

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

FERNANDA BARNABÉ JURADO

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA NO BRASIL

CAMPINAS

2023

FERNANDA BARNABÉ JURADO

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA NO BRASIL

Trabalho de conclusão de curso, apresentado como exigência para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária na Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Orientadora: Livia Aparecida D'Avila Bitencourt
Pascoal Biazzo

PUC-CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Rizziolli Pires CRB 8/6920
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

616.9364 Jurado, Fernanda Barnabé
J95L

Leishmaniose visceral canina no Brasil / Fernanda Barnabé Jurado. - Campinas:
PUC-Campinas, 2023.

45 f.

Orientador: Livia Aparecida Davila Bitencourt Pascoal Biazzo.

TCC (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária,
Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas,
2023.

Inclui bibliografia.

1. Leishmaniose visceral. 2. Zoonoses. 3. Epidemiologia. I. Biazzo, Livia Aparecida
Davila Bitencourt Pascoal. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Escola de
Ciências da Vida. Faculdade de Medicina Veterinária. III. Título.

23. ed. CDD 616.9364

FOLHA DE APROVAÇÃO

FERNANDA BARNABÉ JURADO

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito para obtenção do grau de Bacharel no Curso de Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas, pela banca examinadora:

Professor(a)-Orientador(a): Profa. Dra. Livia Aparecida D’Avila Bitencourt Pascoal Biazzo
Faculdade de Medicina Veterinária
PUC-Campinas

Membro: Profa. Dra. Michele Andrade de Barros
Faculdade de Medicina Veterinária
PUC-Campinas

Membro: Paulo Anselmo Nunes Felipe
Faculdade de Medicina Veterinária
PUC-Campinas

Campinas

2023

RESUMO

A leishmaniose visceral canina é uma zoonose de notificação obrigatória de grande importância na saúde animal e humana, apresentando ampla distribuição geográfica. Antigamente, era considerada uma enfermidade exclusivamente de áreas rurais, entretanto nas últimas décadas houve, principalmente, alterações socioambientais que possibilitaram o avanço do vetor em direção às áreas periurbanas e grandes centros. A transmissão dessa doença ocorre através do protozoário *Leishmania*, sendo a espécie de maior importância no continente americano, a *L. chagasi*. O vetor responsável por transmitir tal protozoário é o *Lutzomyia*, sendo o mais comum no continente brasileiro o *L. longipalpis*, conhecido popularmente como tatuquiras, birigui e mosquito-palha. São diversos os sinais clínicos presentes nos cães infectados, não havendo um sinal patognomônico da doença, o que faz com que o diagnóstico da leishmaniose visceral canina seja um grande desafio. O diagnóstico pode ser realizado através de testes sorológicos, moleculares e parasitológicos. O tratamento da doença é uma questão polêmica, podendo ser realizada a eutanásia de cães soropositivos ou o tratamento medicamentoso, no qual este último é geralmente prolongado, de custo elevado e com possibilidade de recidivas. Além disso, não há cura parasitológica para os cães infectados, fazendo com que o animal ainda seja uma fonte de infecção e, por isso, a prevenção é um aspecto de extrema importância no controle desta doença.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. Zoonose. Epidemiologia. Eutanásia. Tratamento. *Lutzomyia*.

ABSTRACT

Canine visceral leishmaniasis is a notifiable zoonosis of great importance to animal and human health, with a wide geographical distribution. It used to be considered a disease exclusively found in rural areas, but in recent decades there have been socio-environmental changes that have allowed the vector to spread to peri-urban areas and large cities. This disease is transmitted by the protozoan *Leishmania*, the most important species on the American continent being *L. chagasi*. The vector responsible for transmitting this protozoan is *Lutzomyia*, the most common of which on the Brazilian continent is *L. longipalpis*, popularly known as tatuquiras, birigui and mosquito-palha. There are several clinical signs present in infected dogs, and there is no pathognomonic sign of the disease, which makes the diagnosis of canine visceral leishmaniasis a major challenge. Diagnosis can be carried out using serological, molecular and parasitological tests. The treatment of the disease is a controversial issue, and seropositive dogs can be euthanized or treated with medication, the latter of which is generally prolonged, expensive and has the possibility of recurrences. In addition, there is no parasitological cure for infected dogs, so the animal is still a source of infection, which is why disease prevention is an extremely important aspect of disease control.

Keywords: Visceral leishmaniasis. Zoonosis. Epidemiology. Euthanasia. Treatment. *Lutzomyia*.

SIGLAS E ABREVIACÕES

LVC – Leishmaniose visceral canina

SFM - Sistema fagocítico mononuclear

IL - Interleucinas

IFN- γ – Interferon gama

PCR - Polymerase Chain Reaction

RIFI - Reação de Imunofluorescência Indireta

ELISA - Sigla para *Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay*

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

OMS – Organização Mundial da Saúde

MT – Mato Grosso

MG - Minas Gerais

SP – São Paulo

MS – Mato Grosso do Sul

TO – Tocantins

Cd4 - Grupamento de diferenciação 4 ou *cluster of differentiation*

DRC – doença renal crônica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Casos de leishmaniose visceral por região. Brasil, 2013 a 2022.....	15
Figura 2 - Imagem microscópica do protozoário causador da LVC. Em (a) a forma promastigota e em (b) a forma amastigota de protozoários do gênero <i>Leishmania</i>	16
Figura 3 - <i>Lutzomyia longipalpis</i>	17
Figura 4 - Ciclo de vida da <i>Leishmania</i>	21
Figura 5 - Padrões de lesões cutâneas na LVC.....	25
Figura 6 – Fluxograma para a abordagem diagnóstica em cães com ou sem manifestações clínicas de leishmaniose.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Órgãos envolvidos e lesões decorrentes da disseminação da <i>L. chagasi</i> pelo organismo no cão.....	23
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 METODOLOGIA	13
3 EPIDEMIOLOGIA	14
3.1 Áreas endêmicas	14
3.2 Agente etiológico	15
3.3 Vetores	16
3.4 Reservatórios vertebrados	18
4 CICLO BIOLÓGICO E TRANSMISSÃO	20
5 PATOGENIA.....	22
6 SINAIS CLÍNICOS	24
7 DIAGNÓSTICO	26
7.1 Exames laboratoriais	26
7.2 Diagnóstico parasitológico	27
7.3 Diagnóstico molecular.....	28
7.4 Diagnóstico sorológico	28
7.5 Diagnóstico diferencial.....	30
8 TRATAMENTO	31
8.1 Estadiamento da LVC.....	31
8.2 Tratamento medicamentoso.....	33
8.2.1 Miltefosina	33
8.2.2 Alopurinol.....	34
8.2.3 Domperidona	35
8.3 Drogas proibidas no Brasil para o tratamento da LVC	35
9 CONTROLE E PROFILAXIA DA LVC.....	36
9.1 Controle do vetor	36
9.2 Controle do reservatório canino	37
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
11 CONCLUSÃO	40
12 REFERENCIAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral canina (LVC) é uma doença tropical de caráter zoonótico, mundialmente distribuída. Essa apresenta-se na Europa, em países do Mediterrâneo, Oriente Médio, Américas Central e do Sul (SILVA; WINCK, 2018). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a leishmaniose é descrita como a segunda protozoose de maior importância no atual cenário mundial, isso devido ao seu potencial de expansão geográfica e por ser causa de morbidade e mortalidade no mundo, destacando-se como um grande problema em saúde pública. A América Latina é considerada uma região que se sobressai, onde diversos novos casos são registrados, sendo o Brasil, país de clima predominantemente tropical, responsável por 90% desses registros. No Brasil, a região nordeste é considerada a de maior prevalência de casos de LVC (VIOL *et al.*, 2012), embora os casos de LVC ocorram nas cinco regiões brasileiras (SILVA; WINCK, 2018).

Tal doença é causada por um parasita intracelular obrigatório, sendo que, no Brasil, trata-se do protozoário da espécie *Leishmania infantum* (sinonímia *Leishmania chagasi*), o qual é transmitido através do repasto sanguíneo pelo vetor *Lutzomyia longipalpis*, constituinte da família dos flebotomíneos e conhecido popularmente como mosquito palha (PEREIRA, 2018).

O cão é considerado o principal hospedeiro doméstico da LVC, apresentando extrema relevância ao abordar essa doença, além de que uma grande preocupação em relação a este animal é que até 60% desses hospedeiros podem apresentarem-se como assintomáticos. Esse fato é de suma importância pois o diagnóstico tardio ou a ausência de diagnóstico, impede que os animais sejam tratados adequadamente, corroborando com a propagação da leishmaniose no mundo (MARCONDES; ROSSI, 2013).

No Brasil, a leishmaniose é uma doença de notificação compulsória, sendo obrigatória a notificação da suspeita e/ou seu diagnóstico. Dito isso, é possível notar que, atualmente, há uma grande expansão de tal enfermidade em praticamente todo o território brasileiro (D'ANDREA; GUIMARÃES, 2018). O aumento da incidência da leishmaniose está diretamente associado a intensa urbanização relacionada com o desmatamento desenfreado e as alterações socioambientais. Outro fator de grande contribuição no avanço dessa enfermidade é a migração de populações humanas e caninas para regiões consideradas endêmicas fazendo, assim, com que ocorra um maior número de casos da doença (MARCONDES; ROSSI, 2013).

