



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO MEDICINA VETERINÁRIA

RICARDO DA SILVA GOMES

**PROTOCOLOS DE TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA
(LVC): UMA REVISÃO DE LITERATURA**

AREIA

2024

RICARDO DA SILVA GOMES

**PROTÓCOLOS DE TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA
(LVC): UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária pela
Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof.(a) Dr.(a) Inácio José
Clementino

AREIA

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

G633p Gomes, Ricardo da Silva.
Protocolos de tratamento de leishmaniose visceral
canina (LVC): uma revisão de literatura / Ricardo da
Silva Gomes. - Areia:UFPB/CCA, 2024.
37 f. : il.

Orientação: Inácio José Clementino.
TCC (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Medicina veterinária. 2. Leishmaniose visceral
canina (LVC). 3. Protocolos. 4. Eficácia. I.
Clementino, Inácio José. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA CDU 636.09(02)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS II – AREIA - PB**

DEFESA DO TRABALHO DE GRADUAÇÃO

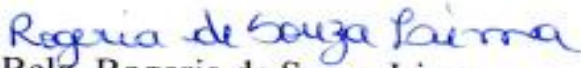
Aprovada em 17/11/2023

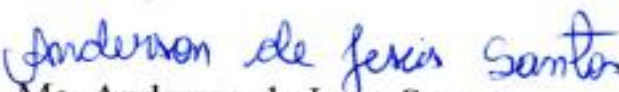
**“PROTÓCOLOS DE TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE
VISCERAL CANINA (LVC): REVISÃO DE LITERATURA”**

Autor: **RICARDO DA SILVA GOMES**

Banca Examinadora:


Prof. Dr. Inácio José Clementino
Orientador(a) – UFPB


Bela. Rogeria de Souza Lima
Examinador(a) – UFPB


Me. Anderson de Jesus Santos
Examinador(a) – UFPB

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter mostrado sempre uma forma e um caminho para conseguir iniciar, me manter e chegar até aqui no curso.

À Prof^a. Dr^a. Danila Barreiro Campos, coordenadora do curso, por seu empenho.

Ao professor José Inácio Clemente pelas leituras sugeridas ao longo dessa orientação e pela dedicação.

Às minhas irmãs Karina e Valdízia pelo apoio incondicional.

Aos meus familiares, que a vida me presenteou em seu decorrer por escolha e afeto, minha “Boadrasta” Dalva, minha quase avó Maria do Céu, minhas cúmplices em tudo, Aluska, Vanilza e Thayse.

Aos meus amigos pelo apoio que muitos me deram mesmo antes de iniciar o curso e no seu decorrer. Em especial aos irmãos que conheci na causa animal, Sandra Mabel e seu marido Adilson, Marina Mota e sua “titia Maria”, Anderson Lins, Camila Azevedo, Caroline Brito, Benedito Marinho, Edroaldo Cavalcante, Genilva Gusmão, Dayana Laranjeira, Kátia Susane e tantos outros que precisaria algumas laudas para citar.

Aos professores do Curso da UFPB, em especial, Alexandre José, Ívia Talieri, Luiz Buquera, Débora Navarro e Gisele Castro, que contribuíram ao longo desses semestres, por meio das disciplinas e debates, para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos Residentes da UFPB, Paulo Douglas e Rogéria de Souza, pela presteza, ensinamentos e atendimento quando nos foi necessário.

Aos colegas de curso pelos momentos de amizade e apoio mútuo, os quais tornaram a odisseia da graduação mais leve e com mais aprendizado.

RESUMO

Doença de distribuição geográfica, a leishmaniose visceral ou calazar apresenta características antroponótica e/ou zoonose. O protozoário causador da leishmaniose é *sarcomastigófora*, gênero *Leishmania*, tendo como vetores os flebotomíneos pertencentes à família *Psychodidae*. A LVC é considerada situação de Saúde Pública devido à disseminação rápida e alta letalidade. Os cães com LVC são considerados como um dos principais reservatórios urbanos da enfermidade, alguns podem ser assintomáticos (representam riscos como fontes de infecção para o flebotomíneo). Os sinais clínicos variam conforme a espécie do parasito e da resposta imune do hospedeiro, podendo comprometer pele, mucosas e vísceras. O tratamento busca melhorar conduta terapêutica, os sinais clínicos e redução da carga parasitária. O presente trabalho tem por objetivo compilar os protocolos de tratamento da LVC relatados na literatura, verificando sua eficácia. A presente pesquisa possui caráter descritivo, cuja metodologia escolhida foi a qualiquantitativa - as pesquisas buscaram características gerais sobre Leishmanioses e LVC; posteriormente houve delimitação para diagnóstico, protocolos/tratamentos, de maneira a responder o objetivo principal da presente pesquisa. Os artigos científicos pesquisados foram selecionados a partir de recorte temporal de 2000-2012 e 2012-2022, o resultado pode conter lacunas quanto a menção de todos os artigos, o quantitativo de artigos elencados possivelmente não atenda completamente a realidade de todas as pesquisas realizadas, publicadas, todavia, para o objetivo proposto no presente trabalho, o autor considera relevante o quantitativo. Ao término das pesquisas, o resultado apresentado indicou protocolos que se orientam segundo estadiamento da doença, agentes imunomoduladores, leishmanicidas, leishmanistáticos. Quanto aos protocolos de tratamento instituídas têm-se: alopurinol com domperidona e miltefosina; LaSap com Alopurinol; anfotericina B + alopurinol + prednisona; antimoniato de meglumina + alopurinol; antimoniato de meglumina lipossomal e anticorpos monoclonais anti subunidades alfa e beta do receptor de IL-10 canino; Aminosidina; n-metil glucamina (Glucantime) e estibogluconato de sódio (Pentostam); e Marbofloxacin. vislumbramos, a partir da pesquisa, algumas possibilidades de tratamento para LVC, com protocolos que podem ser mais viáveis, com resultados animadores ao que corresponde aos anseios dos pesquisadores e médicos veterinários, o estadiamento da doença e a remissão dos sinais clínicos. Naturalmente, ainda faz-se necessário mais pesquisas que se aprofundem acerca destes protocolos, a fim de ratificá-los e divulgá-los aos variados órgãos responsáveis (OMS, CRMV, MS), desta forma, proporcionar uma gama de possibilidades para o enfrentamento dessa doença que acomete tantos animais.

Palavras-Chave: leishmaniose visceral canina (LVC); protocolos; eficácia.

ABSTRACT

A geographically distributed disease, visceral leishmaniasis or kala-azar presents anthroponotic and/or zoonosis characteristics. The protozoan that causes leishmaniasis is sarcomastigophore, genus *Leishmania*, having sandflies belonging to the Psychodidae family as vectors. CVL is considered a Public Health situation due to its rapid spread and high lethality. Dogs with CVL are considered one of the main reservoirs of the disease, some may be asymptomatic (they represent risks as sources of infection for sandflies). Clinical signs vary according to the species of parasite and the immune response of the host, and may affect the skin, mucous membranes and viscera. The treatment seeks to improve the therapeutic approach, clinical signs and reduction of the parasitic load. The present work aims to compile CVL treatment protocols reported in the literature, verifying their effectiveness. This research has a descriptive character, whose methodology was chosen qualitative and quantitative the research sought general characteristics about Leishmaniasis and CVL; subsequently there was delimitation for diagnosis, protocols/treatments, in order to answer the main objective of this research. The researched scientific articles were selected from a time frame of 2000-2012 and 2012-2022, the result may contain gaps regarding the mention of all articles, the number of articles listed possibly does not fully meet the reality of all research carried out, published, however, for the purpose proposed in the present work, the author considers the quantity relevant. At the end of the research, the results presented indicated protocols that are oriented according to the stage of the disease, immunomodulatory agents, leishmanicides, leishmaniacs. As for the established treatment protocols, there are: allopurinol with domperidone and miltefosine; LaSap with Allopurinol; amphotericin B + allopurinol + prednisone; meglumine antimoniate + allopurinol; liposomal meglumine antimoniate and monoclonal antibodies to canine IL-10 receptor alpha and beta subunits; Aminosidine; n-methyl glucamine (Glucantime) and sodium stibogluconate (Pentostam); and Marbofloxacin. We glimpse, from the research, some treatment possibilities for CVL, with protocols that may be more viable, with encouraging results that correspond to the desires of researchers and veterinarians, the staging of the disease and the remission of clinical signs. more research is needed to delve deeper into these protocols, in order to ratify them and disseminate them to the various responsible bodies (WHO, CRMV, MS), thus providing a range of possibilities for tackling this disease that affects so many animals.

