

LetiFend[®]

CIÊNCIA E EXPERIÊNCIA
Juntos contra a leishmaniose



ÍNDICE

Glossário de ícones	3
Glossário de abreviaturas	4
Prólogo de investigação	5
Experiência em cada dose	6
A Proteína Q	8
E- Estudos de eficácia de LetiFend®	9-18
E1. Uma vacina sem adjuvantes	9
E2. Proteção em 28 dias	10
E3. Uma dose única anual	11
E4. Estudo de campo	12
E5. Proteção máxima	14
E6. A doença em cães vacinados	15
E7. LetiFend® reduz os imunocomplexos	16
E8. Resposta humoral à Proteína Q	17
E9. Impacto epidemiológico da vacinação	18
S- Estudos de segurança de LetiFend®	19-22
S1. Segurança após uma dose única, doses repetidas e sobredosagem	19
S2. Segurança em cães infetados	20
S3. Segurança confirmada no campo	21
S4. Segurança em diferentes raças, pesos e idades	22
U-LetiFend®, uma ferramenta útil para o médico veterinário	23-25
U1. Sem interferência no diagnóstico	23
U2. Integração de LetiFend® na prevenção da leishmaniose	24
Referências bibliográficas	26



GLOSSÁRIO DE ÍCONES

O significado por trás de cada símbolo

Este glossário reúne e detalha o significado de cada ícone, para que possa interpretá-los corretamente e orientar-se com facilidade pelo material.

	Número de animais incluídos no estudo.		Calendário de vacinação.		Maior estimulação imunitária (inata e/ou adaptativa) em resposta à vacinação.
	Estudo realizado exclusivamente com cães da raça Beagle.		Infecção artificial por <i>Leishmania infantum</i> .		Menor presença de anticorpos contra a <i>Leishmania infantum</i> .
	Estudo realizado com cães de diferentes raças.		Risco de infecção por exposição natural a <i>Leishmania infantum</i> .		Menor carga parasitária de <i>Leishmania spp.</i>
	Estudo realizado em condições de laboratório.		Protocolo de acompanhamento durante o estudo.		Redução da doença clínica.
	Estudo realizado em condições de campo.		Descrição das variáveis do estudo.		Menor concentração de imunocomplexos circulantes contra <i>Leishmania infantum</i> .
	Região geográfica em que o estudo foi realizado.		Resultados relativos à eficácia da vacina.		Avaliação de possíveis reações adversas a nível local atribuíveis à vacinação.
	Descrição da população do estudo.		Resultados relativos à segurança da vacina.		Avaliação de possíveis reações adversas a nível sistémico atribuíveis à vacinação.
	Descrição dos grupos de estudo.		Resultados referentes à não interferência de LetiFend® no diagnóstico serológico da <i>Leishmania infantum</i> .		Abordagem que visa proteger a saúde humana e ambiental através de cuidados com a saúde animal.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

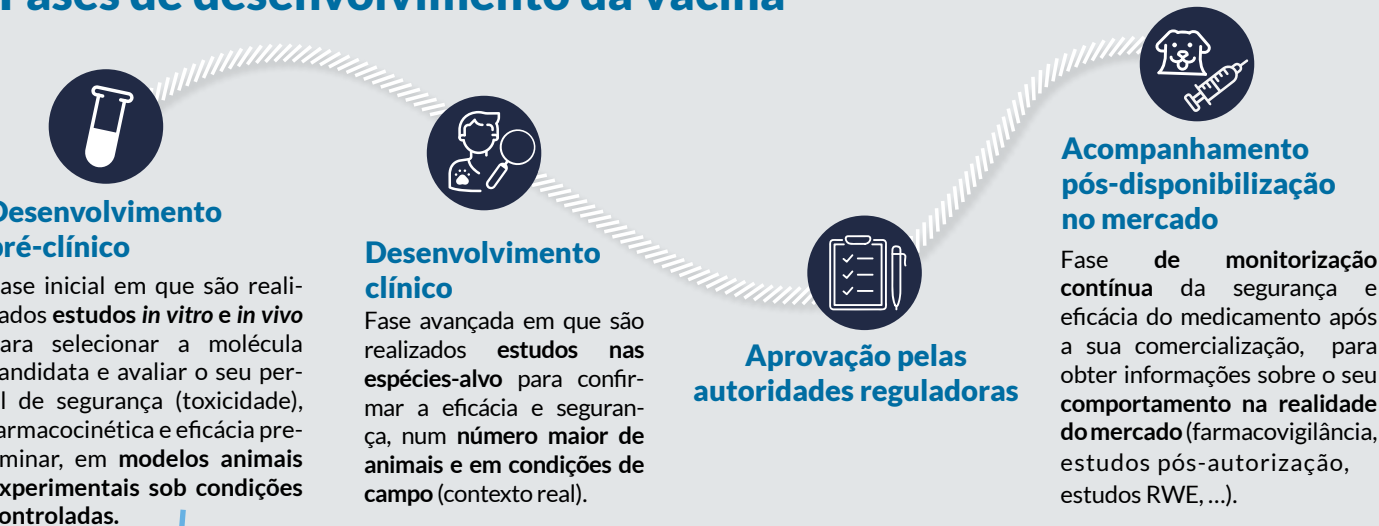
ABREVIATURA	DESCRIÇÃO
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Al(OH) ₃	Hidróxido de alumínio
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
BPC	Boas práticas clínicas
BPL	Boas práticas de laboratório
CBMSO	Centro de Biologia Molecular Severo Ochoa
CIC	Imunocomplexos circulantes (<i>Circulating Immune Complexes</i>)
CSIC	Conselho Superior de Investigações Científicas
DAT	Teste de aglutinação direta (<i>Direct Agglutination Test</i>)
DIVA	Diferenciação entre animais vacinados e animais infetados (<i>Differentiating Infected from Vaccinated Animals</i>)
DO	Densidade ótica normalizada
dpi	Dias após a infeção
DTH	Hipersensibilidade do tipo retardado (<i>Delayed-Type Hypersensitivity</i>)
ELISA	Ensaio por imunoabsorção enzimática (<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
EMA	Agência Europeia de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
I+D	Investigação e Desenvolvimento
IFI	Imunofluorescência indireta
IFN- γ	Interferon gama
IgE	Imunoglobulinas tipo E
IgG1	Imunoglobulinas tipo G subclasse 1
IgG2	Imunoglobulinas tipo G subclasse 2
IL	Interleucina
<i>L. infantum</i>	<i>Leishmania infantum</i>
Lcan	Leishmaniose canina
<i>Leishmania spp.</i>	Várias espécies do género <i>Leishmania</i> (<i>Leishmania species</i>)
LETI Pharma	Laboratório Experimental de Terapêutica Imunogénica (empresa biofarmacêutica)
LTT	Teste de transformação linfocitária (<i>Lymphocyte Transformation Test</i>)
MDP	Muramil dipéptido
ND	Não determinado
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Razão de possibilidades (<i>Odds Ratio</i>)
PQ	Proteína Q
qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa (<i>Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>)
RA	Reações adversas
ROS	Espécies reativas de oxigénio (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
RWE	Estudos de evidência do mundo real (<i>Real-World Evidence</i>)
SLA	Antígenos solúveis de <i>Leishmania</i> (<i>Soluble Leishmania Antigens</i>)
SPC	Ficha técnica (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
Th1	Linfócitos T Helper tipo 1 (<i>T helper 1</i>)
Th2	Linfócitos T Helper tipo 2 (<i>T helper 2</i>)
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa (<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>)
UAB	Universidade Autónoma de Barcelona
UAM	Universidade Autónoma de Madrid
UEx	Universidade da Extremadura

PRÓLOGO DA INVESTIGAÇÃO

SABE COMO UMA VACINA É DESENVOLVIDA?

Para obter autorização de introdução no mercado de uma vacina na Europa, esta deve ser aprovada pela Comissão Europeia após uma avaliação positiva da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), o que exige a **demonstração de qualidade, segurança e eficácia em diversos estudos** laboratoriais e de campo. Após a disponibilização no mercado, o processo não termina, já que a sua **utilização na vida real** deve ser monitorizada.

Fases de desenvolvimento da vacina



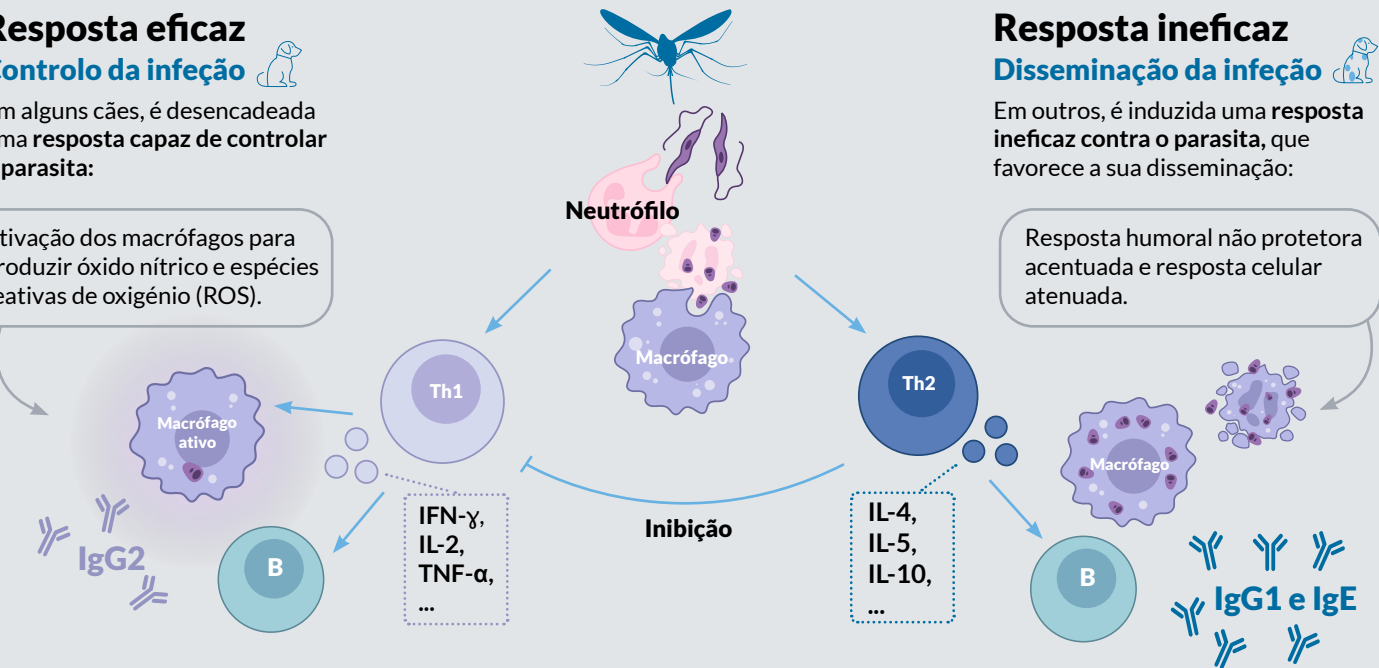
Cães Beagle seronegativos saudáveis a partir dos 6 meses de idade