Apesar de ser notável a importância da leishmaniose com relação a saúde pública e tendo em vista a dificuldade de proporcionar o seu controle, é possível analisar que tal doença é negligenciada em diversos países, como no Brasil. Sendo assim, é necessário compreender as informações a respeito da doença em regiões específicas e identificar áreas de risco epidemiológico a fim de adotar medidas de prevenção e controle em áreas prioritárias reduzindo, assim, a transmissão pelo território brasileiro (PEREIRA, 2018).

Com base do exposto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a LVC no Brasil, expor os grandes desafios para realizar o seu diagnóstico e, conseqüentemente, o controle da doença, destacando o aumento de sua incidência à nível mundial.

2 METODOLOGIA

Para a elaboração dessa revisão de literatura foi utilizada como fonte de pesquisa os seguintes dados: Pubvet, Pubmed, Google acadêmico e Scielo. Os filtros de busca para a realização da pesquisa foram: períodos entre 2011-2023, idiomas em inglês e português. Sendo que as palavras-chaves foram: Leishmaniose visceral; Zoonose; Cães; *Lutzomyia*; Epidemiologia; Tratamento; Eutanásia.

Os critérios de exclusão para a realização dessa revisão de literatura foram os trabalhos realizados antes do ano de 2011 e trabalhos que não foram escritos na língua inglesa ou portuguesa.

3 EPIDEMIOLOGIA

3.1 Áreas endêmicas

A primeira descrição da leishmaniose foi realizada por Leishman e Donovan, que relataram sua ocorrência na Índia em 1903 (PEREIRA, 2018). Apesar de ser descrita primeiramente na Índia, atualmente a leishmaniose visceral pode ser identificada em diversos países no mundo, como na Europa, em países do Mediterrâneo, Oriente Médio, África, América Central e América do Sul (SILVA; WINCK, 2018), sendo considerada endêmica em 76 países e, na América, é descrita em, no mínimo, 12 países (BRASIL, 2019).

A LVC acomete todo o continente americano, sendo os países mais afetados: Brasil, Colômbia, Venezuela, Bolívia, El Salvador e Honduras. Ao abordar o contexto do território brasileiro, esse é responsável pela ocorrência de cerca de 90% dos casos registrados no continente americano, o que demonstra o importante papel exercido pelo Brasil na disseminação da doença (MARCONDES; ROSSI, 2013).

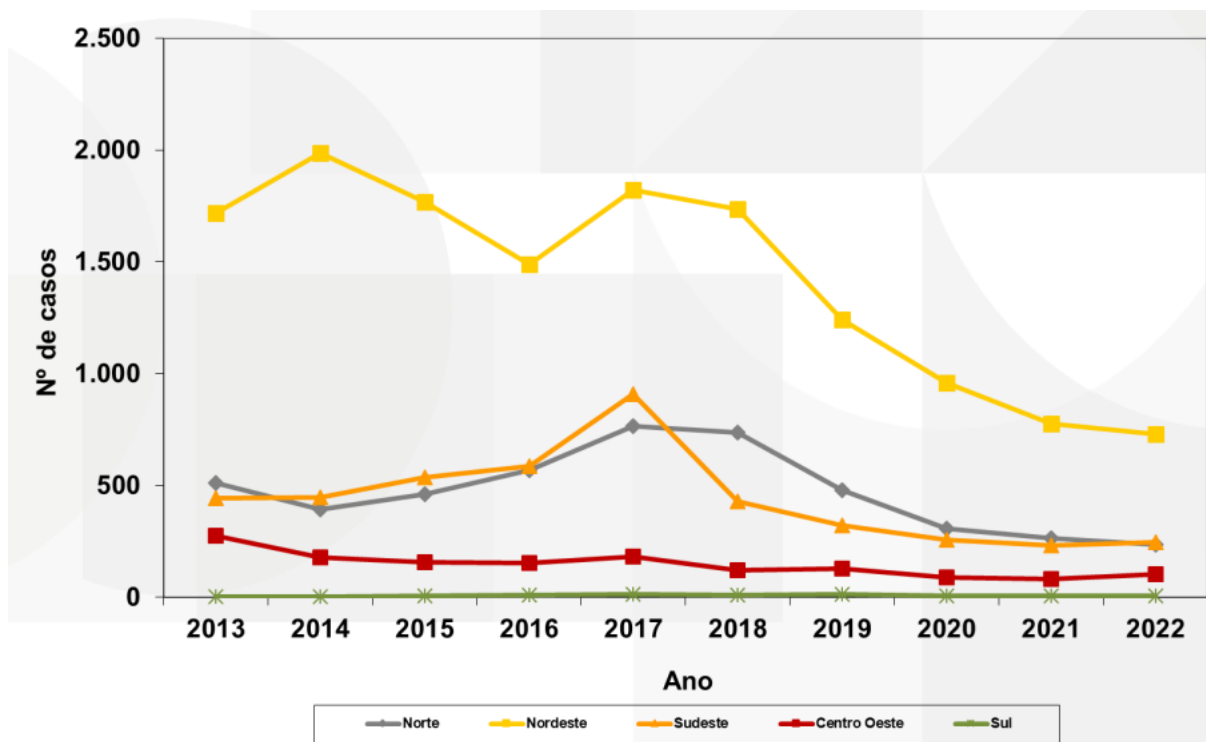
O primeiro caso descrito da leishmaniose visceral humana no Brasil foi em 1913, na cidade de Boa Esperança, no Mato Grosso (MT). Na década de 1950, foi descrito apenas 379 casos no território brasileiro, pelo fato da população acreditar que a transmissão de tal doença era eminentemente rural ou silvestre. Entretanto, a partir de 1980, essa enfermidade passou a demonstrar um novo perfil epidemiológico com o avanço da LVC para a zona urbana das cidades (D'ANDREA; GUIMARÃES, 2018).

Desde 1999 a leishmaniose apresenta-se em grande expansão no território brasileiro, a qual pode ser explicada pelo fato de estar diretamente atrelada a dificuldade em realizar o controle dos vetores e reservatórios, além do clima que favorece a proliferação dos vetores (MARCONDES; ROSSI, 2013). Além disso, outro fator capaz de justificar o avanço da doença é a migração desordenada de populações para áreas próximas a mata e vegetação, sem condições sanitárias capazes de promover a saúde dos animais, do ambiente e do próprio ser humano permitindo, assim, um maior contato do vetor com o hospedeiro (SILVA; WINCK, 2018).

No Brasil, tal avanço possibilitou a disseminação da leishmaniose visceral, a qual inicialmente apresentava-se prevalentemente no Nordeste do país, por todo o território brasileiro, sendo relatada nos 26 estados brasileiros da federação (D'ANDREA; GUIMARÃES, 2018). Sendo assim, apesar de o Nordeste brasileiro ser considerada a região mais endêmica,

essa enfermidade passou a ser altamente notificada em outras regiões, atualmente consideradas endêmicas, sendo as regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste (NERY *et al.*, 2017), como observado na figura 1. Sendo assim, a leishmaniose visceral passou a ser relatada em várias cidades brasileiras, tais como Corumbá (MS), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Palmas (TO) e Três Lagoas (MS) (MARCONDES; ROSSI, 2013).

Figura 1 - Casos de leishmaniose visceral por região. Brasil, 2013 a 2022.



Fonte: Ministério da Saúde; SVSA, 2022.

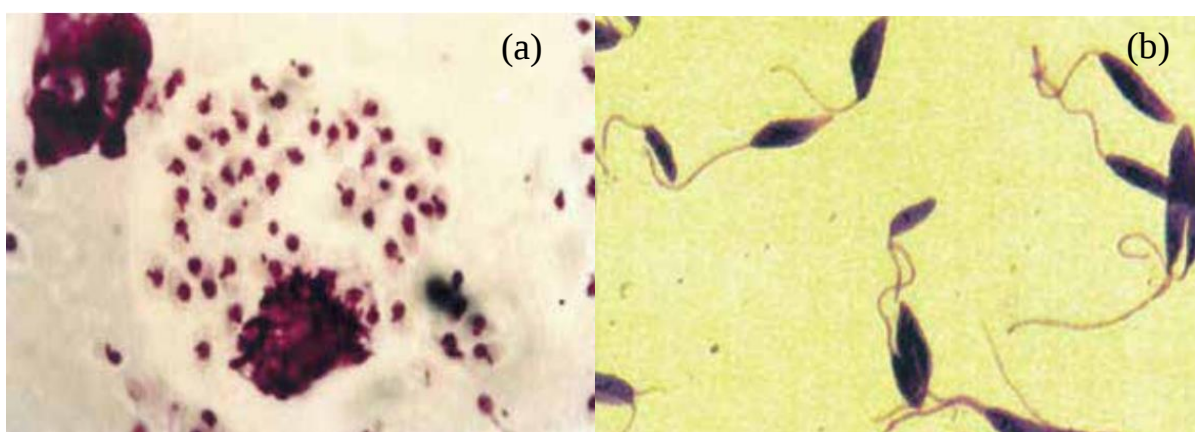
3.2 Agente etiológico

A classificação taxonômica dos protozoários causadores da LVC é: ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae* e gênero *Leishmania*. O agente etiológico responsável pela disseminação da LVC nos continentes asiático, europeu e africano trata-se da *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*. Já a espécie de maior importância difundida pela América é a *L. infantum*, também chamada de *L. chagasi* (SILVA; WINCK, 2018; LEAL-LIMA *et al.*, 2021). Em um estudo realizado por Lukes *et al.* (2007) acerca da evolução e da distribuição geográfica da *Leishmania donovani* foi descoberto que a *L. chagasi* e a *L. infantum* apresentam similaridades moleculares e bioquímicas, sendo assim, consideradas a mesma espécie e, portanto, sinônimos (VIOL *et al.*, 2014).