Keywords: canine visceral leishmaniasis (CVL); protocols; efficiency.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Formas biológicas dos protozoários causadores de leishmanioses (amastigota, encontrada parasitando as células de vertebrados (A); forma promastigota, encontrada no interior do vetor invertebrado (flebotomíneo) (B)).....	16
Figura 2 – <i>Lutzomyia longipalpis</i> , popularmente conhecido como “mosquito palha”	17
Figura 3 – Distribuição geográfica de <i>Lutzomyia longipalpis</i> no Brasil.....	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Intervalo resumo (2000-2012) de artigos científicos sobre Leishmanioses e LVC.....	11
Tabela 2 -	Intervalo resumo (2012-2022) de artigos científicos sobre LVC (diagnóstico, protocolos, tratamentos).....	12
Tabela 3 -	Especificidades do tratamento da LVC segundo Solano-Gallego <i>et al.</i> (2011)	14

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	10
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 CADEIA EPIDEMIOLÓGICA	16
3.1.1 Agente etiológico	16
3.1.2 Vetores	16
3.1.2.1 Ciclo Biológico	18
3.1.2.2 Transmissão	18
3.2 LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA	18
3.3 LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA	19
3.4 SINAIS CLÍNICOS	20
3.5 DIAGNÓSTICO	21
3.6 PREVENÇÃO E CONTROLE	22
3.7 Protocolos de tratamento instituídas (PTI)	23
3.7.1 PTI I (alopurinol + domperidona + miltefosina):	23
3.7.1.1 Alopurinol	23
3.7.1.2 Domperidona	24
3.7.1.3 Miltefosina	24
3.7.1.4 PTI II (LaSap + Alopurinol)	24
3.7.1.5 PTI III (anfotericina B + alopurinol + prednisona)	25
3.7.1.6 Anfotericina B	25
3.7.1.7 Alopurinol	25
3.7.1.8 Prednisona	26
3.7.1.9 PTI IV (antimoniato de meglumina + alopurinol)	26
3.7.1.9a PTI V (antimoniato de meglumina lipossomal e anticorpos monoclonais anti subunidades alfa e beta do receptor de IL-10 canino)	26
3.8 Outros medicamentos e tratamentos	26
3.8.1 Tratamentos de suporte	27
3.8.2 Alternativa terapêutica com Artemisia annua L	27
3.8.3 Marbofloxacin	27
4. CONCLUSÕES	28
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral canina (LVC) é uma doença crônica causada por um protozoário da família *Trypanosomatidae*, do gênero *Leishmania*, espécie *Leishmania infantum chagasi* que acomete os cães e outras espécies animais, incluindo humanos, transmitida a partir da picada das fêmeas dos flebotomíneos durante seu repasto sanguíneo (Costa, 2011; Queiroz *et al.*, 2012). No Brasil, mosquitos do gênero *Lutzomyia* e as espécies *Lu. longipalpis* e, em menor escala, *Lu. cruzi* são os transmissores da LVC, cuja relevância de antropozoonose reside na progressão da taxa de óbitos em regiões endêmicas (Costa, 2011).

A sintomatologia clínica da LVC varia de acordo com a resposta imune do hospedeiro, podendo variar em caninos desde subclínica e autolimitada até doença grave (Pineda, 2017). Alguns sinais clínicos observados são perda de peso, dificuldade na deambulação, apatia, anorexia, vômito, diarreia, epistaxe, melena, hiperqueratose, perda de pelos, e onicogrifose (unhas anormalmente longas) etc. (Feitosa, 2000).

O diagnóstico da LVC pode ser obtido conforme resultados de exames moleculares, parasitológicos, sorológicos (Ikeda-Garcia; Marcondes, 2007). Dentre os testes sorológicos o Ministério da Saúde recomenda o uso de testes em série para vigilância e monitoramento da infecção canina, sendo a triagem realizada com teste imunocromatográfico rápido, usando o kit DPP (*Dual Path Platform*) para triagem, seguido de confirmação pelo teste de ELISA, EIE-Leishmaniose-Visceral-Canina-Biomanguinhos (EIE-LVC) (Brasil, 2011).

Os protocolos de tratamento obedecem ao que fora previsto na Portaria Interministerial nº 1.426/2008, do Ministério da Saúde e Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), onde é vedado o tratamento de cães portadores de leishmaniose visceral com fármacos de uso humano, para evitar a seleção de cepas resistentes que possam vir a oferecer riscos, sendo apenas permitido o tratamento desses animais com medicamentos registrados no MAPA e que não sejam utilizados em humanos (Brasil, 2008). No Brasil, a única droga leishmanicida aprovada para o tratamento da LVC é a miltefosina (Brasil, 2016). Esta portaria destaca ainda que o tratamento de cães com LVC não se configura como uma medida de saúde pública para controle da doença, logo, fica a cargo exclusivamente do tutor do animal.

É importante destacar que a incidência da leishmaniose visceral em cães tende a anteceder casos de leishmaniose visceral (LV) em seres humanos, desse modo, é de suma importância diagnosticar de forma precoce e correta a doença, bem como implementar

condutas terapêuticas viáveis e efetivas em humanos, assim como o controle da enfermidade em cães (Krolow, 2022).

Por se tratar de uma doença que assola a saúde pública de forma crescente no Brasil, é imprescindível que os médicos veterinários se comprometam a instruir tutores acerca da importância do diagnóstico precoce e de seu controle, a fim de zelar pelo bem-estar animal e a saúde pública (Farias *et al.*, 2022) .

Farias *et al.* (2022) apontam ainda que a partir da aprovação do uso da Miltefosina no Brasil, esse fármaco tornou-se de eleição no tratamento da LVC, devendo compor os protocolos terapêuticos estabelecidos, mas assume que são necessários estudos e pesquisas sobre o tema.

Entretanto, há muita variabilidade na eficácia dos protocolos atualmente utilizados. Sendo assim, elaborou-se o presente trabalho com o objetivo de compilar os protocolos de tratamento da LVC relatados na literatura, verificando sua eficácia. Neste sentido, a importância deste trabalho dar-se pela necessidade de apresentar/discutir condutas terapêuticas que estão sendo estudadas e desenvolvidas, de modo oferecer mais opções (viáveis e acessíveis) para o tratamento da LVC, considerando a defesa e o respeito às vidas humana e animal.

2 METODOLOGIA

A pesquisa consistiu em uma revisão descritiva dos principais protocolos de tratamento da LVC recomendados na literatura. Foram pesquisados artigos nas principais bases de dados – *SciELO*, *Pubmed/medline*, *Web of Science*, Periódicos Capes. Biblioteca digital de teses e dissertações, Biblioteca virtual em Saúde; bem como de sites governamentais.

Por se tratar de uma pesquisa de caráter descritivo, elencamos as características de determinada população, grupo ou fenômeno, estabelecendo relações entre variáveis e define sua natureza, que possibilitará uma melhor caracterização dos protocolos usados no tratamento da LVC.

Os artigos científicos pesquisados foram selecionados a partir de recorte temporal de 2000-2012 e 2012-2022, buscando-se artigos ou textos científicos que abordavam o tratamento da LVC.

Quadro 1: Intervalo resumitivo (2000-2012) de artigos científicos sobre Leishmanioses e LVC.

ANO	TÍTULO	AUTOR (ES)
2000	Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil	Nery; Vieira
	Impacto da estratégia de triagem/eliminação de cães com infecção por <i>Leishmania</i> sp. no controle/prevenção da Leishmaniose visceral canina.	Moreira Duarte <i>et al</i>
2001	Protocolos terapêuticos e controle da leishmaniose visceral canina.	Ribeiro; Michalick
2002	Aplicabilidade de uma fração carboxiterminal da proteína HJSP70 para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina.	Geane
2004	Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas.	Gontijo
2005	Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais.	Barata <i>et al</i>
2007	Clínica Veterinária.	Ribeiro, V.M
2007	Métodos de diagnóstico da leishmaniose visceral canina.	Ikeda-Garcia; Marcondes
2007	Leishmaniose visceral canina: aspectos de saúde pública e controle.	Camargo <i>et al</i>
2007	Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral urbana no Brasil.	Boraschi; Nunes
2008	Controle e tratamentos da Leishmaniose visceral canina.	Oliveira; Antônio
2008	Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina	Silva
	Leishmaniose em cães: revisão de literatura	Saito
2009	Alterações Eritropoéticas e Leucopoéticas na Leishmaniose Visceral Canina	Abreu
2010	Controlo of visceral Leishmaniasis in Latin America: a systematic review.	Romero; Boelaert
2011	Análise da ocorrência da Leishmaniose visceral canina, perfil epidemiológico e desfecho dos animais soropositivos em Florianópolis entre 2010 e 2021.	Teixeira
2012	Leishmaniose visceral canina – Revisão de literatura. Ver de medicina veterinária. Ano X – Número 19 – julho de 2012.	Schimming

2012	Leishmaniose Visceral Canina (LVC): revisão de literatura e estudo comparativo entre as técnicas de citopatologia, histopatologia e imuno-histoquímica no diagnóstico da LVC em cães naturalmente infectados do Distrito Federal.	Cardoso
2012	Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática.	Faria; Andrade

Quadro 2: Intervalo resumitivo (2012-2022) de artigos científicos sobre LVC (diagnóstico, protocolos, tratamentos).