Modelo de infeção experimental para o desenvolvimento pré-clínico da vacina contra a leishmaniose canina:

- Inoculação intravenosa de 500.000 promastigotas de *L. infantum*.
- Estirpe: zimodema MON-1¹ (a mais frequentemente isolada em cães e pessoas).
- Acompanhamento durante um ano.

Com este modelo, é induzida uma doença experimental que imita a sua evolução natural².

CONHECE A RESPOSTA IMUNITÁRIA À LEISHMANIA?^{3,4}



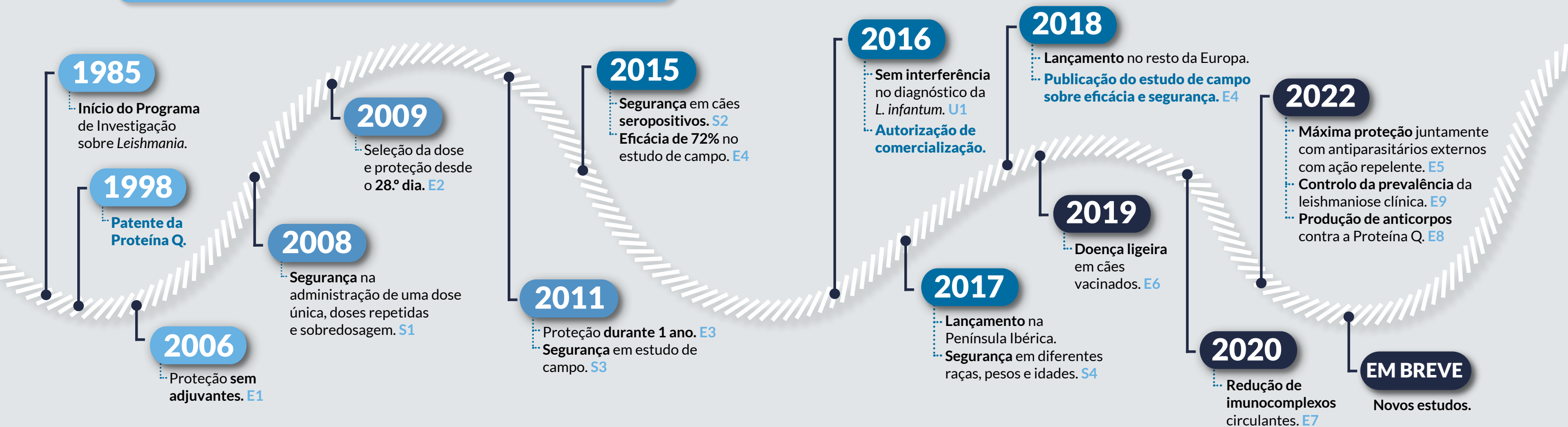
EXPERIÊNCIA EM CADA DOSE

Vacina aprovada por evidência científica

LetiFend® é uma vacina autorizada na Europa contra a leishmaniose canina, desenvolvida por LETI Pharma e comprovada por **mais de 40 anos de investigação** em *Leishmania*.

A vasta experiência de LetiFend® em clínicas veterinárias dos países europeus mais endêmicos, aliada à sua comprovada evidência científica, consolida-a como uma **ferramenta fundamental para os médicos veterinários** na prevenção da leishmaniose canina em regiões altamente endêmicas.

A MARCAR O RUMO NA PREVENÇÃO DA LEISHMANIOSE



Desenvolvimento de LetiFend®

LetiFend® é o resultado de um Programa de Investigação sobre *Leishmania* promovido por LETI Pharma em 1985. Após 13 anos de estudo, em 1998 foi obtido o registo de **patente da Proteína Q[®]**, uma proteína quimérica desenvolvida através da tecnologia de ADN recombinante e substância ativa da vacina. O projeto foi desenvolvido na íntegra por entidades espanholas e liderado pelo **Dr. Carlos Alonso, cientista espanhol** do Centro de Biologia Molecular Severo Ochoa (CBMSO), um centro de investigação experimental conjunto entre o Conselho Superior de Investigações Científicas (CSIC) e a Universidade Autónoma de Madrid (UAM). Depois de concluídas as fases pré-clínica e clínica do desenvolvimento do medicamento veterinário, em estreita colaboração com a Universidade da Extremadura (UEX), a Comissão Europeia concedeu **a autorização de introdução no mercado de LetiFend®** em 2016.



Uma empresa biofarmacêutica espanhola com **mais de 100 anos de experiência** no desenvolvimento de produtos que fornecem **soluções no âmbito da saúde global**, integrando ciência, medicina humana e medicina veterinária.

LETI Pharma aposta na investigação especializada em doenças relacionadas com o sistema imunitário com impacto significativo na saúde pública global. Em 1960, **foi o primeiro e único laboratório autorizado** pela Organização Mundial da Saúde (OMS) **a produzir a vacina contra a gripe em Espanha**.

Neste contexto, a empresa criou em 1985 o **Programa de Investigação sobre *Leishmania***, uma zoonose infecciosa, parasitária e transmitida por vetores, com graves consequências para a saúde humana e animal. Atualmente, **a leishmaniose está entre as dez principais doenças tropicais negligenciadas**. Estima-se que 350 milhões de pessoas vivam em regiões endêmicas, 12 milhões estejam infetadas⁷ e **cerca de 20 mil mortes sejam registadas todos os anos⁸**. **Na Europa, o cão é o principal reservatório**, com 2,5 milhões de cães infetados⁹. O desenvolvimento de **uma vacina eficaz e segura contra a leishmaniose** é fundamental para **proteger os cães e controlar a transmissão nos humanos**.

A **ausência de vacinas** levou LETI Pharma a desenvolver uma vacina **contra esta zoonose de importância global**, como parte do seu compromisso de melhorar a saúde global através de uma **abordagem de One Health**.

Presente no mercado desde 2017

A **introdução no mercado de LetiFend®** teve início em 2017 na Península Ibérica expandiu-se para o **resto da Europa em 2018**. Desde o seu lançamento, LETI Pharma continuou a aumentar o seu conhecimento sobre a vacina através de **estudos pós-autorização**. Esta investigação permitiu avaliar a eficácia e a segurança de LetiFend® num número maior de animais, em condições de vida real. A vacina demonstrou ser uma **ferramenta segura** para o controlo da leishmaniose canina **em cães de diferentes raças, pesos e idades**, e a sua **utilização combinada com antiparasitários externos com ação repelente** deve ser considerado o protocolo de eleição para a prevenção ideal da doença¹⁰.

Um estudo de laboratório conduzido pela equipa de I+D de LETI Pharma em 2020, demonstrou que **a vacinação com LetiFend® reduz os níveis de imunocomplexos circulantes após a infeção¹¹**, uma descoberta que pode estar relacionada com a **apresentação ligeira da doença** nos cães vacinados que desenvolvem leishmaniose clínica.

A PROTEÍNA Q

CONHECE A SUBSTÂNCIA ATIVA DE LETIFEND®?12

LetiFend® é uma inovadora vacina recombinante cuja substância ativa é a **Proteína Q**. Trata-se da primeira e única vacina autorizada na Europa contra a leishmaniose canina cuja substância ativa é uma **proteína quimérica** derivada da *Leishmania infantum*, obtida através de tecnologia de ADN recombinante.