As leishmanias são parasitas intracelulares obrigatórios que acometem as células do sistema fagocítico mononuclear (SFM) (SANTOS *et al.*, 2021). Tais parasitas podem ser classificados em dois subgêneros fundamentados por Lainson e Shawn (1987), os quais são baseados no local do intestino do vetor onde ocorre o desenvolvimento do protozoário. Sendo assim, a *Leishmania* pode ser classificada em: *Leishmania*, sendo a reprodução do protozoário no intestino médio e anterior (cranial), e *Viannia*, em que ocorre uma fase de desenvolvimento do parasita no intestino posterior (caudal) (OLIVEIRA, 2018).

Além disso, estes protozoários possuem comportamento dimórfico, ou seja, podem apresentarem-se sob duas formas de acordo com a fase do ciclo de vida que se encontram. Podem possuir a forma amastigota (Figura 2a), a qual apresenta forma redonda ou ovoide, não possui mobilidade e é identificada principalmente dentro das células do SFM dos hospedeiros definitivos, mas podendo ser encontrada também em pele, baço, fígado, medula óssea, linfonodos e em leucócitos (FREITAS *et al.*, 2022). A outra forma que os protozoários são capazes de adquirir é a morfologia promastigota (Figura 2b), caracterizada por um corpo longo e apresentação de flagelos que proporcionam sua mobilidade, além de que é encontrada no trato gastrointestinal do vetor (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

Figura 2 – Imagem microscópica do protozoário causador da LVC. Em (a) a forma promastigota e em (b) a forma amastigota de protozoários do gênero *Leishmania*.



Fonte: Ministério da Saúde, 2014.

3.3 Vetores

Os vetores ou hospedeiros intermediários da LVC pertencem à ordem *Díptera*, família *Psychodidae* e subfamília *Phlebotominae*. Além disso, o gênero responsável pela transmissão da doença no continente americano é o *Lutzomyia* (GÁLVEZ *et al.*, 2018). No Brasil, as

espécies de grande representatividade são o *L. longipalpis*, denominado como o principal vetor, e o *L. cruzi*, sendo este recentemente identificado como transmissor da *Leishmania* em áreas específicas dos estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul (SILVA; WINCK, 2018).

São popularmente conhecidos como tatuquiras, birigui e mosquito-palha. Além disso, apresentam extrema capacidade de se adaptarem ao clima, tanto em regiões frias e quentes, quanto em regiões úmidas e secas, o que elucida sua disseminação por todo o território brasileiro (JÚNIOR *et al.*, 2021).

Enquanto na Europa há duas estações de transmissão bem definidas, no Brasil o vetor é capaz de se desenvolver durante o ano todo devido a condição climática apresentada pelo país. Entretanto, nota-se que, em regiões tropicais, clima predominantemente encontrado no território brasileiro, ocorre um aumento na densidade populacional dos vetores principalmente durante ou após períodos chuvosos. Isso ocorre pois são períodos de elevada umidade que contribuem para ocorrer a eclosão das pupas, sendo assim, as épocas quentes e úmidas são os períodos em que há uma maior transmissão da LVC (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

Ao abordar os aspectos morfológicos, esses insetos na fase adulta são caracterizados por um tamanho bem reduzido, medindo de 1 a 3 milímetros de comprimento, corpo recoberto por cerdas, tórax com formato corcunda e coloração amarelada ou cor de palha, o que justifica sua denominação popular – mosquito palha (Figura 3) (SILVA; WINCK, 2018).

Figura 3 – *Lutzomyia longipalpis*



Fonte: Freitas *et al.*, 2022.

O pico de atividade da *Lutzomyia* encontra-se nos períodos crepuscular e noturno, permanecendo em repouso durante o dia. Possuem asas eretas e semiabertas responsáveis por voos curtos e em pequenos saltos, bem peculiar da espécie (PEREIRA, 2018). Seu ciclo evolutivo ocorre em quatro fases, sendo elas: ovo, larva, pupa e adulta. De acordo com a espécie, temperatura, umidade e disponibilidade de alimento o ciclo pode possuir duração de 30 a 45 dias. Além disso, as fêmeas são capazes de colocar de 40 a 100 ovos e, em geral, realizam somente uma oviposição durante a vida (FREITAS *et al.*, 2022).

Na fase larvária, esses insetos se desenvolvem em ambientes terrestres úmidos, ricos em matéria orgânica e com baixa luminosidade. Já na fase adulta, são capazes de se adaptar a diversos ambientes (LEAL-LIMA *et al.*, 2021). Originalmente, os mosquitos eram identificados em áreas de florestas, matas, sopé das serras, margens dos rios e cavernas. Porém, com sua adaptação a zona urbana, podem ser encontrados no peridomicílio, galinheiros, chiqueiros, canil, paiol, áreas de arborização abundante e até no interior de domicílios (FREITAS *et al.*, 2022).

Em relação ao sexo, tanto os machos como as fêmeas ingerem carboidratos, entretanto apenas as fêmeas da *Lutzomyia* apresentam importância epidemiológica. Isso se deve ao fato de que a sua alimentação não é restrita aos carboidratos pois, também, são consideradas hematófagas, ou seja, são capazes de praticar o repasto sanguíneo em animais vertebrados, prática que promove a maturação de seus ovos e, assim, as tornam aptas para realizar a transmissão da LVC. Já a alimentação dos machos é exclusiva de seiva, néctar de plantas e frutas maduras, não apresentando relevância epidemiológica (MARCONDES; ROSSI, 2013).

3.4 Reservatórios vertebrados

Os reservatórios vertebrados da *L. infantum* abrangem uma extensa variedade de animais, incluindo mamíferos silvestres e domésticos, como roedores, marsupiais, primatas, edentados e carnívoros (LEAL-LIMA *et al.*, 2021).

Com o intenso processo de urbanização presente na atual sociedade, os animais sinantrópicos e domésticos passaram a apresentar um papel de extrema importância como reservatórios do parasito, sendo o cão considerado o principal reservatório do ambiente urbano (KROLOW *et al.*, 2022).

Além disso, o gato é considerado um hospedeiro incomum para a infecção da doença e o seu papel no ciclo de transmissão da leishmaniose ainda possui uma grande divergência entre

os autores. Entretanto, pesquisas atuais consideram o felino como um potencial hospedeiro acidental sobretudo em áreas endêmicas da leishmaniose, uma vez que é capaz de transmitir o parasito ao vetor (CAN *et al.*, 2016). Sendo assim, pode haver relatos esporádicos de casos de leishmaniose felina como consequência da sua permanência em locais de risco (MARCONDES; ROSSI, 2013).

Tendo em vista a grande variedade de hospedeiros, é possível notar que os programas de controle voltados na eliminação de cães podem não ser eficazes, considerando que além desses, o próprio ser humano e diversos outros animais são fontes de infecção do parasita para o vetor (ALBUQUERQUE; LANGONI, 2018).

4 CICLO BIOLÓGICO E TRANSMISSÃO

O ciclo biológico dos protozoários é classificado como heteroxeno (Figura 4), ou seja, necessita de dois hospedeiros para completar seu ciclo, sendo um deles vertebrado, como os canídeos, e o outro invertebrado, representado pelos flebotomíneos (FREITAS *et al.*, 2022). Um importante fator em relação a suscetibilidade e desenvolvimento da LVC é a faixa etária do animal. Sendo assim, cães jovens de até três anos e cães mais idosos, de 8 a 10 anos, são acometidos pela doença devido a deficiência imunológica apresentada (SANTOS *et al.*, 2021).

Assim que ocorre o repasto sanguíneo no hospedeiro vertebrado infectado, o vetor ingere as células do SFM infectadas pelas formas amastigotas do parasito, as quais são representadas principalmente pelos macrófagos (VIOL *et al.*, 2014). Em seguida, no tubo digestivo do inseto, ocorre a diferenciação, através da divisão binária, das amastigotas em formas promastigotas. Logo, as promastigotas se multiplicam rapidamente através da divisão binária e se diferenciam nas formas infectantes denominadas promastigotas metacíclicas, as quais migram para a probóscide. Posteriormente, ocorre o repasto sanguíneo no animal, sendo importante destacar que, no cão, o vetor tende a realizá-lo em áreas que possuam pouco pelo, como cabeça, ponta do nariz, pina da orelha e região inguinal e perianal (OLIVEIRA, 2018).

Através do repasto sanguíneo, ocorre a inoculação das promastigotas metacíclicas nos hospedeiros vertebrados (FREITAS *et al.*, 2022). Essa forma do parasito, ao ser fagocitada pelas células do SFM, retoma à forma amastigota, a qual se multiplica rapidamente através de divisões binárias. Quando essas células se encontram altamente parasitadas, ocorre o seu rompimento liberando as formas amastigotas que serão fagocitadas outra vez por outras células do SFM. Assim, há uma disseminação hematogênica para outros tecidos do organismo, principalmente aqueles que contém alta densidade de células do SFM como fígado, linfonodos, medula óssea e baço (VIOL *et al.*, 2014).