ANO	TÍTULO	AUTOR
2013	Tratamento da Leishmaniose visceral canina revisão de bibliografia	Eckert
2014	Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control.	Dantas-Torres; Brandão-Filho
2014	Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral.	Ministério da Saúde
2015	Manual Técnico de Leishmanioses Caninas Leishmaniose Tegumentar Americana e Leishmaniose Visceral	Júnior <i>et al</i>
2015	Avaliação da carga parasitária em cães com infecção natural: <i>Leishmania (Leishmania) infantum chagasi</i> , submetidos a tratamento experimental	Nascimento
2016	Avaliação de um protocolo imunoterapêutico contra leishmaniose visceral canina utilizando Lasap associada ao Alopurinol.	Clasta
2017	Farmacocinética do Alopurinol em cães tratados para Leishmaniose visceral adquirida.	Jesus
2018	A prática do tratamento na Leishmaniose visceral canina (LVC) em clínicas veterinárias, cuidados e protocolos.	Albuquerque; Langoni
2018	Leishmaniose visceral: cenários epidemiológicos e desafios.	Marzochi
2018	Análise comparativa entre os diferentes protocolos utilizados para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina	Bertollo; Tolezano
2018	Diretrizes para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção da Leishmaniose canina.	Fonseca
2019	Novos desafios na qualidade de vida dos animais infectados por Leishmaniose visceral – uso da Miltefosina	Nogueira
2020	Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura.	Rocha; Shiosi; Freitas

2020	Leishmaniose Visceral no Nordeste Brasileiro: aspectos espaço-temporal e variabilidade climática.	Lima
2020	Uso do Alopurinol e associações como tratamento alternativo para Leishmania visceral canina.	Siebra; Lima
2021	Abordagem da leishmaniose visceral canina (LVC) por médicos veterinários	Moustapha; Magdanelo; Ellh; Multari; Tellaroli; Santos
2021	Problemas relacionados ao uso de anfotericina B em cães com Leishmaniose.	Mendonça <i>et al</i>
2022	Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral no Nordeste.	Silva <i>et al</i>
2022	Leishmaniose visceral canina: Revisão	Freitas
2022	Fatores de risco e estratégias de controle da leishmaniose visceral no Brasil: uma revisão sistemática.	Furtado
2022	Folhas de artemisia annua L. (asterolacea) com atividade antileishmania no tratamento da leishmaniose tegumentar em humanos	Júnior

O tratamento da leishmaniose visceral humana é realizado seguindo protocolos e drogas recomendadas pelo Ministério da Saúde. No Brasil, os medicamentos comumente utilizados para o tratamento da LV são o antimoníato pentavalente e a anfotericina B – droga leishmanicida mais potente e, cuja ação dá-se sob as formas promastigotas e amastigotas, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Brasil, 2011).

Para evitar o risco de desenvolvimento de resistência parasitária às drogas foi proibido o tratamento de cães com LVC com drogas de uso humano ou não registrados no MAPA (Brasil, 2008). Em 2016 foi autorizada a primeira droga para tratamento da LVC no Brasil, a miltefosina, conforme Nota Técnica conjunta nº 001/2016 assinada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2016).

Entretanto, apesar da aprovação da miltefosina para o tratamento da LVC, a terapêutica com esta droga não se constitui como medida de saúde pública para controle da doença e sim, uma escolha única, exclusiva e individual do tutor do animal, conforme previsto na Nota Técnica nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA, ressaltando a necessidade de reavaliação clínica, laboratorial e parasitológica periódica pelo médico veterinário, podendo ser necessária a realização de novo ciclo de tratamento e é recomendado a utilização de produtos para repelência do vetor da LVC (Brasil, 2016).

Os protocolos, segundo o estadiamento da doença, abrangem agentes imunomoduladores, leishmanicidas e leishmanistáticos. O principal intuito do tratamento reside na redução da carga parasitária do cão, de maneira a mitigar totalmente a capacidade infectante e aumentar a resposta imune com consequente melhora clínica (Brasileish, 2019).

Objetivando contribuir para a melhor eficácia do tratamento, há uso de medicamentos (atividades sinérgicas ou aditivas) concomitantemente nas terapias (Solano-Gallego *et al.*, 2011; Uliana; Trinconi; Coelho, 2017) (Quadro 3). Além disso, diversos estudos relataram que os protocolos usam medicamentos com ações específicas e conjuntas, sendo elas:

- Imunomoduladores/estimuladores supressores: melhoram a resposta imune (levamisol, domperidona, cimetidina);
- Imunossupressoras: (prednisona, dexametasona);
- Leishmanistáticas: impedem a replicação do parasito (alopurinol);
- Leishmanicida: eliminam protozoário (miltefosina/Milteforan TM (não uso humano));

Quadro 3 – Especificidades do tratamento da LVC segundo Solano-Gallego *et al.* (2011)

Estádios clínicos	Sorologia	Sinais clínicos	Resultados laboratoriais	Terapia	Prognóstico
Estádio I Sem doença	Positiva com níveis de anticorpos baixos a médios/ parasitológico negativo	Ausente	Sem alterações	Imunoterapia + imunomodulação	Bom
Estádio II Sem Doença/ Doença leve	Negativa ou positiva com níveis de anticorpos baixos a médios/parasitológico positivo	Sinais clínicos ausentes a leves, como linfadenopatia periférica, dermatite papular, emagrecimento discreto	Geralmente sem alterações. Perfil renal normal	Imunoterapia + imunomodulação + alopurinol	Bom
Estádio III Doença moderada	Positiva com níveis de anticorpos baixos a altos/ parasitológico positivo	Sinais do estágio II, além de outros como lesões cutâneas difusas ou simétricas, onicogribose, ulcerações, anorexia e emagrecimento	Anemia não regenerativa leve, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, síndrome da hiperviscosidade do soro (proteínas totais >12 g/dl) oriundos da formação de imunocomplexos, tais	Imunoterapia + imunomodulação + alopurinol Seguir as diretrizes da IRIS para o manejo da nefropatia e	Mediano

			como uveíte e glomerulonefrite. <u>Subestádios</u> a) Perfil renal normal (creatinina <1,4 mg/dl; RPC <0,5 b) Creatinina <1,4 mg/dl; RPC = 0,5-1	controle PSS	
Estádio IV Doença grave	Positiva com níveis de anticorpos médios a altos/parasitológico positivo	Sinais do estágio III, além de sinais originários de lesões por imunocomplexos: vasculite, artrite, uveíte, glomerulonefrite	Alterações do estágio III, além de DRC no estágio 1 (RPC > 1) ou 2 (creatinina 1,4-2 mg/dl) da IRIS	Imunoterapia + imunomodulação + alopurinol Seguir as diretrizes da IRIS para o manejo da DRC e controle PSS	Reservado a desfavorável
Estádio V Doença muito grave	Positiva com níveis de anticorpos médios a altos/ parasitológico positivo	Sinais do estágio IV, além de tromboembolismo pulmonar ou síndrome nefrótica e doença renal em estágio final	Alterações do estágio IV, além de DRC no estágio III (creatinina 1,1-5 g/dl) e IV (creatinina >5 mg/dl) da IRIS, ou síndrome nefrótica (marcada proteinúria com RPC >5)	Imunoterapia + imunomodulação + alopurinol Seguir as diretrizes da IRIS para o manejo da nefropatia e controle PSS	Desfavorável

3 REVISÃO DE LITERATURA

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários de mais de 20 espécies de *Leishmania* (Abadias-Granado *et al.*, 2021).

São antroponoses de grande importância para saúde pública, pois consistem em um complexo de doenças que podem apresentar um quadro clínico importante e vasta diversidade epidemiológica (Brasil, 2017). De acordo com o Manual Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (2017), as leishmanioses têm ampla distribuição mundial e, no Brasil, com vasta diversidade de agentes, reservatórios e vetores. Fato este que alerta sobre a necessidade de vigilância e de monitoramento constantes em unidades territoriais, sobretudo àquelas áreas com maior índice da doença, assim como as condições socioambientais e econômicas.

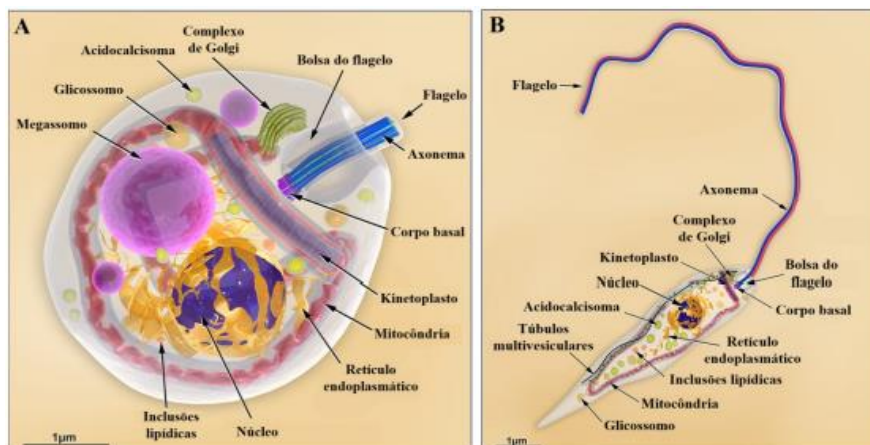
Neste trabalho, abordaremos apenas a leishmaniose visceral.

3.1 CADEIA EPIDEMIOLÓGICA

3.1.1 Agente etiológico

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infecciosa, zoonótica, causada pelo protozoário *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* (Nina *et al.*, 2023), um parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear de hospedeiros vertebrados. Nos hospedeiros vertebrados, quando infectados, predomina a forma amastigota, não flagelada e não infectante, do parasita e nos flebotomíneos vetores, a forma promastigota, a qual é flagelada e infectante (Brasileish, 2019), conforme apresentado na figura 1.

Figura 1- Formas biológicas dos protozoários causadores de leishmanioses (amastigota, encontrada parasitando as células de vertebrados (A); forma promastigota, encontrada no interior do vetor invertebrado (flebotomíneo) (B).



Fonte: adaptado de Teixeira *et al.* (2013).