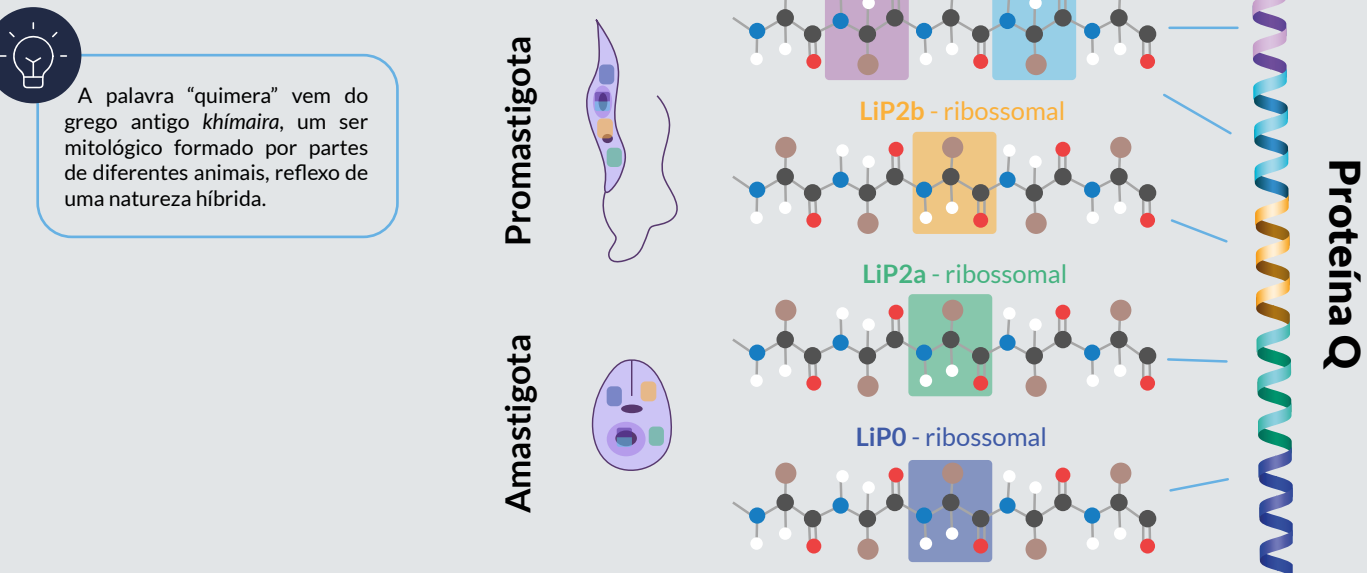
PROTEÍNA QUIMÉRICA

Em busca da melhor resposta imunitária específica

Para fornecer a máxima proteção contra a leishmaniose e, simultaneamente, garantir um bom perfil de segurança, **foi desenvolvida uma vacina composta por mais de um antígeno do parasita**. A Proteína Q é composta por **5 fragmentos** que contêm determinantes antigénicos selecionados de **4 proteínas de *L. infantum***, presentes tanto na sua forma infecciosa (promastigota) como na sua forma intracelular (amastigota).

Graças à **fusão numa única proteína** de determinadas regiões de *L. infantum*, selecionadas especificamente pela sua capacidade de serem reconhecidas pelo sistema imunitário, é possível induzir uma resposta protetora eficaz contra a doença **(sem a necessidade de incluir adjuvantes)** na sua formulação.

Representação esquemática da Proteína Q.



E2 PROTEÇÃO EM 28 DIAS^{14,15}

50

CÃES



BEAGLE



LABORATÓRIO



OBJETIVO

Estabelecer a **dose ideal de Proteína Q** capaz de induzir proteção **desde o 28.º dia após a vacinação.**

CONCLUSÕES

A administração de uma dose única de LetiFend® (50 µg de Proteína Q) previne o desenvolvimento da doença **desde o 28.º dia após a vacinação.**

METODOLOGIA

Estudo **laboratorial**, aleatório, cego, controlado por placebo (BPL).



População

- 50 cães Beagle.
- Dos 8 aos 18 meses.
- Saudáveis seronegativos.



Grupos de estudo

Grupos	Vacinação	Dose
1	Placebo	X
2	Proteína Q	25 µg
3	Proteína Q	50 µg
4	Proteína Q	100 µg
5	Proteína Q	200 µg



Vacinação

- Dia 0.



Infeção

- Artificial.
- No dia 28.



Acompanhamento

- Periódico.
- Durante 330 dpi.



Parâmetros avaliados

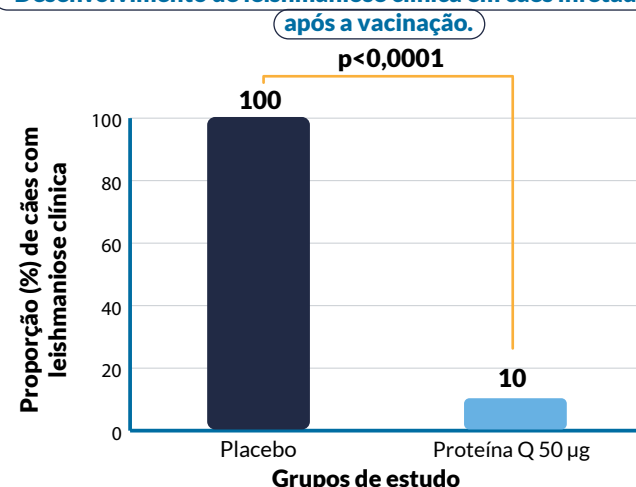
EFICÁCIA

- **Desenvolvimento da doença.** Análise de sinais clínicos e lesões.
- **Carga parasitária** nos linfonodos e baço. **Deteção direta.**
- **Nível de anticorpos** contra a *L. infantum*. **IFI.**
- **Resposta imunitária** ativa específica:
 - Anticorpos contra a Proteína Q.
 - **ELISA PQ.**

SEGURANÇA

- **Reações adversas locais e sistêmicas:**
 - Depois da vacina.
 - 14 e 28 dias após a administração.

Desenvolvimento de leishmaniose clínica em cães infetados 28 dias após a vacinação.



RESULTADOS

A vacinação com **50 µg de Proteína Q** seguida de infeção artificial 28 dias depois provou:

		Redução de sinais clínicos e lesões. Redução da gravidade da doença.
		Menor carga parasitária nos linfonodos e baço de <i>Leishmania spp.</i>
		Menor nível de anticorpos contra a <i>L. infantum</i> .
		Aumento de anticorpos IgG2 específicos contra a Proteína Q, com pico máximo em 14 dias após a vacinação.



SEGURANÇA

Sem reações adversas locais ou sistêmicas atribuíveis à vacinação.

E3 UMA DOSE ÚNICA ANUAL^{14,15}

32

CÃES



BEAGLE



LABORATÓRIO



OBJETIVO

Avaliar a **duração da imunidade** após administração de uma dose de LetiFend®.

CONCLUSÕES

A administração de uma dose única de LetiFend® protege contra o desenvolvimento da doença **durante um ano.**

METODOLOGIA

Estudo **laboratorial**, aleatório, cego, controlado por placebo (BPL).



População

- 32 cães Beagle.
- Dos 14 aos 18 meses.
- Saudáveis seronegativos.



Grupos de estudo

Grupos	Vacinação	Infeção
1	Placebo	6 meses
2	LetiFend®	6 meses
3	Placebo	12 meses
4	LetiFend®	12 meses



Vacinação

- Dia 0.



Infeção

- Artificial.
- Ao mês 6 (**grupos 1 e 2**).
- Ao mês 12 (**grupos 3 e 4**).



Acompanhamento

- Periódico.
- Durante 360 dpi.



Parâmetros avaliados

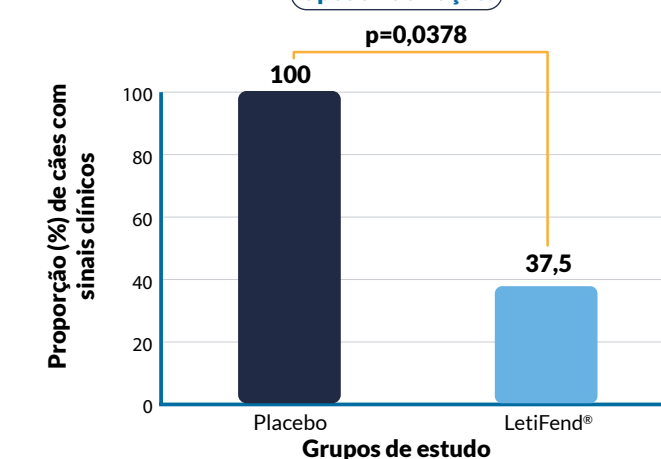
EFICÁCIA

- **Desenvolvimento da doença.** Análise de sinais clínicos e lesões.
- **Carga parasitária** nos linfonodos e baço. **Deteção direta.**
- **Nível de anticorpos** contra a *L. infantum*. **IFI.**
- **Resposta imunitária** ativa específica:
 - Anticorpos contra a Proteína Q.
 - **ELISA PQ.**
 - Resposta DTH.
 - **Teste de Montenegro.**

SEGURANÇA

- **Reações adversas locais e sistêmicas:**
 - Depois da vacina.
 - 14 e 28 dias após a administração.

Desenvolvimento de leishmaniose clínica em cães infetados 12 meses após a vacinação.



RESULTADOS

A vacinação com LetiFend® seguida de infeção artificial um ano depois mostrou:

		Redução dos sinais clínicos e do grau das alterações anatomopatológicas no baço, fígado e rins. Redução da gravidade da doença.
		Menor carga parasitária nos linfonodos e baço de <i>Leishmania spp.</i>
		Menor nível de anticorpos contra a <i>L. infantum</i> .
		Maior resposta DTH (imunidade celular). Aumento de anticorpos IgG2 específicos contra a Proteína Q, com pico máximo em 14 dias após a vacinação.



SEGURANÇA

Sem reações adversas locais ou sistêmicas atribuíveis à vacinação.

E4 ESTUDO DE CAMPO^{16,17}

549 CÃES



VÁRIAS RAÇAS



CAMPO



OBJETIVO

Demonstrar a **eficácia e segurança** de LetiFend® em condições de **campo**.

METODOLOGIA

Estudo de campo Fase III, multicêntrico, randomizado, cego e controlado por placebo (BPC).



Região

- Regiões endêmicas de Espanha e França.



População

- 549 cães saudáveis.
- Seronegativos.
- Dos 6 meses aos 14 anos.



Grupos de estudo

- LetiFend®.
- Placebo.



Vacinação

- Uma dose única subcutânea.
- Dias 0 e 365.



Infeção

L. infantum

- Exposição natural.



Acompanhamento

- Dias 0, 300, 545, 665 e 730.