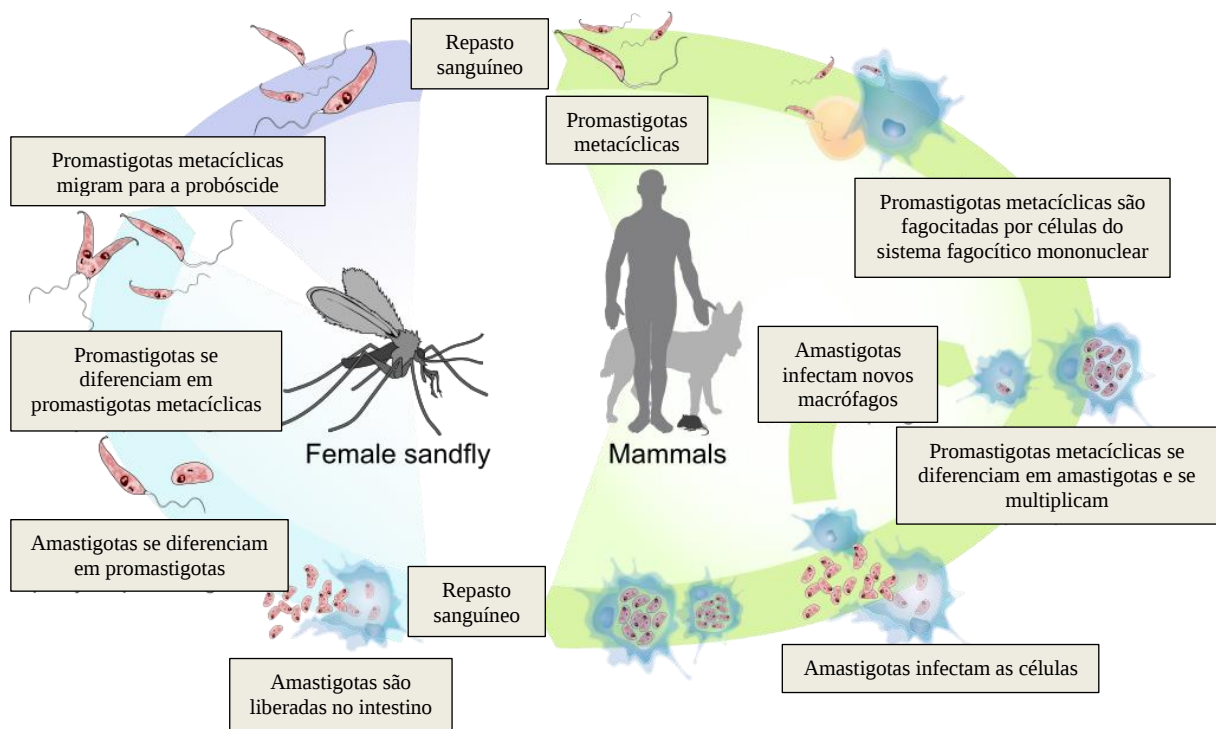
O período de incubação é extremamente variável tanto na espécie humana quanto nos cães. No cão pode ser de três meses a vários anos, apresentando uma média de três a sete meses. Já no ser humano, tem uma variação de dez dias a vinte e quatro meses, possuindo uma média de dois a seis meses (SILVA; WINCK, 2018).

Além da primordial forma de transmissão já mencionada, a literatura sugere outros meios capazes de transmitir os parasitos da LVC. Esses incluem a transmissão venérea e transplacentária (LEAL-LIMA *et al.*, 2021). A transmissão também pode ocorrer de forma

iatrogênica, através da transfusão de sangue contaminado ou em circunstâncias em que há o contato direto do agente etiológico com alguma ferida aberta no animal. Entretanto, não há conhecimento acerca da relevância dessas formas alternativas da transmissão da LVC (OLIVEIRA, 2018).

Ademais, alguns autores sugerem a possibilidade de *Ctenocephalides felis* e *Rhipicephalus sanguineus* serem considerados supostos vetores de *L. infantum* no território brasileiro, transmitindo através do repasto sanguíneo no hospedeiro. Entretanto tal teoria ainda não foi comprovada, sendo o papel da pulga e do carrapato na transmissão da doença questionado por diversos pesquisadores (FREITAS *et al.*, 2022).

Figura 4 – Ciclo de vida da *Leishmania*.



Fonte: Adaptado de Freitas *et al.*, 2022.

5 PATOGENIA

A evolução da patogenia da LVC no hospedeiro é diretamente relacionada a resposta imunológica no combate ao parasita (SILVA; WINCK, 2018). Assim que o animal é infectado, o próprio organismo estabelece o desenvolvimento de resposta imune inata, sendo que as primeiras células a se deslocarem até a área da infecção são os neutrófilos. Esses, ao entrarem em contato com a *Leishmania*, provocam o recrutamento de macrófagos até a área infectada (PETERSEN; TOEPP, 2020).

O agente etiológico da LVC é capaz de parasitar diversas células do SFM, como células dendríticas, fibroblastos, células endoteliais, hepatócitos, neutrófilos e eosinófilos, podendo infectar praticamente todos os órgãos do animal (OLIVEIRA, 2018). Entretanto, tal parasita tem como células hospedeiras primárias os macrófagos. Sendo assim, quando esses realizam a fagocitose do patógeno na forma promastigota, essas acabam não destruindo-o, sendo este capaz de sobreviver no interior dos macrófagos devido a presença de uma estrutura denominada vacúolo parasitóforo (PETERSEN; TOEPP, 2020).

Sendo assim, dentro dos macrófagos, ocorre a diferenciação do agente para as formas amastigotas, as quais se multiplicam até causar apoptose celular, proporcionando sua circulação na corrente sanguínea e sua disseminação para diversos tecidos (ANDREONI; MIRANDA, 2020). Quando a infecção se encontra disseminada, o organismo estimula uma resposta humoral e é realizada a ativação de citocinas como resposta imune. As citocinas ativadas estimulam os linfócitos T auxiliares, que podem gerar uma resposta imune TH1 ou TH2 no animal. De acordo com a resposta imune ativada, define-se o desenvolvimento ou a limitação da doença (FREITAS *et al.*, 2022).

A resposta imune TH1 trata-se de uma imunidade celular em que ocorre um estímulo para a produção de citocinas pró-inflamatórias, sendo elas: interleucinas (IL) IL-1, IL-2, IL-12, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ). Essas impedem a capacidade de infecção dos antígenos, proporcionando uma maior atividade leishmanicida pelos macrófagos. A IL-12 induz uma maior quantidade de células TH1, que aumentam a produção de IFN- γ e de células T CD4⁺ ou T auxiliar, as quais realizam a ativação de macrófagos auxiliando, assim, em uma melhor resposta imune. Dessa maneira, a ativação da resposta imune TH1 é notada em cães resistentes para a LVC, sendo relacionada a animais assintomáticos (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

Entretanto, quando há ativação da resposta imune TH2 ocorre um estímulo para a produção de células T reguladoras e células B reguladoras havendo produção de IL-4, IL-13 e IL-10, sendo essa última induzida pelas células B. Tais citocinas possuem papel anti-inflamatório não auxiliando, assim, no combate a infecção do patógeno. Dessa maneira, proporcionam uma elevada produção de anticorpo e juntamente aos antígenos formam imunocomplexos circulantes. Esses imunocomplexos ativam os macrófagos que inibem a produção de IL-12 e de IFN- γ , dessa maneira, como consequência, ocorre uma redução da resposta imune celular além da diminuição da ação dos macrófagos em combater os antígenos e retirar os imunocomplexos (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015). Sendo assim, a ativação da resposta imune TH2 é identificada em cães considerados suscetíveis à enfermidade, podendo se correlacionar com pacientes sintomáticos (RIBEIRO *et al.*, 2013).

Portanto, quando há uma resposta imune eficaz, ocorre uma inibição na multiplicação da *Leishmania*, mas quando a resposta é ineficaz, ocorre a disseminação do parasita da pele para os órgãos (Tabela 1) (SILVA; WINCK, 2018).

Tabela 1 – Órgãos envolvidos e lesões decorrentes da disseminação da *L. chagasi* pelo organismo no cão.

Órgão	Lesão
Fígado	Inflamação granulomatosa, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer.
Órgãos linfoides	Linfoadenomegalia generalizada e linfonodos hipertróficos.
Medula óssea	Hipertrofia e hiperplasia das células medulares.
Baço	Granulomas e inflamação.
Coração	Inflamação linfocitoplasmocitária, miocardite, necrose e degeneração das fibras miocárdicas.
Rins	Deposição de imunocomplexos nos glomérulos, glomerulonefrite e perda da função renal.
Olhos	Deposição de imunocomplexos, ceratoconjuntivite, blefarite, uveíte e edema de córnea.
Intestino grosso/delgado	Inflamação da camada mucosa, ulcerações, colite ulcerativa e erosiva.
Sistema nervoso	Inflamação da meninge levando a manifestações clínicas neurológicas.
Ossos	Lesões osteolíticas e osteoproliferativas de diáfises ósseas.
Pulmões	Pneumonia intersticial.
Sistema genital	Orquite intersticial linfoplasmocítica difusa e epididimite linfocitoplasmocitária focal.

Fonte: Adaptado de Freitas *et al.* (2022).

6 SINAIS CLÍNICOS

A LVC é caracterizada por um início insidioso e uma evolução lenta. As apresentações clínicas da doença são intimamente vinculadas com o sistema imunológico apresentado pelo cão infectado. Sendo assim, a condição do quadro clínico e prognóstico do animal, por serem dependentes de características imunológicas intrínsecas, pode variar desde manifestações leves até um grave estágio final capaz de levar o animal a óbito (BRASIL, 2014).