3.1.2 Vetores

Os vetores da LVC são os mosquitos que recebem o nome de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* (*Lu*) (Nina *et al.*, 2023), sendo conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquiras, birigui e cangalha (Figura 2). No Brasil, duas espécies se relacionam com a transmissão da doença: a *Lu. cruzi* e a *Lu. longipalpis*, sendo esta última considerada a principal espécie transmissora da *L. infantum chagasi* no Brasil (Brasil, 2006; Vilela *et al.*, 2014). A espécie *Lu. longipalpis* está amplamente distribuída no Brasil, não tendo sido registrada apenas nos estados do Acre, Amazonas, Amapá e Santa Catarina (Vilela *et al.*,

2014), (Figura 3).

A LV no contexto do continente americano possui ampla distribuição geográfica e apresenta caráter endêmico em treze países, sendo registrados 65 934 casos novos de 2001 a 2019 (Lago *et al.*, 2020). No Brasil, segundo dados do MS (Brasil, 2021) há presença do vetor nas 21 unidades e Distrito Federal, inclusive com notificações de casos autóctones da doença em humanos. No Nordeste, houve mais de 49% dos casos; na região Norte houve maior número de municípios com transmissão (Brasil, 2023).

Figura 2- *Lutzomyia longipalpis*, popularmente conhecido como “mosquito palha”.

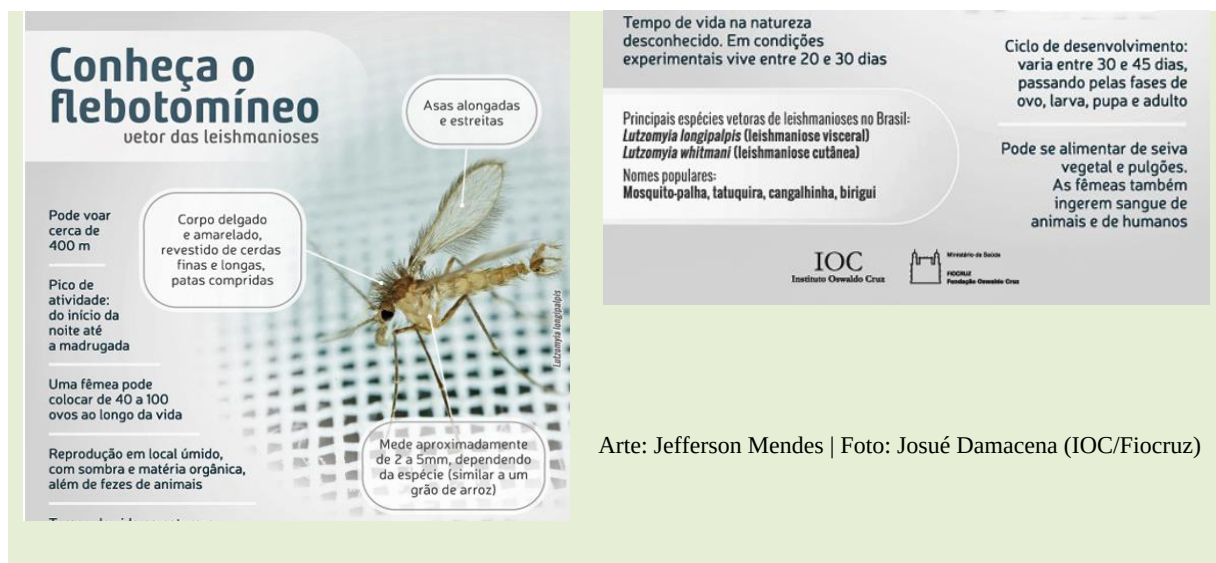


Figura 3- Distribuição geográfica de *Lutzomyia longipalpis* no Brasil.



Fonte: Vilela *et al.* (2014)

3.1.2.1 Ciclo Biológico

O ciclo biológico da *Lu. longipalpis* ocorre em ambiente terrestre e contém quatro fases de desenvolvimento: ovo, larva, pupa e adulto. Os ovos são depositados sobre um substrato úmido no solo repleto de matéria orgânica, subsidiando assim, a alimentação das larvas (Brasil, 2006).

O repasto sanguíneo dos flebotomíneos é crepuscular e noturna. Eles costumam ser encontrados dentro ou próximo dos domicílios, em locais onde há fontes de alimento. Tendem a permanecer em repouso no período diurno, em locais úmidos e protegidos do sol, vento e de predadores (Brasil, 2006). Para que ocorra o ciclo biológico da LCV é necessário que haja a interação entre o hospedeiro invertebrado e o vertebrado.

3.1.2.2 Transmissão

Trata-se de um ciclo de transmissão complexo, por envolver vários fatores biológicos e não biológicos. A infecção do vetor ocorre quando as fêmeas dos flebotomíneos, durante o repasto sanguíneo, ingerem macrófagos parasitados com as formas amastigotas de *Leishmania*. As formas intracelulares são liberadas no trato digestivo do inseto, se diferenciam em formas promastigotas, se multiplicam por divisão binária e tornam-se paramastigotas (flagelada, mas não infectante) colonizadoras do esôfago e a faringe do vetor. Após a diferenciação para promastigotas metacíclicas (infectantes), migram para a probóscide do inseto, podendo infectar um novo hospedeiro mamífero. As promastigotas inoculadas nos hospedeiros são fagocitadas, transformam-se em amastigotas migrando para fígado, baço, medula óssea e linfonodos (Rey, 2001; Brasil, 2006; Marcondes, 2007; Greene, 2015).

A transmissão para humanos ocorre por meio da picada de insetos vetores que se infectam ao picar cães infectados pelo protozoário da espécie *Leishmania chagasi* (Donato *et al.*, 2013).

3.2 LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA

De acordo com a OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde, 2022), a LV é uma doença zoonótica, na qual interagem seres humanos, animais e meio ambiente.

A distribuição ocorre na Ásia, na Europa, no Oriente Médio, na África e nas Américas – neste continente a nomenclatura é Leishmaniose Visceral Americana (LVA) ou calazar neotropical (Opas, 2022). A ocorrência da LV nos diversos continentes é indicativa da relevância da mesma para a Saúde Pública. Dos casos registrados na América Latina, 90% ocorrem no Brasil sendo considerada doença endêmica nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste (Jaime *et al.*, 2016; Herrera *et al.*, 2020; Brasil, 2022). Em 2021 os cinco municípios que registraram o maior número de casos foram Fortaleza (Ceará), Belo Horizonte (Minas Gerais), São Luís (Maranhão), Araguaína (Tocantins) e Parauapebas (Pará) (Opas, 2022).

Deve-se destacar que no período de 2001 a 2021, a média anual de casos de LV nas Américas foi de 2.488 casos (Opas, 2022). Conforme dados do Ministério da Saúde (2022), o padrão de transmissão da doença não se limita a ambientes silvestres, mas abrange também centros urbanos. Quanto à letalidade em humanos, houve crescimento, passando de 3,1% em 2000 para 7,1% em 2012 (Brasil, 2022).

3.3 LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

As leishmanioses são enfermidades infecciosas parasitárias e antroponose, de distribuição mundial, cujo vetor é o flebótomo do gênero *Lutzomyia*. Há duas formas clínicas: cutânea e visceral (Greene, 2015; Megid *et al.*, 2018).

Na LVC, os cães, que no geral desenvolvem a forma visceral, podem apresentar sintomatologia específica e/ou serem assintomáticos, com resistência à infecção. Quanto aos sinais clínicos, comumente tem-se perda de peso, polidipsia, poliúria, vômito, diarreia, melena, apatia, debilidade muscular, tosse, epistaxe e espirros (Nelson; Couto, 2015). Deve-se salientar que, mesmo na ausência de sinais e lesões, os cães naturalmente infectados apresentam *Leishmania* na pele com cargas parasitárias moderada a intensa (Queiroz *et al.*, 2010). Dessa forma, os cães são relevantes reservatórios da infecção no ciclo de transmissão da leishmaniose, devido: considerável suscetibilidade à infecção; presença de parasitas cutâneos; brigas territoriais e convivência interespecie, no caso, com humanos (Ribeiro *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2019).

Por estes motivos, o Ministério da Saúde considera que, no ambiente urbano, os cães domésticos são a principal fonte de infecção e reservatórios de leishmanias e a enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos (Brasil, 2006).

3.4 SINAIS CLÍNICOS

Neste tópico trataremos apenas dos sinais clínicos da doença em cães.

Conforme o Guia de Orientação para a Vigilância da Leishmaniose Visceral Canina (Brasil, 2006), a LVC pode ocorrer de forma assintomática ou sintomática, variando de oligo a polissintomática desta forma. Em assintomáticos há ausência de sinais clínicos sugestivos da infecção por *Leishmania*. Nos oligossintomáticos têm-se sinais clínicos escassos como adenopatia linfóide, pequena perda de peso e pelo opaco. Em sintomáticos há adenopatia linfóide, perda de peso, pelo opaco, alterações cutâneas, ceratoconjuntivite e paresia de membros posteriores.

A infecção por *Leishmania* é sistêmico crônico, podendo apresentar-se nas formas: a) aguda e grave, levando ao óbito em poucas semanas; b) evolução latente, podendo ser assintomática ou sintomática (Luvizotto, 2006).

Os sinais clínicos variam, dependendo da espécie do parasito e da resposta imune do hospedeiro, podendo comprometer pele, mucosas e vísceras.