Parâmetros avaliados

EFICÁCIA

- Desenvolvimento da doença. Um caso clínico de leishmaniose deve apresentar:
 - Sinais clínicos compatíveis.
 - Parasitas nos linfonodos linfáticos e/ou medula óssea.
 - PCR e/ou detecção direta.
 - Anticorpos contra a *L. infantum*.
 - ELISA e/ou IFI.
- Resposta imunitária ativa específica:
 - Anticorpos contra a Proteína Q.
 - ELISA PQ.

SEGURANÇA

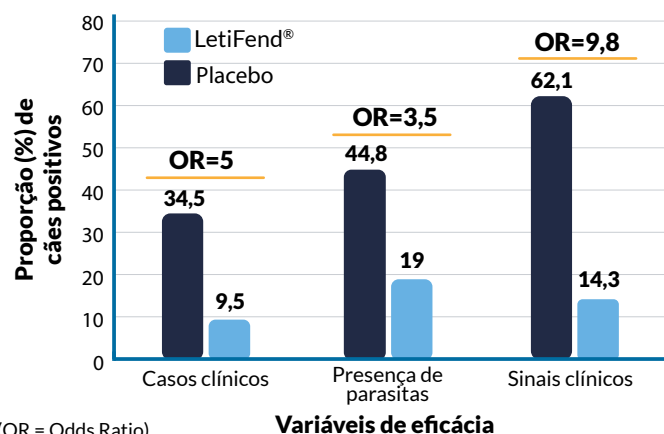
- Reações adversas locais e sistêmicas:
 - Após cada vacinação.
 - 14 e 28 dias após a administração.

CONCLUSÕES

LetiFend® é uma vacina **eficaz e segura** em regiões endêmicas:

- Em cães saudáveis e não infectados a partir dos 6 meses de idade.
- Para reduzir o risco de desenvolvimento de uma infecção ativa e/ou doença clínica.

Resumo dos resultados de eficácia em cada grupo de estudo.



RESULTADOS

Após a realização do estudo de campo em áreas de alto risco de infecção durante um período de dois anos, os cães vacinados com LetiFend® apresentaram¹⁴:

EFICÁCIA		Leishmaniose clínica	5 vezes menos risco de desenvolver doença clínica (72% de eficácia ¹⁵). 9,8 vezes menos risco de desenvolver sinais clínicos.
		Carga parasitária	3,5 vezes menos risco de ter parasitas detetáveis em órgãos linfoides ¹⁵ .
		Imunidade ativa específica	Aumento de anticorpos IgG2 específicos para Proteína Q nos dias 14 e 28 após vacinação e revacinação, com pico máximo em 14 dias após cada vacinação.
SEGURANÇA		Nenhuma reação adversa local ou sistêmica atribuível à vacinação em cães de diferentes raças, pesos e idades.	

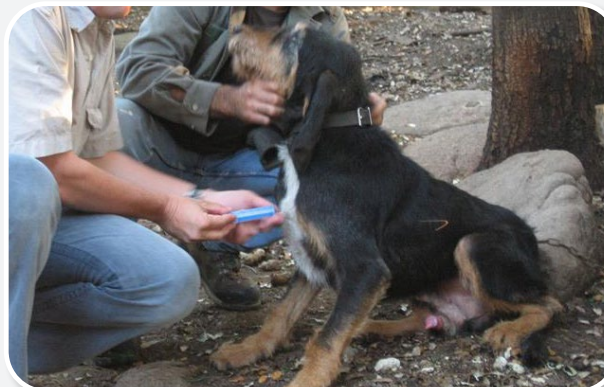
Desde o interior

LOCALIZAÇÃO



O estudo foi realizado em **regiões endêmicas** de Espanha e França.

COLHEITA DE AMOSTRAS



As amostras foram colhidas no **ambiente habitual** dos cães.

ENVIO PARA O LABORATÓRIO



As amostras **foram identificadas** para análise posterior.

E5 PROTEÇÃO MÁXIMA^{18,19,20}

238 CÃES



VÁRIAS RAÇAS



CAMPO (RWE)



OBJETIVO

Analisar o **impacto de LetiFend®** na prevenção da leishmaniose canina em regiões endêmicas, **após o seu lançamento no mercado** em 2017.

METODOLOGIA

Estudo **pós-autorização de campo**, multicêntrico, prospetivo, observacional e não controlado por placebo.



Região

- Regiões endêmicas de Espanha e Portugal.



População

- 238 cães saudáveis.
- Seronegativos.
- Dos 6 meses aos 16 anos.
- 91% protegidos com antiparasitários externos com ação repelente.



Grupos de estudo

- LetiFend® (de acordo com o SPC¹⁴).



Vacinação

- Uma dose única subcutânea.
- Dias 0, 365, 730 e 1095.



Infeção L. infantum

- Exposição natural.



Acompanhamento

- Periódico (anual).
- Durante 3 anos.



Parâmetros avaliados

EFETIVIDADE

- Desenvolvimento da doença. Análise de sinais clínicos.
- Nível de anticorpos contra a L. infantum. ELISA e/ou IFI.

SEGURANÇA

- Reações adversas locais e sistémicas: - Após cada vacinação.

CONCLUSÕES

A utilização combinada de LetiFend® e antiparasitários externos com ação repelente em regiões endêmicas demonstrou uma **incidência cumulativa da doença de 2,5%**.

Evolução dos cães vacinados com LetiFend®



RESULTADOS

238 cães foram incluídos no estudo e apresentavam as seguintes **características**:



População

População heterogénea

- Grande variedade de raças:
 - 73% puras vs. 27% raça indefinida.
 - 34% das raças puras eram de raças pequenas (< 10 kg).
- Maior prevalência em cães adultos:
 - 57% adultos.
 - 32% jovens.
 - 11% sénior.

Foi concluída a monitorização de 160 casos.

O acompanhamento destes animais durante 3 anos demonstrou:



EFETIVIDADE



Anticorpos anti-Leishmania

- 6% dos cães (10/160) apresentaram anticorpos contra a L. infantum:
 - Em 90% dos casos (9/10) foram detetados baixos níveis de IgG.



Leishmaniose clínica

- 2,5% dos cães (4/160) apresentaram sinais clínicos compatíveis com Lcan:
 - 3 casos apresentaram afeção cutânea.
 - 1 caso apresentou perda de peso, febre e anemia.



SEGURANÇA

Sem reações adversas locais ou sistémicas atribuíveis à vacinação.

E6 A DOENÇA EM CÃES VACINADOS^{21,22}

46 CÃES



VÁRIAS RAÇAS



CAMPO (RWE)



OBJETIVO

Caracterizar os aspetos clínicos da **leishmaniose em cães vacinados** com LetiFend®.

METODOLOGIA

Estudo **pós-autorização de campo**, multicêntrico, prospetivo, observacional e não controlado por placebo.



Região

- Regiões endêmicas de Espanha e Portugal.



População

- 46 cães doentes com Lcan.
- Dos 11 meses aos 13 anos.
- Diagnosticados após a vacinação.



Vacinação

- Histórico de vacinação anterior com LetiFend® (de acordo com o SPC¹⁴):
 - Saudáveis seronegativos.
 - A partir dos 6 meses de idade.



Infeção L. infantum

- Exposição natural (infeção confirmada).



Grupos de estudo

- Doentes com Lcan com base em:
 - Presença de sinais clínicos e/ou alterações laboratoriais.
 - Deteção de anticorpos contra a L. infantum.
- Abordagem individualizada (de acordo com os critérios do médico veterinário).



Acompanhamento

- Dia 0 (diagnóstico).
- Durante 6 meses.



Parâmetros avaliados

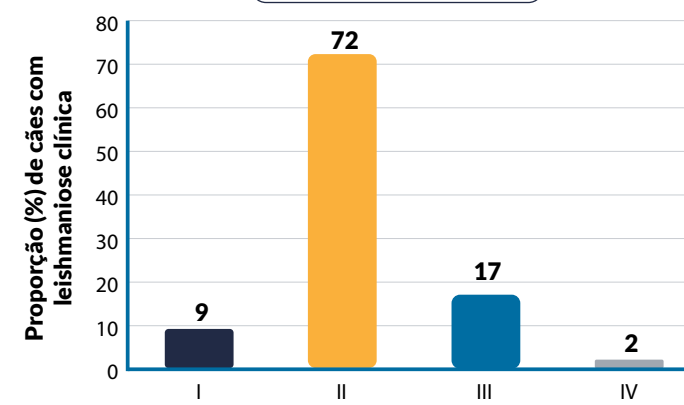
EFETIVIDADE

- Gravidade da doença: Classificação com base nos estádios LeishVet¹⁰ após avaliação de:
 - Sinais clínicos.
 - Alterações laboratoriais.
 - Proteinograma e creatinina.
 - Anticorpos contra a L. infantum.
 - ELISA e/ou IFI.
- Protocolos de tratamento contra a Lcan.
- Evolução da doença. Análise de sinais clínicos, alterações laboratoriais, níveis de anticorpos e mortalidade.

CONCLUSÕES

Os cães vacinados com LetiFend® que desenvolvem leishmaniose clínica apresentam **doença ligeira a moderada** e **evoluem favoravelmente** após tratamento sistémico.

Distribuição dos casos de acordo com a gravidade da doença aquando do diagnóstico.



(* Estádios clínicos definidos nas diretrizes LeishVet¹⁰ (leishvet.org)).

RESULTADOS

A avaliação de **cães vacinados com LetiFend®** que desenvolveram a doença revelou:



População

- População heterogénea
 - Grande variedade de raças (20).
- 89% protegido com antiparasitários externos com ação repelente.



Leishmaniose clínica

- No momento do diagnóstico:
 - Desenvolvimento da doença 10 meses após a vacinação (em média).
 - 81% dos casos nos estádios I e II.
 - 28% dos casos sem tratamento leishmanicida.