Dito isso, a LVC possui três classificações de acordo com os diferentes sinais clínicos apresentados pelo cão. Primeiramente, há a forma assintomática, representada pelos cães que não apresentam sinais clínicos capazes de evidenciar a infecção. Há, também, a forma oligossintomática, sendo aqueles que manifestam até dois sinais clínicos, porém estes são inespecíficos da leishmaniose, como discreta perda de peso, opacificação do pelo e aparecimento de adenopatia linfóide. Por último, tem a forma sintomática, a qual é caracterizada por cães que possuem todos ou apenas alguns sinais mais evidentes da doença (JÚNIOR *et al.*, 2021).

No princípio, a infecção no cão é no local onde ocorreu o repasto sanguíneo do vetor, sendo geralmente no nariz ou na margem interna da orelha. Neste local forma-se uma lesão primária nodular, chamada leishmanioma, constituída por formas parasitárias, neutrófilos, linfócitos e macrófagos. Tais lesões possuem diâmetros variando entre um e três centímetros, podem apresentarem-se alopécicas, ulceradas e, casualmente, com crostas, sem prurido e com dor mínima (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

A forma clínica da doença é caracterizada por alopecia, pelo opaco, lesões cutâneas principalmente no espelho nasal e orelha. Além disso, também pode haver presença de pequenas úlceras em orelhas, focinho, cauda e articulações (BRASIL, 2014). Ademais, Salzo (2008) determinou que 90% dos cães infectados são capazes de manifestar lesões cutâneas, sendo as mais comumente encontradas: rachaduras e fissuras do focinho e dos coxins palmoplantares, eczema, descamações e dermatites (FREITAS *et al.*, 2022).

Em fases mais avançadas da LVC, observa-se hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, dermatites, ceratoconjuntivite, coriza, apatia, perda de peso, diarreia, hemorragia intestinal, edema de patas, vômito e hiperqueratose (SILVA; WINCK, 2018). Em relação as alterações renais, o animal pode apresentar glomerulonefrite e nefrite tubulointersticial devido a deposição de imunocomplexos levando a patologia glomerular,

síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica. Além disso, outro sinal clínico muito característico dessa doença é a onicogribose, sendo apontada como sinal patognomônico da LVC por alguns autores. Tal sinal clínico pode ocorrer tanto em função do parasita ser capaz de estimular a matriz ungueal quanto pela ausência de desgaste natural causado pela minimização dos movimentos do animal em razão da apatia presente no animal infectado (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015). Por fim, na fase final da LVC, o animal pode apresentar paresia dos membros posteriores, caquexia, inanição e morte (BRASIL, 2014).

Apesar dos sinais clínicos característicos (Figura 5), muitos desses são generalistas e semelhantes aos encontrados em outras enfermidades, sendo assim, há grande dificuldade em diagnosticar a LVC baseando-se apenas nos sinais clínicos apresentados pelos pacientes (SILVA; WINCK, 2018).

Ademais, apesar de haver diversos sinais clínicos apresentados pela infecção, determina-se que cerca de 60% dos hospedeiros infectados no Brasil são assintomáticos. Dessa maneira, o fato de a maioria dos caninos não apresentar manifestações clínicas que identifiquem a presença de uma infecção no organismo, torna-se outro impasse para a realização do diagnóstico da maior parte dos casos de LVC (BRASIL, 2014).

Figura 5 – Padrões de lesões cutâneas na LVC: A) Alopecia periocular esfoliativa e blefarite; B) Lesões mucocutâneas nasais ulcerativas; C) Dermatite papular na região inguinal; D) Lesões nodulares delimitando o focinho; E) Lesões eritematosas ulcerativas na superfície plantar da pata e entre os coxins; F) Onicogribose.

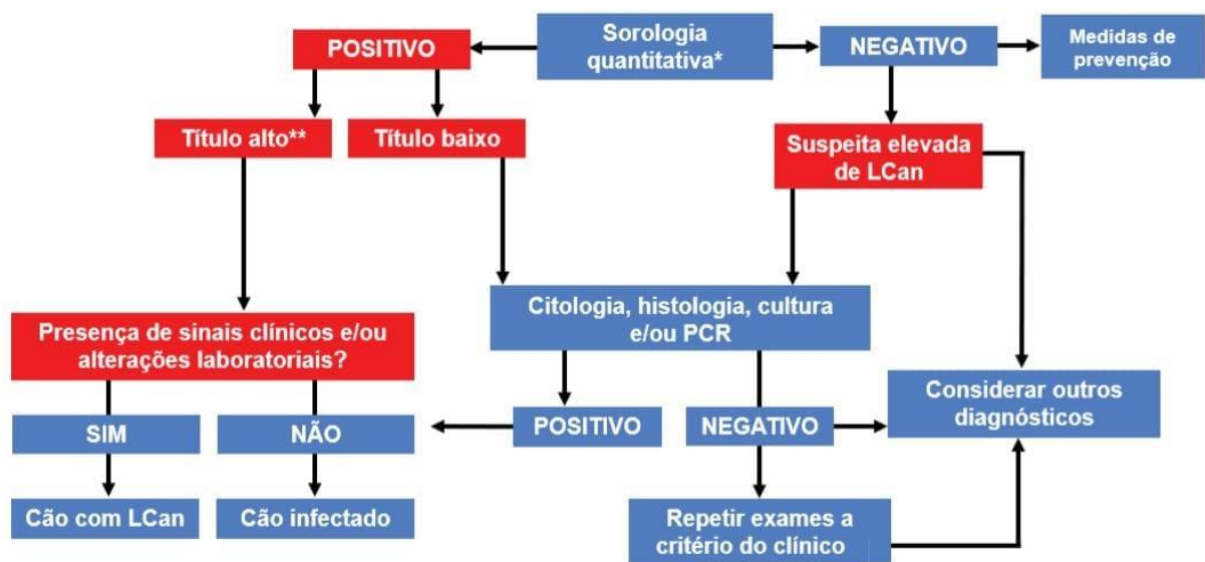


Fonte: Solano-Gallego *et al.*, 2011.

7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da LVC é um grande desafio em razão da existência de cães assintomáticos e da extensa variedade de sinais clínicos, os quais são inespecíficos e, muitas vezes, semelhantes a outras hemoparasitoses (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015). Sendo assim, para a realização de um diagnóstico definitivo é necessária a combinação entre os parâmetros clínicos, moleculares, parasitológicos e sorológicos (ANDREONI; MIRANDA, 2020), como demonstrado na Figura 6.

Figura 6 - Fluxograma para a abordagem diagnóstica em cães com ou sem manifestações clínicas de leishmaniose.



Fonte: Brasileish (2018).

Todos os métodos de diagnóstico possuem variação quanto à sensibilidade, especificidade e praticidade. Desse modo, ao optar por uma técnica deve-se levar em consideração o objetivo a ser alcançado, como a conclusão do diagnóstico, o acompanhamento do desenvolvimento da doença ou monitoramento de animais sob tratamento (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

7.1 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais de maior importância no diagnóstico são: hemograma, perfil bioquímico e urinálise. Entretanto, os achados laboratoriais são inespecíficos para o diagnóstico da doença (JÚNIOR *et al.*, 2021).

No hemograma pode-se encontrar anemia normocítica normocrômica arregenerativa em 50% a 70% dos pacientes, a qual pode ser consequência de eritropoiese reduzida em razão de

lesões na medula óssea ou rins provenientes da infecção, perda de sangue, hemólise e redução eritrocitária por sequestro esplênico (RIBEIRO *et al.*, 2013).

Em relação a quantidade leucócitos, nota-se que há alteração conforme a fase da doença apresentada pelo cão. Sendo assim, canídeos acometidos por infecções bacterianas secundárias podem apresentar leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda. A linfopenia pode estar presente em razão do sequestro de linfócitos em baço e linfonodos e, ainda, pela destruição provocada pelo agente etiológico. Além disso, tal linfopenia pode gerar monocitose, que ocorre por mecanismo compensatório (SILVA; WINCK, 2018).

Em relação a análise bioquímica sérica, os valores identificados em cães soropositivos são levemente superiores aos de cães considerados saudáveis (SILVA; WINCK, 2018). Nesta análise é possível detectar hiperproteinemia com hipoalbuminemia e hiperglobulinemia e azotemia renal. Tal redução de níveis de albumina ocorre, parcialmente, devido a reduzida produção hepática em casos de lesão no órgão e em razão ao dano glomerular dos rins causado pela LVC, que leva ao aumento da excreção desta. Já a hiperglobulinemia se deve a resposta imune estimulada no animal (RIBEIRO *et al.*, 2018). Ademais, pode haver elevação de enzimas hepáticas, porém raramente são detectadas em animais infectados (JÚNIOR *et al.*, 2021).

Através da urinálise é possível encontrar o aumento da razão proteína/creatinina urinária (RPC), sendo forte indicativo de proteinúria verdadeira. Além disso, essas alterações laboratoriais corroboram com as alterações renais ocasionadas pela deposição de imunocomplexos (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014).

7.2 Diagnóstico parasitológico

O diagnóstico parasitológico é o único método definitivo pelo fato de que, apesar de ser um método invasivo, é capaz de proporcionar a visualização das formas amastigotas do parasito através do microscópio (RIBEIRO *et al.*, 2018).