Inicialmente há lesões cutâneas, descamação e eczemas, localizadas principalmente no focinho e orelhas, alterações neurológicas (Silva, 2007; Arruda, 2009).

Outros sintomas mais comuns incluem caquexia, lesões oculares, inflamação crônica das meninges, hipergamaglobulinemia, hepatoesplenomegalia, anemia, lesões neurológicas, linfadenopatia, úlceras, alopecia multifocal, lesões crostosas na orelha, focinho e região periorbital, descamação furfurácea e onicogribose. Presença de parasita no coração, necrose e degeneração das fibras do miocárdio; função renal alterada, lesões no trato gastrointestinal.

Dantas (2006) e Solano-Gallego (2011), apresentam alguns sinais clínicos e resultados laboratoriais comuns em cães positivados para LVC, tais sinais clínicos estão presentes na maioria dos artigos pesquisados, tem-se:

1. Animais que apresentaram linfadenomegalia generalizada, emese, perda de peso, letargia, mucosas pálidas, inapetência, esplenomegalia, poliúria, polidipsia, hipertermia e diarreia, apresentaram resultados ambulatoriais com alteração das Proteínas séricas, como a diminuição da proporção albumina/globulina, hiperglobulinemia, hipoalbuminemia.
2. Animais que apresentaram dermatites (ulcerativa, nodular, papular, pustular, exfoliativa não pruriginosa presença e/ou ausência alopecia), também apresentaram anemia não-regenerativa, leucocitose ou leucopenia, trombocitopenia, hemostasia em desequilíbrio.

3. Animais que apresentaram Uveíte anterior, alterações neurológicas, epistaxe, claudicação, apresentaram proteinúria leve a grave, azotemia renal, atividade de enzimas hepáticas elevadas.

3.5 DIAGNÓSTICO

É relevante e imprescindível o diagnóstico clínico multidisciplinar, considerando o histórico do animal, avaliação dos sinais clínicos, dados laboratoriais (Nogueira, 2015).

O diagnóstico clínico da LVC é um grande desafio, tendo em vista que 60 a 80% dos cães soropositivos são assintomáticos (Faria; Andrade, 2012).

Quanto ao diagnóstico e tratamento dos pacientes humanos, segundo o Ministério da Saúde (2006) há de se realizar imediatamente a confirmação parasitológica da doença, bem como o diagnóstico sorológico, sem postergação do início do tratamento.

Quanto ao diagnóstico clínico da LVC, possui evolução lenta e início insidioso, com apresentação clínica de febre, esplenomegalia, hepatomegalia, características das lesões de pele (localizada, única, múltipla). É importante lembrar que esses sinais clínicos são inespecíficos, assim, podem se manifestar em outras doenças.

O diagnóstico clínico da LVC possui considerável dificuldade, pois há porcentagem de cães assintomáticos ou oligossintomáticos, bem como algumas similaridades com outras enfermidades infecto-contagiosas que acometem os cães. Todavia, há maneiras que possibilitam o diagnóstico clínico possível a partir da apresentação dos sinais clínicos comuns à doença e/ou da presença do animal em regiões de transmissão estabelecida (Brasil, 2014).

Ainda, acerca dos diagnósticos, podemos citar:

- 1- diagnóstico epidemiológico: animal é proveniente de área endêmica; verificar se o caso é autóctone, sendo possível identificar tríade epidemiológica da doença, ou seja, vetor-parasita-Reservatório (Dantas-Torres; Brandão-Filho, 2006; Mills, 2015; Vilas *et al.*, 2014).
- 2- diagnóstico sorológico: Ensaio enzimático (ELISA), imunofluorescência Indireta (RIFI); Diagnósticos parasitológicos direto; Também diagnósticos por citologia; histologia; imuno-histoquímica;
- 3- diagnóstico pela Reação em Cadeia de Polimerase (PCR): possibilita a ampliação da sequência de DNA do parasito, que pode ser detectado em diferentes amostras biológicas (Ramos *et al.*, 2012).

Exames como o ELISA e RIFI detectam anticorpos no sangue, no entanto podem possibilitar maior número de casos falso positivos por causa de possíveis reações cruzadas com outras doenças e seus agentes. Assim como há risco de ocorrer uma detecção de anticorpos deficitária, de acordo com o tempo da infecção (nesse caso inicial), antes da soroconversão (Silva *et al.*, 2001). Outra opção de exame é pesquisa parasitológica por punção de medula óssea, baço e linfonodo, tendo como ponto negativo, por causa da distribuição heterogênea do parasita, propiciando a ocorrência de falso negativo (Silva *et al.*, 2001).

Ainda de acordo com Silva *et al.* (2001) outra forma de diagnóstico é o molecular que corresponde a reação em cadeia de polimerase (PCR), onde se busca o DNA do parasita pelo aspirado de medula óssea e linfonodos, sangue e urina. Esse método é menos invasivo, mas sua sensibilidade varia de acordo com a amostra.

3.6 PREVENÇÃO E CONTROLE

No contexto Brasileiro, conforme o Ministério da Saúde, a prevenção da LV baseia-se em três pilares: 1. diagnóstico e tratamento precoces dos casos humanos; 2. redução da população de flebotomíneos e 3. eliminação dos reservatórios domésticos (eutanásia dos cães infectados) (Brasil, 2019).

A OMS também indica práticas de prevenção a fim de mitigar a proliferação do vetor da LVC, como: limpeza de ambientes; uso de inseticidas ambientais (deltametrina e cipermetrina) aplicações semestrais, dependendo das condições epidemiológicas da doença; plantas repelentes de insetos; evitar passeios noturnos com os cães; coleira impregnada com deltametrina a 4% (Brasil, 2006). Deve-se destacar que desde 2006 o MS incluiu o uso de coleiras repelentes como medida de saúde pública sendo indicadas como proteção individual para os cães contra picadas de flebotomíneos (Brasil, 2006).

Dentre outras formas de prevenção, tem-se: as vacinas, as quais promovem efeito protetor e redutor da transmissão em cães (as vacinas estão suspensas pelo Ministério da Saúde desde maio 2023); Repelentes tópicos, coleiras (constituído por Dinotefuran, Permetrina e Piriproxifen); e Eutanásia.

A Lei nº 14.228/21, apresenta, nos artigos iniciais, proibição da eutanásia de cães e de gatos pelos órgãos de controle de zoonoses, canis públicos e estabelecimentos oficiais congêneres, com exceção da eutanásia nos casos de males, doenças graves ou enfermidades infectocontagiosas incuráveis que coloquem em risco a saúde humana e a de outros animais. Caso se opte pela eutanásia há exigência de laudo técnico; do resgate do animal por entidade de proteção dos animais e tais devem ter acesso irrestrito à documentação que comprove a legalidade da eutanásia (Brasil, 2021).

3.7 PROTOCOLOS DE TRATAMENTO INSTITUÍDAS (PTI)

Os fármacos leishmanicidas, no tratamento da LVC, devem atuar no metabolismo do parasito de modo a inibir sua glicogenólise, reduzindo assim a produção de ATP, como também modificar a permeabilidade da membrana da *Leishmania*, causando sua destruição, através da ligação do fármaco leishmanicidas aos esteróis do parasito (Ribeiro, 2008).

Conforme Solano-Gallego *et al.* (2011), a protocolos com drogas leishmanicidas podem apresentar cura clínica, todavia, os cães permanecem fonte de infecção. Por esse motivo, para o Ministério da Saúde, o tratamento de cães com LVC não constitui medida de saúde pública (Brasil, 2016), recomendando-se o uso de coleira repelente nos animais tratados e em tratamento e acompanhamento veterinário.

3.7.1 PTI I (alopurinol + domperidona + miltefosina):

3.7.1.1 Alopurinol

O alopurinol tem ação leishmanioestática de baixa toxicidade, apresentando ação efetiva quando combinada com outras medicações; usado isoladamente ou associado com antimoniais pentavalentes, drogas anti-*Leishmania* e/ou imunomoduladoras (Reguera *et al.*, 2016).

Pesquisas e testes mostraram que quando administrado isoladamente em período mínimo de 60 dias induz gradativamente a remissão dos sinais clínicos e os níveis de anticorpos específicos circulantes (Nascimento, 2015; Ikeda-Garcia, 2007).

O alopurinol pode apresentar como efeitos colateral a produção de cálculos de xantina. A indicação de sua administração é que seja realizada por via oral, BID, ou seja, a cada 12

horas, na dosagem de 10-15 mg/kg, podendo ser utilizado por 180 dias ou por tempo indeterminado.

Eficácia do protocolo: o alopurinol isoladamente é ineficaz no tratamento tanto da LVC, todavia quando associado a outros fármacos, há bom sinergismo (Lima *et al.*, 2007). O protocolo de associação com antimoniato de meglumina com alopurinol se apresenta muito eficaz para LVC.

Evidência de cura parasitológica: carga parasitária sob controle.

3.7.1.2 Domperidona

A domperidona possui ação imunomoduladora. Tem eficácia no controle e diminuição dos sinais clínicos, estimulando a produção de prolactina, a produção de linfócitos Th1 (imunidade celular) e de IL-2, IL-12, INF- γ e TNF- α , levando à ativação dos macrófagos seguida da diminuição da população de Th2 (Gómez-Ochoa *et al.*, 2007; Travi, *et al.*, 2018).