EFETIVIDADE



Anticorpos anti-Leishmania

- Após 6 meses de acompanhamento:
 - Ausência de sinais clínicos em 78% dos pacientes.
 - Nenhum cão morreu devido à doença.
- Aquando do diagnóstico:
 - 50% dos cães apresentaram títulos de anticorpos negativos ou baixos contra a L. infantum (IFI).
- Redução após 6 meses de acompanhamento:
 - 94% dos cães apresentaram títulos de anticorpos negativos ou baixos contra a L. infantum (IFI).

E7 LETIFEND® REDUZ OS IMUNOCOMPLEXOS¹¹

44 CÃES • BEAGLE • LABORATÓRIO



OBJETIVO

Comparar os níveis de imunocomplexos circulantes (CIC) após infecção experimental com *L. infantum*, em cães previamente vacinados e não vacinados com LetiFend®.

METODOLOGIA

Estudo laboratorial, aleatório, cego, controlado por placebo (BPL).

População

- 44 cães Beagle.
- Com 6 meses de idade.
- Saudáveis seronegativos.

Grupos de estudo

- LetiFend®.
- Placebo.

Vacinação

- Dia 0.

Infeção

- Artificial.
- No dia 28.

Acompanhamento

- Periódico.
- Durante 363 dpi.

Parâmetros avaliados

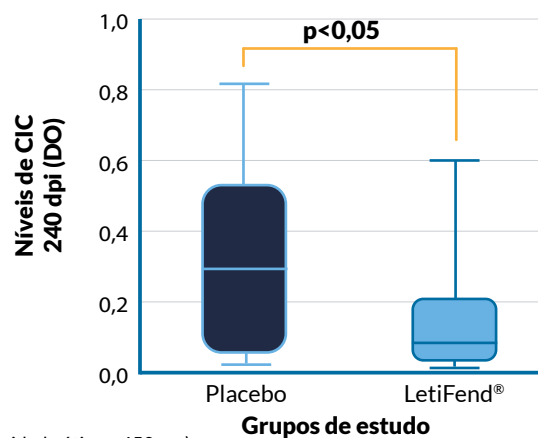
EFICÁCIA

- Medição de imunocomplexos circulantes contra a *L. infantum*:
 - Nível de CIC.
 - ELISA.
 - Composição de CIC.
 - Análise proteômica.
- Nível de anticorpos contra a *L. infantum*.
- IFI.

CONCLUSÕES

A administração de uma dose única de LetiFend® reduz a formação de CIC após infecção experimental com *L. infantum*.

Medição dos níveis de imunocomplexos circulantes (CIC).



(DO = Densidade ótica a 450 nm).

RESULTADOS

Após a infecção, os cães vacinados com LetiFend® apresentaram:

EFICÁCIA		Menor concentração de CIC contra a <i>L. infantum</i> .
		Menor nível de anticorpos contra a <i>L. infantum</i> . • Correlação positiva entre os níveis de anticorpos e os níveis de CIC (em ambos os grupos).
		Aumento de proteínas do complemento (imunidade inata) na composição dos CIC.

E8 RESPOSTA HUMORAL À PROTEÍNA Q^{23,24,25}

50 CÃES • VÁRIAS RAÇAS • CAMPO



OBJETIVO

Quantificar os níveis de anticorpos IgG2 específicos gerados pela substância ativa de LetiFend® (Proteína Q) durante dois anos consecutivos.

METODOLOGIA

Estudo pós-autorização de campo, multicêntrico, prospectivo, observacional, não controlado por placebo (BPC).

Região

- Regiões endêmicas de Espanha.

População

- 50 cães saudáveis.
- Seronegativos.
- Dos 6 meses aos 11 anos.
- Protegidos com antiparasitários externos com ação repelente.

Grupos de estudo

- LetiFend® (de acordo com o SPC¹⁴).

Vacinação

- Uma dose única subcutânea.
- Dias 0 e 365.

Infeção

- Exposição natural.

Acompanhamento

- Dias 0, 14, 28, 245, 365, 379, 393, 429 e 533.

Parâmetros avaliados

EFICÁCIA

- Resposta imunitária ativa específica:
 - Anticorpos contra a Proteína Q.
 - ELISA PQ.

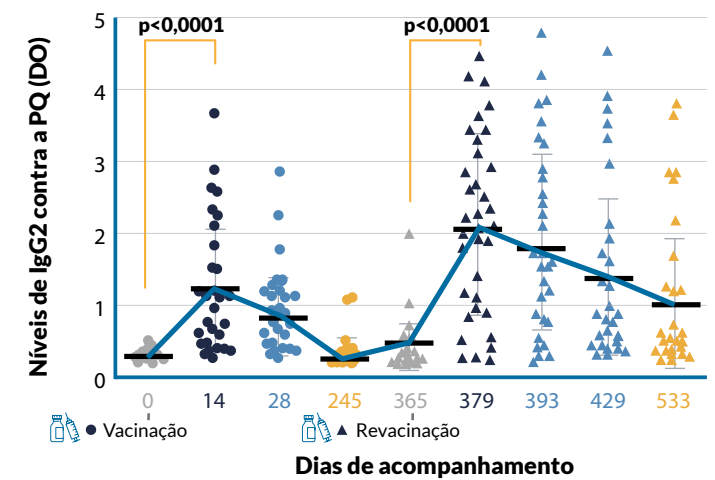
INTERFERÊNCIA

- Nível de anticorpos contra a *L. infantum*.
- ELISA e IFI.

CONCLUSÕES

A administração de uma dose única de LetiFend® induz uma boa resposta humoral contra a Proteína Q, sendo mais robusta após a revacinação.

Evolução dos níveis de IgG2 contra a Proteína Q.



(PQ = Proteína Q; DO = Densidade ótica a 450 nm).

RESULTADOS

Em cães vacinados com LetiFend® durante dois anos, foi comprovado que:

EFICÁCIA		A vacinação aumentou os níveis de anticorpos IgG2 específicos contra a Proteína Q de forma transitória, com um pico máximo aos 14 dias.
		A revacinação gerou uma resposta (IgG2) maior e mais duradoura, detetável seis meses depois.
SEM INTERFERÊNCIA		Não interfere nos testes serológicos quantitativos utilizados no diagnóstico de <i>L. infantum</i> (vacina DIVA).

E9 IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DA VACINAÇÃO 26,27,28

1824 CÃES • VÁRIAS RAÇAS • CAMPO



OBJETIVO

Estimar o **impacto** da vacinação na **prevalência da leishmaniose clínica** em regiões endêmicas.

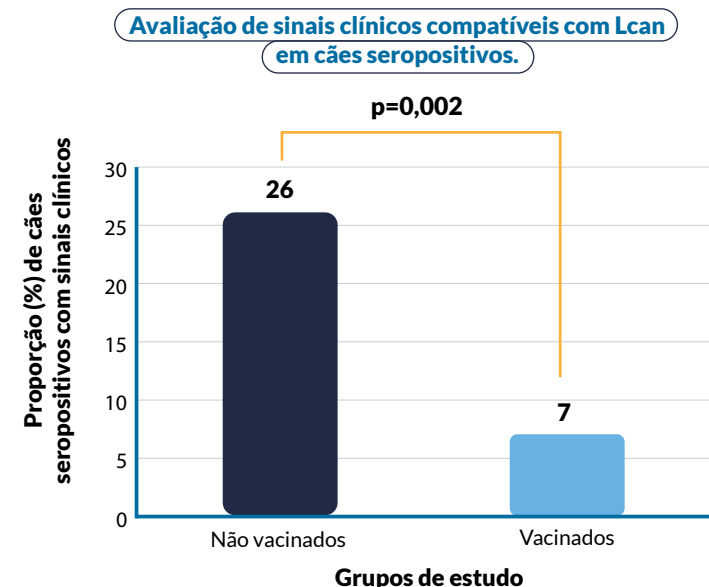
METODOLOGIA

Estudo **pós-autorização de campo**, multicêntrico, transversal, observacional, não controlado por placebo.

 Região	Regiões endêmicas de Portugal.
 População	1824 cães. - Dos 6 meses aos 17 anos. 40,1% protegidos com antiparasitários externos com ação repelente.
 Grupos de estudo	- Vacinados. - Não vacinados.
 Vacinação	LetiFend® ou outra vacina disponível no mercado (de acordo com o SPC^{14,29} correspondente).
 Infecção <i>L. infantum</i>	Exposição natural.
 Parâmetros avaliados	SEROPREVALÊNCIA - Nível de anticorpos contra a <i>L. infantum</i>. DAT. EFICÁCIA - Progressão da doença. Análise dos sinais clínicos notificados.

CONCLUSÕES

A **implementação da vacinação** contra a leishmaniose canina em regiões endêmicas **reduz a prevalência da doença**.



RESULTADOS

A avaliação dos 1824 cães recrutados mostrou:

 População	População heterogênea - Grande variedade de raças: - 49,6% puras vs. 50,4% raça indefinida. - Maior prevalência de cães adultos (49,3%). 214 cães seropositivos para <i>L. infantum</i>: 142 não vacinados. 72 vacinados.
 EFICÁCIA	Nos 72 cães seropositivos com histórico anterior de vacinação observou-se: Menor proporção de animais com sinais clínicos compatíveis com Lcan: 7% (5/72) em cães vacinados. 26% (37/142) em cães não vacinados.

S1 SEGURANÇA APÓS UMA DOSE ÚNICA, DOSES REPETIDAS E SOBREDOSAGEM 14,15,30

24 CÃES • BEAGLE • LABORATÓRIO



OBJETIVO

Avaliar o perfil de **segurança de uma dose única, doses repetidas e sobredosagem** de LetiFend®.

CONCLUSÕES

A administração subcutânea de uma dose única, três doses repetidas e uma dose dupla de **LetiFend® é segura e bem tolerada**.