O teste baseia-se na realização de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF) em linfonodos, baço, fígado ou medula óssea (JÚNIOR *et al.*, 2021). A aspiração do linfonodo ou da medula óssea é um dos métodos de eleição do diagnóstico da doença quando a *Leishmania* já se encontra estabelecida no organismo do animal (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

Tais métodos apresentam especificidade de aproximadamente 100%, entretanto, a sensibilidade varia em razão da intensidade da doença, do tipo de material biológico utilizado, do tempo de leitura da lâmina e da competência dos profissionais. Ademais, a sensibilidade varia em torno de 80% em cães sintomáticos e menor em assintomáticos (SILVA; WINCK, 2018).

Eventualmente, o esfregaço sanguíneo também possibilita a visualização da *Leishmania*. É um método minimamente invasivo capaz de proporcionar o diagnóstico definitivo da LVC quando há visualização dos parasitas. Entretanto, não é possível descartar a doença quando os mesmos não são visualizados (NOLI; SARIDOMICHELAKI, 2014).

7.3 Diagnóstico molecular

A técnica molecular mais utilizada é o PCR (sigla de *Polymerase Chain Reaction*, ou Reação em Cadeia da Polimerase, em português). Esse pode ser realizado através da análise de diversos materiais biológicos, sendo eles: aspirados de órgãos linfoides (medula óssea, baço, fígado e linfonodos), biópsias de pele, líquidos corporais, sangue e swab de conjuntiva (FREITAS *et al.*, 2022).

O PCR é o método de maior sensibilidade para o diagnóstico da LVC nas fases iniciais da infecção pelo fato de detectar o ácido desoxirribonucleico (DNA) do protozoário. Ademais, o teste é mais sensível para amostras provenientes de órgãos linfoides e pele. Porém, há variação da sensibilidade em decorrência de fatores como o método usado para extrair o DNA do protozoário e os materiais biológicos utilizados (JÚNIOR *et al.*, 2021). Essa técnica do PCR apresenta a vantagem de ser menos invasiva em relação ao diagnóstico parasitológico (PEREIRA, 2018), porém, possui como desvantagem o custo elevado (JÚNIOR *et al.*, 2021).

Há, ainda, a técnica PCR quantitativa em tempo real (qPCR), a qual fornece a quantificação da carga parasitária presente no animal. Esse método auxilia na confirmação do diagnóstico de cães que apresentam resultados inconclusivos em outras técnicas de diagnóstico. Além disso, pode ser utilizado para o monitoramento do animal sob terapia da LVC, proporcionando informações acerca da eficácia do tratamento realizado (SILVA *et al.*, 2016).

7.4 Diagnóstico sorológico

No período de janeiro de 2006 a abril de 2012 o diagnóstico sorológico da LVC recomendado pelo Ministério da Saúde no Brasil tratava-se da triagem sorológica através do

ELISA (sigla para *Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay*) e a confirmação com o teste RIFI (Reação de Imunofluorescência Indireta). Porém, a partir de abril de 2012, houve uma modificação do protocolo, o qual passou a ser definido da seguinte maneira: a triagem realizada através do TR (teste rápido imunocromatográfico – teste qualitativo) e a confirmação pelo ELISA (D'ANDREA; GUIMARÃES, 2018).

Os testes sorológicos são muito utilizados devido ao baixo custo e a rapidez do exame. Além disso, se baseiam na identificação de anticorpos anti-*Leishmania*, principalmente as imunoglobulinas G (IgG), os quais são altamente detectáveis após o desenvolvimento da resposta humoral do cão infectado. O aumento do número de anticorpos ocorre, em média, após três meses da infecção, podendo se manter elevado por, no mínimo, dois anos (FREITAS *et al.*, 2022). Entretanto, em animais assintomáticos e aqueles se encontram no período inicial e tardio da LVC possuem baixa produção de anticorpos (SILVA; WINCK, 2018).

As desvantagens dessas técnicas se baseiam no fato de haver a possibilidade de resultados falsos-negativos em animais recém-infectados ou aqueles que estão no período pré-patente. Além disso, resultados falsos-positivos podem aparecer caso o animal apresente doenças concomitantes e em cães menores de 5 meses de idade em razão da presença de anticorpos maternos. No caso do resultado falso-positivo derivado de doenças simultâneas, acaba havendo prejuízo em relação a especificidade de ambos os testes em razão da ocorrência de reações cruzadas com outros parasitos, como o *Trypanosoma cruzi* e outras hemoparasitoses como *Ehrlichia* e *Babesia* (RIBEIRO *et al.*, 2018).

O teste de RIFI é um método de fácil execução capaz de expressar a quantidade de anticorpos circulantes. Apresenta sensibilidade variando de 68 a 100% e especificidade entre 74 e 100% (FREITAS *et al.*, 2022). Entretanto, esse método necessita de elevada habilidade e de um equipamento qualificado (FARIA; ANDRADE, 2012).

A legislação brasileira determina a RIFI positiva para LVC quando os títulos de anticorpos forem iguais ou maiores que 1:40. Porém, há divergências na literatura quanto a tais valores e o teste deve ser realizado novamente dentro de 30 dias para a comprovação do diagnóstico (SANTOS *et al.*, 2021).

O teste de triagem imunocromatográfico utilizado para a triagem sorológica trata-se do DPP® (*Dual Path Platform*), o qual pode ser feito a partir de amostras de sangue total, soro ou plasma e utiliza como antígeno uma proteína recombinante da *L. infantum* rK26/rK39 (VIOL

et al., 2014). Esse método possui sensibilidade variando entre 82,3% e 91% e especificidade entre 70,2% e 96%. Além disso, o resultado positivo do DPP® deve ser confirmado posteriormente com o ELISA, PCR ou biópsia de tecido linfoide (MARCONDES; DAY, 2019).

O teste de ELISA trata-se da reação dos anticorpos presentes no soro sanguíneo, sendo o teste mais usado no sorodiagnóstico. É um método rápido e fácil de ser executado e possui sensibilidade variando entre 80 e 100% e especificidade entre 85% a 100%. O diagnóstico conclusivo da LVC é definido quando são encontrados títulos quatro vezes acima do ponto de corte estabelecido pelo laboratório de referência (SILVA; WINCK, 2018).

7.5 Diagnóstico diferencial

Como já mencionado, não há sinal patognomônico da LVC, sendo assim, as manifestações clínicas podem envolver diversos sistemas e órgãos dos animais infectados. Dessa maneira, várias doenças possuem sinais clínicos semelhantes aos apresentados na LVC podendo, assim, serem consideradas diagnósticos diferenciais desta enfermidade, como é o caso da erliquiose, babesiose e hepatozoonose (JÚNIOR *et al.* 2021).

Há, ainda, doenças cutâneas que apresentam similaridade a LVC, sendo elas: demodicose, escabiose, seborreias crônicas, atopias, piodermite bacteriana e dermatofitoses. Além disso, doenças endócrinas, neoplasias e doenças imunomediadas também podem ser diagnósticos diferenciais de LVC, sendo exemplos desta última o lúpus eritematoso sistêmico, os pênfigos e a anemia hemolítica autoimune (SILVA; WINCK, 2018).

8 TRATAMENTO

O Ministério da Saúde não recomenda o tratamento de cães soropositivos para a LVC visto que mesmo que o animal seja tratado e não apresente mais sinais clínicos, o mesmo ainda se mantém como reservatório da doença, sendo capaz de transmiti-la (ALBUQUERQUE; LANGONI, 2018). Ao invés do tratamento, a política de saúde pública proposta pelo Ministério da Saúde é a eutanásia desses animais. Porém, essa ação não aparenta ser efetiva devido ao grande desafio em diagnosticar a doença em razão da extensa variedade de sinais clínicos e ao fato de que cães assintomáticos são transmissores da LVC (FREITAS *et al.*, 2022).

Sendo assim, em 2016, através da Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 MAPA/MS, assinada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e pelo Ministério da Saúde, surgiu a possibilidade de realizar o tratamento medicamentoso dos cães soropositivos desde que estes fossem domiciliados e que o tutor fosse capaz de arcar com os custos do tratamento (KROLOW *et al.*, 2022).

A escolha de realizar o tratamento ou a eutanásia é realizada pelo tutor do animal, o qual se responsabiliza pelos custos do tratamento e se comprometendo com todas as etapas sugeridas ao longo da terapia para o acompanhamento do quadro. Além disso, o médico veterinário se torna corresponsável por acompanhar e fornecer o manejo apropriado do animal. Além de que, o médico veterinário responsável pelo caso deve apresentar um atestado de saúde do paciente que, a cada seis meses, deve ser entregue ao serviço de vigilância epidemiológica local (RIBEIRO *et al.*, 2013). Já, caso a escolha do tutor seja pela eutanásia do animal, esta deve ser realizada apenas por um médico veterinário, o qual deve seguir os princípios éticos para evitar o sofrimento do animal (FREITAS *et al.*, 2022).

8.1 Estadiamento da LVC

Para estabelecer a terapêutica, os médicos veterinários devem basear-se no estadiamento da doença, o qual associa os sinais clínicos com os achados diagnósticos. O protocolo de maior destaque no Brasil é o proposto pelo Brasileish (2018) que é baseado em cinco estadiamentos da doença. Tal protocolo utilizado é fundamentado a partir das manifestações clínicas, achados laboratoriais e sorologia do animal e, assim, essas informações direcionam a decisão terapêutica e prognóstico do paciente (FREITAS *et al.*, 2022).