3.7.1.3 Miltefosina

A miltefosina, medicamento antitumoral, ação antiparasitária direta, dependente do sistema imunológico funcional, baixa toxicidade, inibe a biossíntese do receptor de glicosil fosfatidil inositol (GPI), molécula chave para sobrevivência intracelular da *Leishmania* spp., interferindo na síntese de fosfolipase e proteína quinase C, que são *Leishmania*-específicas, causa danos na membrana do parasito com consequente apoptose, possui propriedades imunomoduladoras (Miró *et al.*, 2009; Nogueira *et al.*, 2019; Taslimi; Zahedifard; Rafati, 2016).

Efeitos colaterais: náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, sonolência, inapetência, epigastralgia.

3.7.1.4 PTI II (LaSap + Alopurinol)

Trata-se de tratamento, protocolo com imunoterápico LaSap (antígenos totais de *L. amazonensis* associado a saponina) associado ao Alopurinol.

O presente protocolo auxilia na resposta Th1, melhorando consideravelmente as dermatites, escore corporal, sintomas clínicos, preservação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, reduz os níveis séricos de Ig-G, induz a linfoproliferação contra antígenos solúveis de *L. infantum*.

A vacina LaSap + alopurinol são relatos, por exemplo, em pesquisas e testes realizados por Clasta (2021). Quanto à eficácia do protocolo, os mesmos autores comprovaram que, após 180 dias de tratamento, os animais apresentaram ligeiro aumento no parasitismo na pele, indicando que a imunoterapia não promove a cura esterilizante no cão.

Evidência de cura parasitológica: controle parasitário com doses imuno terapêuticas subsequentes.

Dose, duração do tratamento: VS, dose (300 microgramas de antígeno associado a 300 microgramas do adjuvante saponina, em um volume total de 1ml de solução com intervalo de sete dias entre elas e após a terceira dose o tratamento com o Alopurinol (10 mg/kg 2x ao dia), durante dois meses.

3.7.1.5 PTI III (anfotericina B + alopurinol + prednisona)

3.7.1.6 Anfotericina B

A anfotericina B tem ação leishmanicida. Age nas formas promastigotas e amastigotas, apresentando eficácia clínica acima de 90%, diminui os níveis de anticorpos e promove equilíbrio nos níveis da albumina. Apesar da proibição, por sua indicação no tratamento de leishmaniose em humanos, a Anfotericina B e os Antimoniais Pentavalentes compõem o protocolo de alguns veterinários de acordo com estudos (Ribeiro *et al.*, 2020).

3.7.1.7 Alopurinol

A administração isolada do alopurinol por menos de 60 dias possibilita lenta remissão dos sinais clínicos e diminuição do nível de anticorpos específicos circulantes (Ikeda-Garcia, 2007).

3.7.1.8 Prednisona

A prednisona, presente no protocolo III, é um glicocorticóide com efeito imunossupressor. Possui ação diurética, anti-inflamatória.

Efeito colateral: nefrotoxicidade, tremores, náuseas, vômitos, diarreia, flebites.

3.7.1.9 PTI IV (antimoniato de meglumina + alopurinol)

O Antimoniato de meglumina, usado no tratamento da LVC ou calazar. O antimoniato de meglumina é um fármaco eficaz, com ação inibidora da glicólise e oxidação dos ácidos gordos do parasita. Na associação do antimoniato de meglumina e alopurinol há considerável percentagem de melhora clínica em 1–3 meses.

Efeitos colaterais antimoniato de meglumina: dispneia, edema facial, erupção cutânea, reação febril transitória.

3.7.1.9a PTI V (antimoniato de meglumina lipossomal e anticorpos monoclonais anti subunidades alfa e beta do receptor de IL-10 canino)

O PTI V, com uso de antimoniato de meglumina lipossomal e anticorpos monoclonais está presente na tese de doutorado de Jamile Cardoso (2018), cuja descreve da atuação:

I- antominato, com propriedade lipossomal captada pelas células do sistema fagocitário mononuclear, que há em órgãos - fígado, baço e medula óssea - de predileção para Leishmania.

II- anticorpos monoclonais, que concomitantemente ao processo de fagocitose, os lipossomas/fármaco atua no parasito.

A pesquisadora, após testes, apresenta a eficácia dos tratamentos I e II na homeostasia dos parâmetros hemato-bioquímicos, imunológicos, parasitológicos e clínicos no início e pós tratamento (T30 e T90), todavia, afirma que passados 180 dias houve falhas em restabelecer os parâmetros supramencionados ao término dos tratamentos (T180).

3.8 OUTROS MEDICAMENTOS E TRATAMENTOS

Aminosidina é um antibiótico cuja ação é inibir a síntese proteica e permeabilidade da membrana plasmática dos parasitos. Os efeitos colaterais conhecidos são principalmente a nefrotoxicidade e surdez.

3.8.1 Tratamentos de suporte

Antibioticoterapia sistêmica, terapia tópica com banhos utilizando shampoos queratolíticos, sprays hidratantes e ampolas com repositores de barreira cutânea. A terapia oftálmica consistiu em colírios à base de antibióticos e antiinflamatório esteroidal (AIE), antiinflamatório não esteroidal (AINE).

3.8.2 Alternativa terapêutica com *Artemisia annua* L

A *Artemisia annua* L trata-se de fármaco antiparasitário (endoperóxido sesquiterpeno artemisinina); antifúngico, inseticida, alelopática, antibacteriana, antimalárica *in vivo*; antioxidante (Baptista, 2019). Há na *Artemisia annua* L consideráveis concentrações de taninos (antiparasitária, ação positiva sobre o sistema imune, reduz metabolismo do parasita) e flavonoides (antiparasitária).

A ação farmacocinética apresenta “interferência nas proteínas de transporte na função mitocondrial do parasita, modulação da função imune do hospedeiro e inibição da angiogênese” (Baptista, 2019).

No protocolo utilizado da artemisinina a dihidroartemisinina - 23 mg/Kg por VO, pico atuação após 12h - constatado que considerável quantitativo do fármaco foi eliminada nas fezes, de maneira que a administração por VO prejudicou presença de níveis terapêuticos sanguíneos melhores. O protocolo acima mencionado, segundo Júnior *et al.* (2022), o tratamento terapêutico com *Artemisia annua* L deve nortear-se considerando aspectos clínicos gerais e individuais dos soropositivos.

3.8.3 Marbofloxacin

Marbofloxacin, fluoroquinolona sintética de terceira geração, apresenta atividade potente contra várias bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Prescott *et al.*, 2000; Meunier *et al.*, 2004; Rougier *et al.*, 2008). A marbofloxacin inibe a enzima bacteriana DNA girase (ou topoisomerase II), e como a *Leishmania* apresenta uma estrutura genômica que exibe maiores semelhanças com as bactérias, esse fármaco atua também sobre a DNA girase do parasito (Mamjuder, 1988; Slunt *et al.*, 1996; Chakraborty e Prescott *et al.*, 2000).

Na LCV, atividade leishmanicida da Marbofloxacin ocorre de maneira indireta via TNF- α e Óxido nítrico (NO) via sintase (Vouldoukis *et al.*, 2006). A dose recomendada é de

2mg/kg/dia durante 28 dias, com a qual 83% dos cães apresentaram boa resposta com diminuição dos sinais clínicos (Rougier *et al.*, 2008), além da redução da carga parasitária nos linfonodos após três meses. Esse fármaco, também tem mostrado bons resultados *in vitro* (Vouldoukis *et al.*, 2006).

Segundo Rougier *et al* (2012) a eficácia foi demonstrada em 68,9% dos cães, sendo que 23,8% foram clinicamente curados após três meses, além disso a evolução dos parâmetros hematológicos e bioquímicos foram satisfatórios. A recaída foi observada em 52,6% dos cães com aproximadamente 5,5 meses após a conclusão do tratamento. Contudo, não apresentou cura parasitológica com persistência do parasito nos linfonodos (Rougier *et al.*, 2012).

Amante *et al.* (2020) descreve a marbofloxacin como um fármaco com promissora atividade leishmanicida por sua ação direta sobre as formas amastigotas de *Leishmania chagasi*. E lembra que ela fora desenvolvida visando o uso na medicina veterinária, o que a torna viável para o tratamento da LVC.

O tratamento com marbofloxacin evidenciou diminuição dos níveis de H₂O₂, IL-1 β , IL-6 e TNF- α a depender de sua dose em macrófagos infectados. Os resultados indicam o efeito leishmanicida da marbofloxacin em macrófagos infectados e ações imunomoduladoras nessas células (Amante, 2020).

4. CONCLUSÕES

Em pesquisa realizada com 65 médicos veterinários de vários estados, Santos *et al.* (2021) relatam que 80% dos veterinários indicavam o tratamento no caso de leishmaniose confirmada. Dentre os protocolos recomendados, 75,4% indicavam o uso da miltefosina e 67,7% do alopurinol e tratamento de suporte (73,8%). Estes autores relataram ainda que os veterinários baseiam a escolha do tratamento dos cães levando em consideração o nível socioeconômico do tutor e de sua responsabilidade e presença nas consultas.