METODOLOGIA

Estudo **laboratorial** controlado por placebo (BPL).



População

- 24 cães Beagle.
- Dos 6 aos 7 meses.
- Saudáveis seronegativos.



Grupos de estudo

Grupos	Vacinação	Dia 0	Dia 15	Dia 29
1	Placebo	1 dose	1 dose	1 dose
2	LetiFend® (uma dose)	1 dose	X	X
3	LetiFend® (doses repetidas)	1 dose	1 dose	1 dose
4	LetiFend® (sobredosagem)	2 doses	X	X



Vacinação

- Dia 0 (todos os grupos).
- Dias 15 e 29 (grupos de doses repetidas).



Acompanhamento

- Após cada vacinação e 4 horas depois.
- Duas vezes por dia durante 14 dias.



Parâmetros avaliados

SEGURANÇA

- Reações adversas:
 - Locais. Tolerância no local da injeção*.
 - Sistêmicas. Sinais clínicos gerais.

* A área do local da injeção foi tosquiada em todos os cães para que fosse possível detetar qualquer reação local.

Perfil de segurança em cada grupo de estudo.

Reações adversas	Placebo	LetiFend®		
		Uma dose	Doses repetidas	Sobredosagem
LOCAIS: no local da injeção				
Eritema	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Prurido	Transitório (<4h)	Transitório (<4h)	Transitório (<4h)	Transitório (<4h)
Edema	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Inchaço	Nenhuma	Nenhuma	Transitório (<24h)	Nenhuma
Crostras	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
SISTÊMICAS: sinais clínicos gerais				
Estado geral	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Peso corporal	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Temperatura corporal	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Consumo de alimentos	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Nível de consciência	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Postura e marcha	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Estado do pelo e da pele	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Estado de hidratação	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Tempo de repleção capilar	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Condição dos olhos, ouvidos, nariz e garganta	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Linfonodos linfáticos	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Hematologia	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Mortalidade	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma

RESULTADOS

As **reações adversas** observadas foram:

 RA locais	Prurido transitório no local da injeção com resolução espontânea em menos de 4 horas. Foi detetado em todos os grupos de estudo.
 RA sistêmicas	Inchaço transitório no local da injeção com resolução espontânea em menos de 24 horas. Foi detetado em dois cães no grupo LetiFend® (doses repetidas).
 SEGURANÇA	Sem reações adversas.

S2 SEGURANÇA EM CÃES INFETADOS^{14,15}

44

CÃES



BEAGLE



LABORATÓRIO

OBJETIVO

CONCLUSÕES

A vacina é segura em cães infetados. A revacinação de cães infetados não agravou o curso da doença durante o período de observação de dois meses.

METODOLOGIA

Estudo laboratorial, cego, controlado por placebo (BPL).



População

- 44 cães Beagle.
- Com 6 meses de idade.
- Saudáveis seronegativos.



Grupos de estudo

- LetiFend®.
- Placebo.



Vacinação

- Dias 0 e 365.



Infeção *L. infantum*

- Artificial.
- No dia 28.



Acompanhamento

- Após cada vacinação e 4 horas depois.
- Uma vez ao dia durante 3 dias após a primeira vacinação.
- Uma vez ao dia durante 2 meses após a revacinação.



Parâmetros avaliados

INFEÇÃO

- Detecção e quantificação da infecção por *L. infantum*:
 - Nível de anticorpos.
 - ELISA e IFI.
 - Carga parasitária.
 - qPCR.

SEGURANÇA

- Reações adversas:
 - Locais. Tolerância no local da injeção*.
 - Sistêmicas. Sinais clínicos gerais.

* A área do local da injeção foi tosquiada em todos os cães para que fosse possível detetar qualquer reação local.



OUÇA ESTE ESTUDO

A FUNDO



S3

SEGURANÇA CONFIRMADA NO CAMPO^{14,15,30}

120

CÃES



VÁRIAS RAÇAS



CAMPO

OBJETIVO

Confirmar o excelente perfil de segurança de LetiFend®, observado em estudos de laboratório, em condições de campo.

CONCLUSÕES

A administração de uma dose única anual de LetiFend® é muito bem tolerada por cães de diversas raças, pesos e idades, confirmando a sua segurança na prática clínica veterinária.

METODOLOGIA

Estudo de campo, multicêntrico, prospetivo, observacional, não controlado por placebo (BPC).



Região

- Regiões endémicas de Espanha e França.



População

- 120 cães saudáveis:
 - 111 seronegativos.
 - 9 seropositivos.
- Dos 6 meses aos 11 anos.



Grupos de estudo

- LetiFend®.



Vacinação

- Uma dose única subcutânea.
- Dias 0 e 365.



Infeção *L. infantum*

- Exposição natural.



Acompanhamento

- Antes e depois de cada vacinação.
- Uma vez por dia durante 3 dias após cada vacina*.

*Adicionalmente, após a revacinação, o acompanhamento diário foi prolongado em 24 casos selecionados até ao dia 10.



Parâmetros avaliados

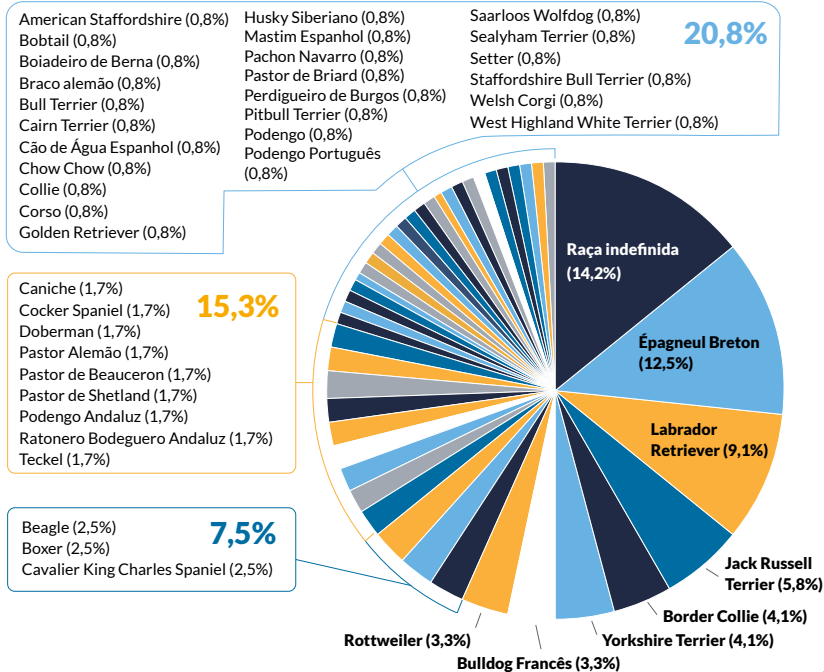
INFEÇÃO

- Detecção e quantificação da infecção por *L. infantum*:
 - Nível de anticorpos.
 - ELISA.

SEGURANÇA

- Reações adversas:
 - Locais. Tolerância no local da injeção (dor, prurido, edema, inchaço e inflamação).
 - Sistêmicas. Sinais clínicos gerais (aspecto geral, estado da pele e anexos cutâneos, estado do sistema muscular, circulatório, respiratório, digestivo, genital-urinário e nervoso, aspecto dos olhos e ouvidos, estado dos linfonodos e das mucosas, temperatura corporal e mortalidade).

Representação das diferentes raças incluídas no estudo.



RESULTADOS

Os 120 cães incluídos no estudo clínico de segurança foram caracterizados por:



População

População heterogénea

- Grande variedade de raças:
 - 103 cães de 44 raças puras e 17 cães de raça indefinida.
- Grande amplitude de idades representadas:
 - 44,2% jovens.
 - 46,6% adultos.
 - 9,2% sénior.

A vacinação com LetiFend® num contexto real em regiões endémicas durante um período de dois anos demonstrou:



SEGURANÇA

Nenhuma reação adversa local ou sistémica atribuível à vacinação, tanto em cães seronegativos (111) como em seropositivos (9).

SEGURANÇA EM DIFERENTES RAÇAS, PESOS E IDADES 23,24,25

50

CÃES



VÁRIAS RAÇAS



CAMPO



OUÇA ESTE ESTUDO

A FUNDO



OBJETIVO

Confirmar a **segurança** de LetiFend® após a sua introdução no mercado no **contexto real das clínicas veterinárias**.

METODOLOGIA

Estudo pós-autorização de campo, multicêntrico, prospectivo, observacional, não controlado por placebo (BPC).



Região



População



Grupos de estudo



Vacinação



Infeção L. infantum



Acompanhamento



Parâmetros avaliados

- Regiões endêmicas de Espanha.
- 50 cães saudáveis.
- Seronegativos.
- Dos 6 meses aos 11 anos.
- Protegidos com antiparasitários externos com ação repelente.

- LetiFend® (de acordo com o SPC¹⁴).

- Uma dose única subcutânea.
- Dias 0 e 365.

- Exposição natural.

- Antes de cada vacinação.
- Dias 0, 14 e 28 após a vacinação.
- Dias 0, 28, 64 e 168 após a revacinação.

INFEÇÃO

- Deteção e quantificação da infecção por *L. infantum*:
 - Nível de anticorpos.
 - ELISA e IFI.