No estágio I (sem doença), os cães apresentam sorologia positiva com níveis de anticorpos baixos a médios, sendo o exame parasitológico negativo. Nesse estágio há ausência de sinais clínicos e os resultados laboratoriais não possuem alterações. Sendo assim, o prognóstico é considerado bom e a terapia é baseada em imunoterapia com a vacina LeishTec associada a imunomodulação com domperidona (BRASILEISH, 2018).

No estágio II (doença leve), os cães possuem sorologia negativa ou positiva com níveis de anticorpos baixos a médios, sendo o exame parasitológico positivo. Os sinais clínicos encontram-se ausentes a brandos, como linfadenopatia periférica e dermatite papular, sendo que os resultados laboratoriais geralmente não apresentam alterações e o perfil renal encontra-se normal. Dessa maneira, o prognóstico é considerado bom e recomenda-se o tratamento com imunoterapia com a vacina LeishTec e imunomodulação com domperidona associado ao uso de alopurinol e miltefosina (BRASILEISH, 2018).

No estágio III (doença moderada), os cães apresentam sorologia positiva com níveis de anticorpos baixos a altos, sendo o exame parasitológico positivo. Os sinais clínicos apresentados são os mesmos do estágio II associados à presença de lesões cutâneas difusas, onicogribose, ulcerações, anorexia, febre, epistaxe e perda de peso. Há, ainda, alterações laboratoriais, como anemia, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia, porém o perfil renal apresenta-se normal (creatina $< 1,4$ mg/dl; RPC $< 0,5$). O prognóstico nesse estágio é de bom a reservado, sendo indicado o tratamento com imunoterapia com a vacina LeishTec e imunomodulação com domperidona associado a miltefosina e alopurinol (BRASILEISH, 2018).

No estágio IV (doença grave), os cães possuem sorologia positiva com níveis de anticorpos médios a altos, sendo o exame parasitológico positivo. Os sinais clínicos demonstrados são os mesmos do estágio III associados a sinais provenientes de lesões por imunocomplexos: vasculites, artrites, uveítes e glomerulonefrites. Além disso, apresentam as alterações laboratoriais do estágio III juntamente a uma doença renal crônica (DRC) no estágio I (RPC > 1) ou no estágio II (creatinina 1,4-2 mg/dl) da IRIS. O prognóstico desses animais é de reservado a ruim e o tratamento se baseia na imunoterapia com a vacina LeishTec, imunomodulação com domperidona juntamente ao uso de miltefosina e alopurinol e suporte a DRC (BRASILEISH, 2018).

No estágio V (doença muito grave), os cães apresentam sorologia positiva com níveis de anticorpos médios a altos, sendo o exame parasitológico positivo. Além disso, apresentam

os sinais clínicos do estágio IV associados a tromboembolismo pulmonar, síndrome nefrótica e doença renal terminal. As alterações laboratoriais apresentas são DRC em estágio III (creatinina 2,1-5 mg/dl), ou em estágio IV (creatinina > 5 mg/dl). Esses animais apresentam um prognóstico ruim e a terapia é a mesma utilizada no estágio IV (BRASILEISH, 2018).

8.2 Tratamento medicamentoso

O tratamento da LVC objetiva controlar os sinais clínicos, melhorar a imunidade e reduzir a carga parasitária presente no animal. Ademais, todos os cães submetidos ao tratamento devem utilizar inseticidas tópicos, a fim de reduzir o risco de transmissão visto que não existe um protocolo terapêutico altamente eficaz que permita a reintrodução segura do cão infectado no domicílio, sem riscos de transmissão para os tutores e contactantes (FREITAS *et al.*, 2022).

O tratamento específico baseia-se na associação de fármacos leishmanicidas, leishmanioestáticos e imunomoduladores (TRAVI *et al.*, 2018). Além disso, o tratamento é capaz de causar efeitos colaterais prejudiciais aos cães e, ainda, é comum haver recidiva da doença e resistência do protozoário aos fármacos usados (SILVA; WINCK, 2018).

Além da terapia específica, o animal deve receber tratamento de suporte conforme sua necessidade, analisando suas alterações clínicas e os possíveis efeitos secundários que as drogas podem ocasionar. Além disso, recomenda-se que o animal infectado seja imunizado contra outras doenças infecciosas e que possua acompanhamento clínico e laboratorial frequente durante a vida toda (FREITAS *et al.*, 2022).

A fim de avaliar a eficácia do tratamento, deve-se realizar exames de acompanhamento nos cães através da repetição de hemograma, bioquímico e urinálise com determinação da relação de proteína/creatinina a partir de trinta dias do início do tratamento e, para acompanhamento, a cada seis ou doze meses (SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2011).

8.2.1 Miltefosina

Segundo a Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 MAPA/MS, miltefosina trata-se da única droga aprovada para realizar o tratamento pontual da LVC no Brasil. Essa pode ser administrada como monoterapia, entretanto, outros medicamentos podem ser associados a esta como coadjuvantes no tratamento da doença (LEWGOY; MASTRANGELO; BECK, 2020).

A miltefosina é o princípio ativo do Milteforan™, o qual apresenta capacidade leishmanicida, sendo tóxico para os protozoários da leishmaniose. Em relação a posologia, esse

deve ser administrado pela via oral na dose recomendada de 2 mg/kg/dia, por 28 dias consecutivos (JÚNIOR *et al.*, 2021).

Estudos recentes justificam que a propriedade leishmanicida da miltefosina se deve ao seu potencial em inibir a síntese da membrana plasmática do protozoário gerando uma falha nas vias de sinalização transmitidas por tal membrana (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015).

A miltefosina revelou uma grande eficácia em reduzir a carga parasitária e promover uma melhora clínica do paciente, apresentando uma maior eficácia quando associada ao alopurinol, entretanto, por causa das dosagens errôneas e tratamentos descontínuos começaram a surgir falhas na terapia e resistência da *Leishmania* (SANTOS *et al.*, 2021). Além disso, esse princípio ativo possui elevado potencial hemolítico e sua toxicidade gastrointestinal limita sua dose máxima diária a ser administrada (ALONSO *et al.*, 2019). Como efeitos adversos, essa droga pode ocasionar sinais clínicos como diarreia, vômito, anorexia e dor abdominal, porém tendem a regredir conforme a utilização do medicamento (SOLANO-GALLEGU *et al.*, 2011).

8.2.2 Alopurinol

O alopurinol trata-se de uma substância leishmanioestática, sendo a mais utilizada para tratamentos a longo prazo nas terapias da LVC. (RIBEIRO *et al.*, 2018). Além disso, apresenta baixa toxicidade e baixo custo, sendo sua administração por via oral na dose recomendada de 10 mg/kg a cada 12 horas, durante seis meses a um ano (FREITAS *et al.*, 2022).

O alopurinol é um fármaco parasitostático, que atua inibindo a enzima hipoxantina-guanina fosforribosil transferase, a qual transforma as purinas desfosforiladas do parasita em monofosfato de nucleosídeos. Dessa maneira, o alopurinol interfere nessa transformação pois ele se integra aos ácidos nucleicos, o que promove a interrupção da síntese proteica do parasito e, conseqüentemente, a inibição da sua multiplicação e sua morte (JÚNIOR *et al.*, 2021).

A eficácia do alopurinol está relacionada quando associado a outros fármacos, promovendo uma redução da replicação dos parasitas e uma melhora clínica dentro de quatro semanas (RIBEIRO, 2020).

Nos protocolos terapêuticos, pode haver descontinuação do Alopurinol apenas quando o animal apresentar todas as condições: recuperação clínica integral, normalização clinicopatológica e níveis de anticorpos negativos ou abaixo do nível de corte do teste.

Entretanto, não são todos os cães acometidos capazes de atingir tal meta, mantendo o uso do fármaco. (SOLANO-GALLEGÓ *et al.*, 2011).

Por fim, apesar da reduzida toxicidade do Alopurinol, ainda há efeitos colaterais resultantes do seu uso. Foi realizado um estudo demonstrando os possíveis efeitos desse fármaco no sistema urinário, sendo eles: urolitíase por xantina (hiperxantínúria), nefrolitíase e mineralização renal (TORRES *et al.*, 2016).

8.2.3 Domperidona

A domperidona trata-se de um imunomodulador derivado do benzimidazol. Esse fármaco pode ser utilizado como medicamento pró-cinético e antiemético gástrico. Apesar de ser bastante utilizado na medicina veterinária com tais funções, o uso da domperidona também está relacionado ao tratamento da LVC (TRAVI *et al.*, 2018).

Esse imunomodulador atua como um antagonista do receptor de dopamina capaz de estimular a secreção de serotonina e, conseqüentemente, a produção de prolactina. A prolactina além de ser responsável pela produção de leite, possui um importante papel imunológico ao ser capaz de estimular a resposta imune Th1 aumentando, assim, a produção de IFN- γ , IL-2 e TNF- α . Esse aumento de citocinas pró-inflamatórias gera a ativação de células natural killer e os macrófagos desencadeados em tal resposta imune reduzem a resposta Th2 (KROLOW, 2022).

Dessa maneira, esse fármaco não apresenta um efeito direto contra o parasita, porém seu efeito imunomodulador garante uma melhora dos sinais clínicos de cães infectados e uma redução de níveis de anticorpos antileishmania. Entretanto, apresenta como principais efeitos adversos a manifestação de galactorreia e poliúria (JÚNIOR *et al.*, 2021).