De acordo com o exposto no decorrer do trabalho, vimos que há opções de protocolos de tratamento para LVC que buscam o estadiamento da doença, tratar os sinais clínicos, melhorar o quadro clínico e oferecer uma maior qualidade de vida do animal. Percebemos que os melhores resultados foram obtidos nos protocolos que não se basearam em monoterapias, preconizando a associação de fármacos com potencial leishmanicidas e leishmanióstáticos, assim como favorecer a imunidade do paciente. Exemplo disso é o alopurinol, o qual quando usado isoladamente se mostrou ineficaz no tratamento tanto da LVC, todavia quando associado a outros fármacos, demonstra bom sinergismo (Lima *et al.*, 2007).

Por se tratar de uma doença zoonótica, sem cura definitiva e podendo acometer o paciente com manifestações clínicas que o debilitem e diminuam consideravelmente sua qualidade de vida, fica a cargo do tutor a opção por tratar o animal (Brasil, 2006), considerando a possibilidade do estadiamento da doença, assim como o controle de seus sinais clínicos a partir do uso dos possíveis tratamentos atuais.

A marbofloxacin tem demonstrado um potencial como leishmanicida, em concentração não citotóxica e com efeito imunomodulador em macrófagos infectados, com a capacidade *in vitro* contra formas amastigotas de *L. chagasi* no interior de macrófagos. Embora sejam necessários mais estudos experimentais para confirmar essa capacidade *in vivo*.

Observa-se que, apesar de proibido o tratamento de cães LVC utilizando drogas usadas para o tratamento da LV humana ou não registradas no MAPA para tal finalidade (Brasil, 2008), 9,2 e 7,7 de 65 veterinários clínicos entrevistados ainda indicam o uso de anfotericina B e antimonial pentavalentes no tratamento de cães com LVC (Santos *et al.*, 2021).

Além disso, observa-se vários relatos de tratamentos com drogas enquadradas nesta categoria (antimoniato de meglumina e anfotericina B, principalmente). A exemplo do que ocorre em países Europeus, onde o tratamento difundido para LVC baseia-se em antimoniato de meglumina e a miltefosina, e para LV usam a anfotericina B lipossomal. Enquanto isso, o antimoniato de meglumina é usado no Brasil como tratamento humano. Dessa forma, já fora identificada resistência de *Leishmania infantum* a essa droga (Donato, 2013).

De acordo com informações oriundas da pesquisa realizada, vislumbramos algumas possibilidades de tratamento para LVC, com protocolos que podem ser mais viáveis, com resultados animadores ao que corresponde aos anseios dos pesquisadores e médicos veterinários, o estadiamento da doença e a remissão dos sinais clínicos, de modo a oferecer melhor qualidade de vida do animal, assim como maior segurança para a saúde da população humana. Naturalmente, ainda faz-se necessário mais pesquisas que se aprofundem a cerca desses protocolos, a fim de ratificá-los e divulgá-los aos variados órgãos responsáveis (OMS, CRMV, MS), desta forma, proporcionar uma gama de possibilidades para o enfrentamento dessa doença que acomete tantos animais.

REFERÊNCIAS

- ABADÍAS-GRANADO, I.; DIAGO, A.; CERRO, P. A.; PALMA-RUIZ, A. M.; GILABERTE, Y. **Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 112, (S1578-2190(21)00171-2), 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.05.011>> Acesso em 25/junho/2022:
- ABREU, R. T. **Alterações Eritropoéticas e Leucopoéticas na Leishmaniose Visceral Canina**. 2008. 114 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2008. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.
- ALBUQUERQUE, A. L. H.; LANGONI, H. **A Prática do Tratamento na LVC (Leishmaniose Visceral Canina)** em Clínicas Veterinárias, Cuidados e Protocolos, 2018. Vet. e Zootec. 2018 jun.; 25(1): 132-141. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.
- AMANTE, J. F. A. A; SANTOS, A.R; SANTOS, B.M; MANTOVAN, K. B; JOAQUIM, S.F; LATOSINSKI, G.S. **Marbofloxacin induces leishmanicidal activity and less inflammatory response in Leishmania chagasi infected macrophages**. Veterinária e Zootecnia, 2020; 27: 001-011. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 14/junho/2022.
- ARRUDA, M.M. **Programa de Zoonoses da Região Sul. Leishmaniose Visceral**. Manual de Zoonoses. V.1. 1ed. 2009. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 17/agosto/2022.
- BARATA, R. A; FRANÇA-SILVA; J. C.; MAYRINK, W. *et al.* **Lutzomyia longipalpis** (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2948–2952. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001200025>> Acesso em: 05/julho/2023
- BAPTISTA, **Plantas Medicinais e Leishmaniose Cutânea: uma revisão**. Revista Cereus. v.11, .n. 4. p. 84-98, 2019. Disponível em: <10.18605/2175- 7275/cereus>. Acesso em 31/julho/23.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Biblioteca Virtual em Saúde. Semana Nacional de Controle e Combate à Leishmaniose**. 2022. Disponível em:< <https://bvsmis.saude.gov.br/10-a-17-8-> >semana-nacional-de-controle-e-combate-a-leishmaniose/. Acesso em 11/ 05/2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico – Número Especial, mar. 2021. Doenças tropicais negligenciadas**. – BRASÍLIA: Editora do Ministério da Saúde; 2021. Disponível em:<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf/view>. Acesso em 11/05/ 2023

BRASIL. Ministério da Saúde, DATASUS. **Leishmaniose visceral** — casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação — **Maranhão**. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvma.def>.> Acesso em 11/junho/2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – BRASÍLIA: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 120 p.: il. color – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Leishmaniose Visceral**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral>. Acesso em: 11/ julho/2023.

BRASIL, Ministério de Saúde. **Manual do Programa de Avaliação da Qualidade Imunodiagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina. Secretaria de Vigilância em Saúde - Coordenação Geral de doenças transmissíveis- Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública: Nota Técnica Conjunta nº 001/2011: Esclarecimentos sobre substituição do protocolo diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina (LVC)**. Disponível em: <Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023. :

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **NOTA TÉCNICA Nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA. PROCESSO Nº 21000.042544/2016-94**. Acesso em 14/04/2023.

BRASILEISH - Grupo de Estudo em Leishmaniose Animal. **Diretrizes para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção da leishmaniose canina**, 16p. 2018. Disponível em: <<http://BRASILEish.com.br/diretrizes.html>>. Acesso em 20/05/2023.

BORASCHI, C. S. S.; NUNES, C. M. **Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral urbana no Brasil**. Clínica Veterinária, v. 71, n. 1, p. 44-48, 2007. Disponível em: <Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

CAMARGO, J. B. *et al.* **Leishmaniose visceral canina: aspectos de saúde pública e controle, Brasil**. Clínica Veterinária, Ano XII, n. 71, p. 86-92, nov/dez, 2007. Disponível em: <Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

CARDOSO, J. M. O. **Tratamento da leishmaniose visceral canina empregando duas abordagens terapêuticas distintas: quimioterapia com antimoniato de meglumina lipossomal e imunoterapia com anticorpo monoclonal bloqueador do receptor de IL-10**. 2018. 146 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2018. Disponível em: <Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

COSTA, C.H.N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy.

Revista da Sociedade BRASILEIRA de Medicina Tropical, v.44, n.2, p.232-242, 2011. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

COSTA, D. *et al.* **Controle da leishmaniose visceral canina por eutanásia: estimativa de efeito baseado em inquérito e modelagem matemática.** Disponível em: cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/pages/iframe_print.php?aid=984. Acesso em: 10/junho/2022.

CLASTA, R.B. **Avaliação de um protocolo imunoterápico contra Leishmaniose visceral canina utilizando Lasap associada ao alopurinol.** Universidade Federal da Integração Latino-Americana. Foz do Iguaçu, 2021. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

DANTAS-TORRES; F., & Brandão-Filho, S. P. (2006). Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 48 (3), 151-156. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S0036-46652006000300007>> Acesso em: 10/junho/2022.

FEITOSA, M.M.; IKEDA, F.A.; LUVIZOTTO, M.C.R.; PERRI, S.H.V. **Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba – São Paulo (BRASIL).** Clínica Veterinária, São Paulo, ano 5, n.28, p.36-44, 2000. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

GÓMEZ-OCHOA, P. *et al.* **Use of domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniasis: a clinical trial.** The Veterinary Journal, v.179, p. 259-263, 2009. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

GONTIJO, C.M.F. **Leishmaniose Visceral no BRASIL:** quadro atual, desafios e perspectivas. Rev. bras. epidemiol. 7 (3) • Setembro 2004. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

GREENE, C. E.; **Doenças infecciosas em cães e gatos.** 4ª edição. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

HERRERA, G. *et al.* **An interactive database of Leishmania species distribution in the Americas.** Scientific Data, v.7, n.110, 2020. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

IKEDA-GARCIA, F.A.; MARCONDES, M. **Métodos de diagnóstico da leishmaniose visceral canina.** Clínica Veterinária, São Paulo, ano 12, n. 71, p.34-42, 2007. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

JAIME, M. S. *et al.* **Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose visceral em Palmas, Tocantins no período de 2007 – 2014.** Revista de Patologia Tocantins, v.1 n.3, p. 61-69, 2016. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/junho/2022.

JÚNIOR, M. C. L. J. **Folhas de artemisia annua l. (asterolacea) com atividade antileishmania no tratamento da leishmaniose tegumentar em humanos.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.8, n.12, p. 77764-77784, dec., 2022. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/dezembro/2022.

