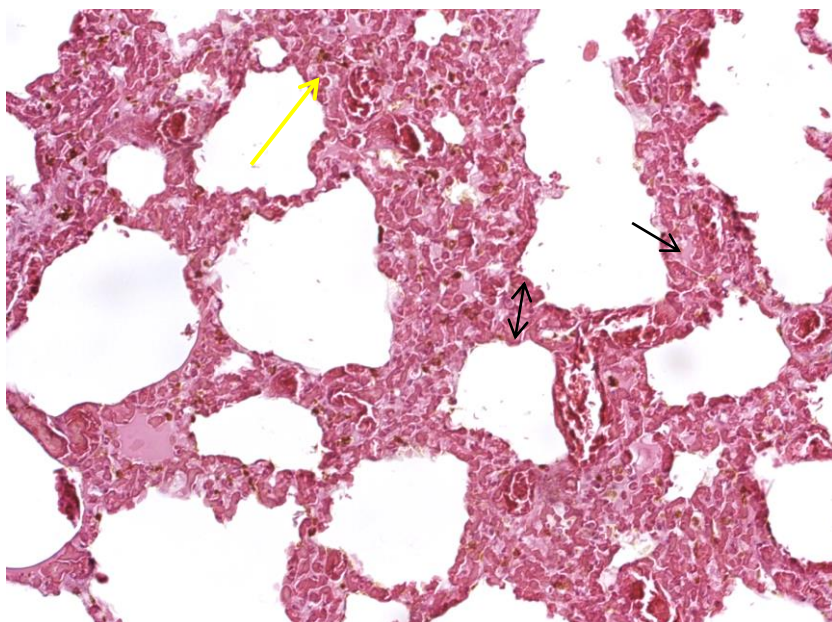


Fig 10: Fotomicrografia de pulmão de cão acometido por LV demonstrando espessamento do septo intra alveolar (setas pretas). A seta amarela indica intenso infiltrado inflamatório, congestão ou edema.

795 O procedimento de eutanásia presente no estudo segue as
796 recomendações da resolução nº 1000, de 11 de maio de 2012, do Conselho
797 Federal de Medicina Veterinária e resolução normativa nº 13 de 20 de setembro
798 de 2013 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
799 (CONCEA), que dispõem sobre procedimentos e métodos de eutanásia em
800 animais. A eutanásia de cães acometidos por LV que não são submetidos ao
801 protocolo de tratamento regulamentado é prevista no Decreto Nacional nº 51.838
802 de 15 de março de 1963. As resoluções podem ser consultadas nos seguintes
803 endereços eletrônicos:

804 <http://portal.cfmv.gov.br/lei/index/id/326>

805 [https://www.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/arquivos/legislacao/228](https://www.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/arquivos/legislacao/228432.pdf)
806 [432.pdf](https://www.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/arquivos/legislacao/228432.pdf)

807 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1950-1969/D51838.htm

808