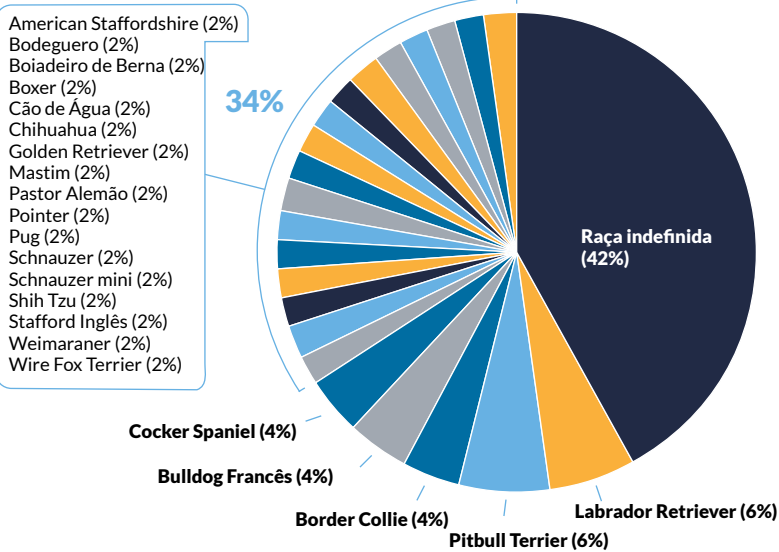
SEGURANÇA

- Reações adversas:
 - Locais. Tolerância no local da injeção (dor, edema, inchaço, inflamação ou outras).
 - Sistémicas. Sinais clínicos gerais (peso corporal, aspeto geral, condição da pele e anexos cutâneos, estado do sistema musculoesquelético, circulatório, respiratório, digestivo, genital-urinário e nervoso, aspeto dos olhos e ouvidos, estado dos linfonodos e mucosas, temperatura corporal, hematologia, bioquímica e proteinograma).

CONCLUSÕES

A administração de uma dose única anual de LetiFend® é uma **ferramenta segura** na prevenção da leishmaniose em cães de diferentes raças, pesos e idades.

Representação das diferentes raças incluídas no estudo.



RESULTADOS

Os 50 cães incluídos no estudo eram:



População

- População heterogénea
 - Grande variedade de raças (22).
 - Ampla faixa etária:
 - 40% jovens.
 - 52% adultos.
 - 8% sénior.
 - De todos os tamanhos:
 - 30% pequenos (≤10 kg).
 - 30% médios (10-20 kg).
 - 40% grandes (20-63 kg).

A vacinação com LetiFend® em regiões endémicas durante dois anos, numa população representativa de cães que frequentam as clínicas veterinárias, demonstrou:



SEGURANÇA



RA locais



RA sistémicas

- Edema ligeiro no local da injeção com resolução espontânea em menos de 12 horas:
 - Detetado em apenas um cão.
 - Sem evidências suficientes para atribuí-lo diretamente à vacinação.

Sem reações adversas.

SEM INTERFERÊNCIA NO DIAGNÓSTICO 14,15,31

53

CÃES



BEAGLE (20)

VÁRIAS RAÇAS (33)



LABORATÓRIO

CAMPO



OUÇA ESTE ESTUDO

A FUNDO



OBJETIVO

Avaliar a possível **interferência** da vacinação com LetiFend® nos testes serológicos de rotina para o **diagnóstico de Leishmania infantum**.

METODOLOGIA

Estudo realizado em animais de laboratório e de campo, multicêntrico, prospectivo e controlado (BPL e BPC).



Região



Grupos de estudo



População



Vacinação



Infeção L. infantum



Acompanhamento



Parâmetros avaliados

- Regiões endémicas de Espanha (grupos 2 e 4).

Grupos	Vacinação	Infeção L. infantum*	Estado clínico
1 Controlo -	Não	Não	Nº saudáveis (10) / Nº doentes (0)
2 Controlo +	Não	Sim	2 / 8
3 LetiFend® Laboratório	Sim	Não	10 / 0
4 LetiFend® Campo	Sim	Não	23 / 0

Grupos	Nº cães	Raça	Idade
1	10	Beagle	6 meses
2	10	Várias	Adultos
3	10	Beagle	6 meses
4	23	Várias	Dos 6 meses aos 9 anos

- Uma dose única subcutânea (de acordo com o SPC¹⁴) (grupos 3 e 4).
- Dia 0.

- Exposição natural (grupos 2 e 4).

- Dias 0, 7, 14, 21 e 28 (grupo 3).
- Dias 0, 14 e 28 (grupo 4).

INFEÇÃO*

- Carga parasitária nos linfonodos e medula óssea (grupos 1, 2 e 3)**.
- qPCR e deteção direta.
- Nível de anticorpos contra a *L. infantum* (todos os grupos).
- ELISA e IFI.

INTERFERÊNCIA

- Nível de anticorpos contra a *L. infantum*.
- 4 ELISA, 1 IFI e 5 testes rápidos (grupos 1, 2 e 3).
- 1 ELISA, 1 IFI e 1 teste rápido (grupo 4).

EFICÁCIA

- Resposta imunitária ativa específica (todos os grupos):
 - Anticorpos contra a Proteína Q.
 - ELISA PQ.

CONCLUSÕES

A administração de uma dose única de LetiFend® **não interfere** nos testes serológicos mais utilizados para o diagnóstico de *L. infantum* (**teste rápido, ELISA e IFI**), permitindo a diferenciação entre animais vacinados e infetados (**vacina DIVA**).

Proporção de cães positivos (%) nos diferentes testes serológicos e parasitológicos para Leishmania em cada grupo de estudo.

Testes	Controlos		LetiFend®							
	Negativo (Grupo 1)	Positivo (Grupo 2)	Laboratório (Grupo 3)				Campo (Grupo 4)			
Serológicos	SLA	0	100	0	0	0	0	0	ND	ND
	UAB (in house)	0	100	0	0	0	0	0	ND	ND
	Leiscan®	0	100	0	0	0	0	0	ND	ND
	Ingezim® Leishmania	0	100	0	0	0	0	0	0	0
	IFI	0	100	0	0	0	0	0	0	0
Testes rápidos	Kalazar Detect™	0	60	0	0	0	0	0	ND	ND
	Snap® Leishmania	0	100	0	0	0	0	0	0	0
	Speedleish K™	0	70	0	0	0	0	0	ND	ND
	WITNESS® Leishmania	0	80	0	0	0	0	0	ND	ND
	Uranotest® Leishmania	0	90	0	0	0	0	0	ND	ND
Parasitológicos	qPCR	0	100	0	ND	ND	ND	0	ND	ND
	Deteção direta	0	ND	0	ND	ND	ND	0	ND	ND

(ND = Não determinado).

RESULTADOS

Os resultados obtidos após a vacinação com LetiFend®, tanto em **condições controladas** como na **prática clínica** mostraram:

SEM INTERFERÊNCIA	Os anticorpos vacinais gerados durante os primeiros 28 dias após a vacinação não interferiram em nenhum dos testes serológicos avaliados.	
EFICÁCIA	Imunidade ativa específica	Aumento transitório de anticorpos IgG2 específicos para Proteína Q, com pico máximo 14 dias após a vacinação.

*A presença ou ausência de infecção por *L. infantum* foi determinada para estabelecer os grupos de estudo.
**A análise parasitológica foi incluída como critério de inclusão nos grupos 1, 2 e 3. Neste último (3), a infecção foi descartada ao final do estudo (dia 28).

U2 INTEGRAÇÃO DE LETIFEND® NA PREVENÇÃO DA LEISHMANIOSE



REGIÕES ENDÊMICAS

Atualmente, os países do sul da Europa são considerados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como áreas altamente endêmicas para *Leishmania*³².

ZOONOSE EMERGENTE⁹

Cenário atual

Alterações climáticas, globalização, migração, guerras, pobreza, ...



Doença negligenciada

Medidas preventivas insuficientes, baixa vigilância epidemiológica e controlo dos reservatórios insuficientes, escassez de medicamentos, ...

As autoridades competentes³³ e as diretrizes internacionais de especialistas^{10, 34, 35} recomendam a implementação de um...

PROGRAMA DE PREVENÇÃO MULTIMODAL



As medidas de prevenção disponíveis para proteger os cães da leishmaniose devem ser aplicadas **em conjunto**.



Prevenção contra o vetor

Antiparasitários externos com ação repelente. Hábitos e medidas ambientais.



Vacinação anual

Estimulação específica do sistema imunitário.



Deteção precoce

Revisões periódicas. Diagnóstico serológico.

● Ano 2023.

● Previsão para os anos de 2061-2080.

Mapa de distribuição do vetor na Europa: presente e futuro^{36,37}.



Evidência em cada dose

A vacina apresenta um perfil de segurança e eficácia comprovados por estudos científicos e por uma ampla experiência no mercado.