LAINSON, R; RANGEL, E.F. **Ecologia das leishmanioses:** Lutzomyia longipalpis e a eco-epidemiologia da leishmaniose visceral americana (LVA) no BRASIL. In: Rangel EF, Lainson R, editors. Flebotomíneos do BRASIL. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 311-36. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

LIMA, E.B.; MOTTA, J. O. C.; PORTO, C.; SAMPAIO, R. N. R. **Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana.** An. Bras. Dermatol. v. 82, n. 2, p. 111-124, 2007. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

LISBOA J. C. L.; URZULINH. A.; ARAUJOK. S.; SANTANAM. A.; BENTOS. G. R.; NOGUEIRAF. S. **Acompanhamento clínico e laboratorial de cães parasitologicamente positivos para leishmaniose visceral submetidos à terapia com miltefosina associada ao alopurinol.** Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 16, n. 3, p. 79-80, 11 dezembro. 2018. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

LUVIZOTTO, M. C. R.; CECÍLIA, M.. **Alterações patológicas em animais naturalmente infectados.** Anais do 1o. Fórum sobre Leishmaniose Visceral Canina, 2006. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

MANNA, L; REALE S; VITALE F; PICILLO E; PAVONE L.M; GRAVINO A.E. **Real-time PCR assay in Leishmania-infected dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol.** Vet J. 2008;177(2):279-82 (b). Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

MARCONDES, M; DE LIMA V.M; DE ARAÚJO M.D.E. F; HIRAMOTO R.M; TOLEZANO J.E; VIEIRA R.F; BIONDO A.W; **Longitudinal analysis of serological tests officially adopted by the Brazilian Ministry of Health for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis in dogs vaccinated with Leishmune®.** Vet Parasitol. 2013 novembro. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia.** Roca: Rio de Janeiro. 2018. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

MENDONÇA, L. Z. **Análise da imunogenicidade e eficácia empregando-se as vacinas LBSap, Leishmune®, Leish-Tec® em uma plataforma de testes in vivo.** 2013. 97 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal de Ouro Preto, 2013. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

MISHRA, M. *et al.* **Amphotericin versus stibogluconate in first-line treatment of Indian kala-azar.** The Lancet, v. 344, p. 1599–1600, 1994. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

MOREIRA *et al.* **Impactos da estratégia de triagem/eliminação de cães com infecção por leishmania sp no controle e prevenção da Leishmaniose visceral canina.** Revista sociedade brasileira de medicina tropical, 2000. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

SANTOS , E. W.; AOUN MOUSTAPHA, N.; **HOFFMANN BUENO MAGDANELO, E. L. L. .; NEGRÃO MULTARI , J. .; TELLAROLI , G. ABORDAGEM DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA (LVC) POR MÉDICOS VETERINÁRIOS.** Veterinária e Zootecnia, v. 28, p. 1–12, 2021. DOI: 10.35172/rvz.2021.v28.541. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/541>. Acesso em: 15/novembro/2023.

NASCIMENTO, G. G. **Avaliação da carga parasitária em cães com infecção natural Leishmania (Leishmania) infantum chagasi, submetidos a tratamento experimental.** Dissertação de mestrado em Ciência Animal Tropical, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2015. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

NERY, C.H.; VIEIRA, J.B.F. **Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil.** Informe Técnico. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 34 (2) • Abr 2001. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

NAUCKE, T.J.; LORENTZ, S. **First report of venereal and vertical transmission of canine leishmaniosis from naturally infected dogs in Germany.** Parasites & Vectors, v.5, n.1, p.67, abr. 2012. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais.** 5ª ed.. Elsevier: São Paulo. 2015. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

NEVES, D. P. **Parasitologia humana.** n. 13. p. 41-47; 69-90; 399-409. Atheneu, 2016. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

NOGUEIRA, F.S. **Principais Doenças Parasitárias em Cães e Gatos: leishmaniose visceral.** In: JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Marcia Mery (ed.). Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2015. p. 1-7047. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde, 2022). **Leishmaniose.** <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose>. Acessado: 11/maio/2023.

PINEDA, C; AGUILERA-TEJERO, E; MORALES, M.C; BELINCHON-LORENZO S; GOMEZ-NIETO, L.C; GARCIA, P; MARTINEZ-MORENO, J.M; RODRIGUEZ-ORTIZ M.E; LOPEZ, I. **Tratamento da leishmaniose canina com marbofloxacin em cães com doença renal**. PLoS Um. 5 de outubro de 2017. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

REGUERA, R. M.; MORÁN, M.; PÉREZ-PERTEJO, Y.; GARCÍA-ESTRADA.; BALAÑA-FOUCE R. **Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis**. Vet Parasitol., v. 227, p. 98-114, 2016. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

REY, L. **Principais grupos de protozoários e metazoários, parasitos do homem e seus vetores**. Parasitologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. cap.9, p.123-134. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

RIBEIRO, C. R.; GONÇALVES, C. A.; CRUZ, L. M.; et al. **Prevalência da leishmaniose visceral canina e coinfeções em região periurbana no Distrito Federal – Brasil**. Ciência Animal Brasileira, v. 20, p. 1-8, 2019. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

RIBEIRO, A.; NEGRÃO MULTARI, J.; OLIVEIRA, E. W.; OLIVEIRA, G.; HOFFMAN BUENO MAGDANELO, E. L. L. **Abordagem da Leishmaniose visceral canina (LCV) por médicos veterinários**. Preprints SciELO, 2020. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1463>. Acesso em: 7/novembro/2023.

RIBEIRO, R. R.; *et al.* **Reduced tissue parasitic load and infectivity to sand flies in dogs naturally infected by Leishmania (Leishmania) chagasi following treatment with a liposome formulation of meglumine antimoniate**. Antimicrob Agents Chemother., v. 52, p. 2564-2572, 2008. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

RIBEIRO, V.M.; MICHALICK, M.S.M. **Protocolos terapêuticos e controle da leishmaniose visceral canina**. Ciência Animal, v.11, n.3, p.13-19, 2001. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

RIBEIRO, V.M. Clínica veterinária. Medicina Veterinária, v. 12, n. 5, p. 289-298, 2007. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

SANTOS-GOMES, G.M.; CAMPINO, L.; ABRANCHES, P. **Canine experimental infection: intradermal inoculation of Leishmania infantum promastigotes**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 95: 193-198. 2000. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

ROMERO, G.A.; BOELAERT, M. **Controle da leishmaniose visceral na América Latina – uma revisão sistemática**. PLoS Negl Trop Dis .19 de jan. de 2010. Disponível em:< Acervo pessoal do professor Orientador > Acesso em 10/julho/2023.

SILVA, F. S. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. **Revista Trópica - Ciências Agrárias e Biológicas**, Chapadinha, v. 1, n. 1, p. 20-32, jan. 2007. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

SILVA, F. S. **Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina**. Revista Trópica – Ciências Agrárias e Biológicas. V.1, n. 1, p. 21, 2007. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

SILVA J.M.B. da; HOLLENBACH. C. B. **Fluoroquinolonas X Resistência Bacteriana Na Medicina Veterinária**. Arq. Inst. Biol., São Paulo, v.77, n.2, p.363-369, abr./jun., 2010. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

SILVA, J. M. C.; SILVA, M. C.; MONTEIRO, C. L. B. **Aspectos clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos de cães naturalmente infectados com Leishmania spp.** Ciência Animal, v. 29, n. 4, p. 84-100, 2019. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

SOLANO-GALLEGO, L.; MIRÓ, G.; KOUTINAS, A.; CARDOSO, L.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; BOURDEAU, P.; OLIVA, G.; BANETH, G. **LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis**. Parasite & Vectors, v. 4, n. 86, 2011, 16p. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

QUEIROZ, N. M. G. P. de; ASSIS, J. de; OLIVEIRA, T. M. F. S. **Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina pelas técnicas de imunoistoquímica e PCR em tecidos cutâneos em associação com a RIFI e ELISA-teste**. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 19, n. 1, p. 32–38, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/rbpv.01901006> Acesso em: 25/abril/2022.

QUEIROZ, M. F. M.; VARJÃO, J. R.; MORAES, S. C.; SALCEDO, G. E. **Analysis of sandflies (Diptera: Psychodidae) in Barra do Garças, State of Mato Grosso, Brazil, and the influence of environmental variables on the vector density of Lutzomyia longipalpis (Lutz & Neiva, 1912)**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba, v. 45, n. 3, p. 313-317, 2012. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

TRAVI, B. L. *et al.* **Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living among us**. PLOS Neglected Tropical Diseases, v.12, p.1-13, 2018. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

TEIXEIRA, D. E. *et al.* **The cell biology of Leishmania: how to teach using animations**. v. 9, n. 10, 2013. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

ULIANA, S.R; TRINCONI, C.T; COELHO, A.C. **Chemotherapy of leishmaniasis: presente challenges**. Parasitology. 2017 Jan 20:1-17. Disponível em:<Acervo pessoal do professor Orientador> Acesso em: 10/julho/2023.

VILELA, M.L.; AFONSO, M.M.; COSTA, S.M.; COSTA, W.A; RANGEL, E.F. **Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis**: fatores associados ao processo de expansão e urbanização da leishmaniose visceral americana. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F., and ALVES, C. R., comps. Leishmanioses do continente americano [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, pp. 183-192. ISBN 978-85-7541-568-9. Disponível em: <https://doi.org/10.7476/9788575415689.0011>. Acesso em 10/agosto/2023.