Concebida para situações reais

As suas características de utilização permitem a sua **implementação na rotina de clínicas veterinárias** em regiões endêmicas.



desde o 28.º dia durante 1 ano



O controlo do principal reservatório de *L. infantum* é um eixo central para atingir o objetivo estabelecido pela OMS de **reduzir a taxa de mortalidade por leishmaniose para 1% em 2030**³⁸.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aït-Oudhia, K., Harrat, Z., Benikhlef, R., et al. (2011). Canine *Leishmania infantum* enzymatic polymorphism: A review including 1023 strains of the Mediterranean area, with special reference to Algeria. *Acta Tropica*, 118, 80–86.
2. Fernández-Cotrina, J., Iniesta, V., Belinchón-Lorenzo, S., et al. (2013). Experimental model for reproduction of canine visceral leishmaniosis by *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology*, 192, 118–128.
3. Moreno, J. (2019). Assessment of vaccine-induced immunity against canine visceral leishmaniasis. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 168.
4. Toepf, A. J., & Petersen, C. A. (2020). The balancing act: Immunology of leishmaniosis. *Research in veterinary science*, 130, 19–25.
5. Bedate Alonso, C. (2000). Chimeric gene encoding the antigenic determinants of four proteins of *L. infantum* (WO Patent No. WO00/39298). World Intellectual Property Organization.
6. European Medicines Agency. (2016). Commission implementing decision of granting marketing authorization for LetiFend®, a veterinary medicinal product (EU/2/16/195).
7. Leishmaniosis en humanos. [stopleishmania.org](https://www.stopleishmania.org/es/leishmaniosishumanos.php). Retrieved April 29, 2025, from <https://www.stopleishmania.org/es/leishmaniosishumanos.php>
8. Alvar, J., Vélez, I. D., Bern, C., WHO Leishmaniasis Control Team, et al. (2012). Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE*, 7(5), e35671.
9. Vilas-Boas, D. F., Nakasone, E. K. N., Gonçalves, A. A. M., et al. (2024). Global distribution of canine visceral leishmaniasis and the role of the dog in the epidemiology of the disease. *Pathogens*, 13(6), 455.
10. LeishVet. (2024). Canine leishmaniosis Fact Sheet (6th Edition. Special ALIVE 2 Edition). Disponível em: <https://www.leishvet.org/wpcontent/uploads/2025/04/LeishVet-DogFS.pdf>
11. Cacheiro-Llaguno, C., Parody, N., Renshaw-Calderón, A., et al. (2020). Vaccination with LetiFend® reduces circulating immune complexes in dogs experimentally infected with *L. infantum*. *Vaccine*, 38(4), 890–896.
12. Soto, M., Requena, J.M., Quijada, L., & Alonso, C. (1998). Multicomponent chimeric antigen for serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(1), 58–63.
13. Carcelén, J., Iniesta, V., Fernández-Cotrina, J., et al. (2009). The chimerical multi-component Q protein from *Leishmania* in the absence of adjuvant protects dogs against an experimental *Leishmania infantum* infection. *Vaccine*, 27(43), 5964–5973.
14. European Medicines Agency. (2024). LetiFend®: Summary of Product Characteristics.
15. European Medicines Agency. (2016). LetiFend®: EPAR - European Public assessment report. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/letifend-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. Fernández-Cotrina, J., Iniesta, V., Monroy, I., et al. (2018). A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine*, 36(15), 1972–1982.
17. LETI Pharma. (2018). Estudo de Campo em larga escala e randomizado para demonstrar segurança e eficácia da vacina LetiFend® contra a leishmaniose canina [Folheto].
18. Foj, R., Usero, S., Arce, H., & Brazis, P. (2019, abril). Estudio multicéntrico prospectivo de seguimiento de perros vacunados con LetiFend®. AVEPA-GTA. Saragoça, Espanha.
19. Foj, R., Vivancos, S., Pol, G., et al. (2022, April). Multicentre follow-up field study of dogs vaccinated with LetiFend® (2017-2020). ALIVE. Málaga, Espanha.
20. LETI Pharma. (2021). Estudo de campo multicêntrico de acompanhamento de cães vacinados com LetiFend® (2017-2020). [Díptico e PDF interativo].
21. Foj, R., Pol, G., Carnés, J., Brazis, P., & Ferrer, L. (2019, July). Leishmaniosis in vaccinated dogs: Clinical aspects. WAAVP. Madison, WI, EUA.
22. LETI Pharma. (2019). Leishmaniose em cães vacinados com LetiFend®: aspetos clínicos [Folheto].
23. Miró, G., Acosta, C., Brito, N. M., et al. (2017, marzo). Estudio piloto multicéntrico post-autorización sobre la seguridad de la vacuna LetiFend® en perros en España. AMVAC. Madrid, Espanha.
24. Montoya, A., Tabar, D., Brito, N., et al. (2022, April). Safety and antibody response elicited by LetiFend® in two multicenter post-authorization studies in Spain. ALIVE. Málaga, Espanha.
25. LETI Pharma. (2017). Estudo multicêntrico de segurança pós autorização da vacina LetiFend®: estudo piloto em Espanha [Folheto].
26. Almeida, M., Maia, C., Cristóvão, J. M., et al. (2022). Seroprevalence and risk factors associated with *Leishmania* infection in dogs from Portugal. *Microorganisms*, 10(11), 2262.
27. Maia, C., Almeida, M. C., Cristóvão, J. M., et al. (2022, April). National seroepidemiological survey of *Leishmania* infection in dogs from Portugal- Preliminary results. ALIVE. Málaga, Espanha.
28. Almeida, M. C., Maia, C., Cristóvão, J. M., et al. (2022, August). Prevalence and risk factors of *Leishmania* infection in dogs in Portugal- A cross-sectional study. *WorldLeish* 7. Cartagena, Colômbia.
29. European Medicines Agency. (2024). CaniLeish®: Summary of product characteristics. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/canileish-epar-product-information_en.pdf
30. LETI Pharma. (2018). Perfil de segurança da LetiFend®, uma nova vacina para a leishmaniose canina [Folheto].
31. Iniesta, V., Fernández-Cotrina, J., Solano-Gallego, L., et al. (2016, October). Vaccination with LetiFend®, a novel canine leishmaniosis vaccine, does not interfere with serological diagnostic tests. SEVC & AVEPA. Granada, Espanha.
32. Control of Neglected Tropical Diseases (NTD), WHO Team. (2018). Surveillance of leishmaniasis in the WHO European Region, 2016 and Global leishmaniasis surveillance update, 1998–2016. *Weekly Epidemiological Record*, 93(40), 521–540.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. (ECDC). (2022). Technical report: Surveillance, prevention and control of leishmaniasis in the European Union and its neighbouring countries. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/leishmaniasis-surveillance-eu.pdf>
34. World Association for Veterinary Dermatology. (WAVD). (2024). Consensus Statement for Diagnosis, and Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Treatment and Prevention of Canine Leishmaniosis. Disponível em: <https://wavd.org/wp-content/uploads/1-WAVD-CanLtext-r2.pdf>
35. Squires, R. A., Crawford, C., Marcondes, M., & Whitley, N. (2024). 2024 guidelines for the vaccination of dogs and cats - compiled by the Vaccination Guidelines Group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). *The Journal of small animal practice*, 65(5), 277–316.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. (ECDC). Phlebotomine sandfly maps. Retrieved December 9, 2024, from <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/phlebotomine-maps>
37. Koch, L. K., Kochmann, J., Klimpel, S., & Cunze, S. (2017). Modeling the climatic suitability of leishmaniasis vector species in Europe. *Scientific Reports*, 7(1), 13325.
38. Geneva: World Health Organization. (2020). Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



Este dossier técnico foi elaborado pelo Departamento Médico Veterinário de LETI Pharma.

1.^a edição
Setembro de 2025

NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO: LETIFEND® liofilizado e solvente para solução injetável para cães. Data da primeira autorização: 20/04/2016.
NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: EU/2/16/195/001-008.
NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: LETI Pharma, S.L.U.
COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA: Cada dose de 0,5 ml contém: Substâncias ativas: *Leishmania infantum*, estirpe MON-1, proteína Q recombinante ± 36,7 unidades ELISA (UB)*. Conteúdo de antígeno determinado num ensaio ELISA: 100 µg.
INFORMAÇÃO CLÍNICA: Espécies-alvo: Cães (Canis). Indicações de utilização para cada espécie-alvo: Para a imunização ativa de cães não infectados a partir dos 6 meses de idade para reduzir o risco de desenvolvimento de uma infeção ativa e/ou doença clínica após exposição a *Leishmania infantum*. A eficácia da vacina foi demonstrada num estudo de campo no qual cães foram naturalmente expostos a *Leishmania infantum* em zonas de elevada pressão infecciosa, ao longo de um período de dois anos. Em estudos de laboratório, incluindo provocação experimental com *Leishmania infantum*, a vacina reduziu a intensidade da doença, incluindo os sinais clínicos e a carga parasitária no baço e nos gânglios linfáticos. Início da imunidade: 4 semanas após a vacinação. Duração da imunidade: 1 ano após a vacinação. Contraindicações: Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes. Advertências especiais: Vacinar apenas animais saudáveis e não infectados. A vacina é segura em cães infectados. A revacinação de cães infectados não agravou o curso da doença (durante o período de observação de 2 meses). Não foi demonstrada eficácia nestes animais. Recomenda-se um teste para a deteção de infeção por *Leishmania* antes da vacinação. O impacto da vacina, em termos de saúde pública e controlo da infeção dos humanos, não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis. Precauções especiais de utilização: Precauções especiais para a utilização segura nas espécies-alvo: Recomenda-se a desparasitação dos animais infestados antes da vacinação. É essencial que sejam empregues medidas para reduzir a exposição aos flebotomos nos animais vacinados. Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais: Não aplicável. Precauções especiais para a proteção do ambiente: Não aplicável.
Para mais informações consulte a Ficha técnica do produto em: <https://medicines.health.europa.eu/veterinary/pt/documents/download/af367354-8772-4b6d-b182-6ed1060e3b45>

COMPROMETIDOS COM A EXCELÊNCIA

Esta atualização do documento técnico de LetiFend® demonstra que **a vacina é eficaz e segura contra a leishmaniose canina num novo contexto**. Além da investigação pré-autorização de introdução no mercado, soma-se a vasta **experiência** no mercado e **evidência** gerada em estudos pós-autorização.

O rigoroso acompanhamento ativo do produto reforça a confiança para a sua utilização diária em milhares de clínicas veterinárias em países endémicos em toda a Europa. Em suma, **LetiFend®** posiciona-se como uma **ferramenta fundamental para os médicos veterinários na prevenção da leishmaniose** num cenário de emergência climática e transformação social.

Na **LETI Pharma**, reafirmamos o nosso compromisso no combate às doenças negligenciadas de impacto global, consolidando a nossa posição como **empresa de referência na investigação e desenvolvimento de produtos inovadores** e de elevado valor acrescentado, com uma visão **One Health**.



LetiFend®

46097153



LETI Pharma, S.L.U.
Gran Via de les Corts Catalanes, 184
08038 Barcelona
www.leti.com/animalhealth