8.3 Drogas proibidas no Brasil para o tratamento da LVC

Há, no Brasil, a presença de outras drogas leishmanicidas disponíveis para realizar o tratamento da LVC além da miltefosina, como antimoniato de meglumina, estibogluconato de sódio, aminosidina e anfotericina B. Entretanto, o MAPA juntamente ao Ministério da Saúde proíbe o uso dessas opções para o tratamento de cães soropositivos para a LVC por serem fármacos de uso exclusivamente humano, utilizando a justificativa de haver a possibilidade de desenvolvimento de resistência do parasito (FREITAS *et al.*, 2022).

9 CONTROLE E PROFILAXIA DA LVC

Há quatro estratégias adotadas pelo Ministério da Saúde para a realização do controle da leishmaniose visceral no Brasil, sendo elas: (1) Diagnóstico precoce e tratamento de casos humanos; (2) Diminuição da população de vetores, mediante o uso de inseticida em domicílios localizados em áreas endêmicas; (3) Eutanásia de cães soropositivos; (4) Realização de atos educativos em saúde. Na teoria, tais estratégias são consideradas apropriadas, entretanto, ao serem colocadas na prática nota-se que há uma dificuldade em realizar o controle de tal maneira, sendo demonstradas como medidas pouco efetivas (BRASIL, 2019).

Isso se deve, principalmente, ao fato de haver uma extensa variedade de reservatórios tanto silvestres quanto domésticos. Além disso, outros fatores responsáveis pela reduzida eficiência dessas práticas são as características epidemiológicas da doença e a falta de conhecimento acerca de algumas particularidades da cadeia de transmissão (OLIVEIRA, 2018).

9.1 Controle do vetor

Segundo o Ministério da Saúde, o controle do vetor é distinto de acordo com o potencial epidemiológico do município. Nas cidades onde há apenas transmissão canina ou casos esporádicos da LVC não recomenda-se o controle químico, sendo indicada apenas condutas de manejo ambiental que objetivam a redução de condições favoráveis para o vetor de estabelecer, como presença de matéria orgânica e áreas sombreadas (ZUBEN; DONALÍSIO, 2016).

O controle do vetor em áreas endêmicas se baseia no uso de inseticidas de ação residual, os quais são focados para as formas adultas. Atualmente, os produtos mais utilizados são piretróides, como cipermetrina (apresentação de pó molhável) e deltametrina (em suspensão concentrada), que possuem efeito residual médio de três meses. A aplicação deve ser realizada pelo Estado, podendo ocorrer no período do ano em que há uma maior prevalência da densidade vetorial, ou ao término do período chuvoso, com a realização de uma segunda aplicação três a quatro meses após a primeira. Recomenda-se a aplicação dos inseticidas nas áreas internas e externas dos domicílios e nos abrigos dos animais (BRASIL, 2014).

Além disso, outras medidas de controle que podem ser realizadas em combinação ao controle químico são: desinsetização de domicílios, utilização de repelentes, eliminação de focos de umidade, instalação de telas de proteção em janelas e portas e evitar o acúmulo de matéria orgânica (LEWGOY; MASTRANGELO; BECK, 2020).

9.2 Controle do reservatório canino

Atualmente, a eutanásia de cães soropositivos não é praticada em nenhum outro país além do Brasil, entretanto tal ato não aparenta ser efetivo devido, principalmente, ao não monitoramento de outros reservatórios urbanos (DANTAS-TORRES *et al.*, 2018) e às diversas formas de sinais clínicos que dificultam o diagnóstico da doença, havendo a infecção por cães sintomático e assintomáticos (MIRÓ *et al.*, 2017).

Na Europa, por exemplo, o tratamento de cães infectados é bastante usual, sendo a eutanásia realizada apenas em casos mais graves, com presença de resistência aos fármacos ou cenários epidemiológicos complexos (PEREIRA, 2018).

Outros métodos de controle que visam evitar o contato do vetor com o hospedeiro são a realização de passeios somente durante o dia, devido aos hábitos crepusculares e noturnos dos flebotomíneos, e o uso de coleiras repelentes (DANTAS-TORRES *et al.*, 2019). Um estudo realizado em alguns municípios pelo Ministério da Saúde constatou que a utilização em massa de coleiras com deltametrina 4% têm ação protetora efetiva tanto daqueles cães que usam as coleiras quanto dos não encoleirados (SILVA; WINCK, 2018).

Outra ação de prevenção da LVC é a vacinação canina. Atualmente, há quatro vacinas disponíveis comercializadas no mundo, entretanto apenas uma possui autorização do MAPA para ser fabricada e comercializada no Brasil, a LeishTec®. Essa é uma vacina recombinante elaborada pela proteína A2, que é expressa, principalmente, nas formas amastigotas da *L. donovani*, combinada ao adjuvante saponina (REGINA-SILVA *et al.*, 2016). Esse método induz uma resposta celular contra antígenos específicos da *Leishmania*, com uma resposta imune eficaz presente em, aproximadamente, 3 semanas após o fim do protocolo vacinal (PALATNIK-DE-SOUZA, 2012; SILVA, 2013).

Estima-se que a eficácia da vacinação com a LeishTec® seja em torno de 71,3%. Entretanto, essa não é capaz de garantir a proteção de 100% dos cães, sendo assim, eles são capazes de contrair a infecção e se tornarem portadores da *Leishmania* – mesmo que, em condições normais, eles tendam a não desenvolver sinais clínicos. Segundo o fabricante, a aplicação da vacina deve ser feita apenas em cães com mais de 4 meses de idade, soronegativos para LVC e assintomáticos. Deve haver a aplicação subcutânea de 3 doses, com intervalo de 21 dias entre as doses de reforço anual (SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2011).

Estudos atuais indicam que a combinação da vacinação com o controle dos vetores é considerada uma prática mais eficaz do que a realização da eutanásia no animal infectado (NOGUEIRA; RIBEIRO, 2015). Ao combinar o uso de repelente com a vacinação há a prevenção tanto da infecção quanto do desenvolvimento de sinais clínicos em animais soronegativos. Isso pois os repelentes são responsáveis por minimizar o risco de transmissão, mas não garantem a prevenção do aparecimento de sinais clínicos do animal infectado. Em contrapartida, a vacinação diminui o risco de evolução da leishmaniose e a chance de desenvolvimento de manifestações clínicas, porém não tem ação de prevenção da infecção (SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2011).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LVC apresenta uma elevada complexidade no cenário brasileiro, em grande parte, devido ao clima favorável do país, o qual é predominantemente tropical auxiliando, assim, no desenvolvimento do vetor durante todo o ano. Tendo isso em vista e o fato de a leishmaniose ser uma doença negligenciada em diversos municípios, é necessária a implementação de medidas de controle realmente eficazes para impedir cada vez mais o avanço desta.

Apesar da eutanásia de cães soropositivos ser uma medida recomendada pelo Ministério da Saúde, diversos estudos demonstram que esta não é a estratégia mais eficaz no controle da LVC. Sendo assim, há a necessidade da realização de estudos epidemiológicos objetivando a elaboração de estratégias de controle da doença que sejam de fato eficazes.

Em relação ao controle da doença, deve-se investir em medidas de proteção consideradas eficazes como: vacinação de cães e controle do vetor através de inseticidas, uso de repelentes, telas em áreas endêmicas e coleiras repelentes. Além de um maior investimento em métodos de diagnóstico que proporcionem resultados rápidos e precisos, garantindo o diagnóstico precoce dessa. Além disso, deve ser estimulado o tratamento de cães por tutores éticos e financeiramente responsáveis, além de garantir um maior investimento em medicamentos acessíveis e que possuam eficácia no tratamento tanto humano quanto canino.

Por fim, é necessária a ação por parte dos órgãos de saúde, principalmente em áreas endêmicas, proporcionando educação de qualidade a população visando ampliar os conhecimentos sobre a doença, amplo acesso a serviços de saúde e, ainda, ações de manejo ambiental principalmente garantindo melhores condições higiênico-sanitárias e melhores condições de moradia.

11 CONCLUSÃO

Com o presente trabalho, conclui-se que a LVC é uma doença grave de extrema complexidade visto que possui epidemiologia variável e seu diagnóstico clínico é difícil devido a presença de extensos sinais clínicos que o animal é capaz de apresentar dificultando, assim, o tratamento dos infectados e auxiliando na propagação da doença cada vez mais. Ademais, o fato de ser uma doença sem cura, faz com que ocorra um impasse entre realizar o tratamento ou eutanasiar o animal. Além disso, possui grande impacto na saúde animal e pública uma vez que é capaz de afetar tanto os animais silvestres e domésticos quanto o homem. Sendo assim, é de suma importância o conhecimento da população sobre tal enfermidade, seus riscos e, principalmente, maneiras de prevenir a infecção do próprio ser humano e de seus animais.

12 REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, A. L. H.; LANGONI, H. A prática do tratamento na leishmaniose visceral canina (LVC) em clínicas veterinárias, cuidados e protocolos. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 25, n. 1, p. 132-141, 4 dez. 2018. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/23>. Acesso em: 30 maio. 2023.
- ALONSO L.; CARDOSO, E. J. S.; MENDANHA, S. A.; ALONSO A. Interactions of miltefosine with erythrocyte membrane proteins compared to those of ionic surfactants. **Colloids and Surfaces B Biointerfaces**, v. 180, p. 23-30, aug. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022554/>. Acesso em: 29 maio 2023.
- ANDREONI, L. B.; MIRANDA, L. M. Levantamento de mielogramas com ênfase em pacientes portadores de leishmaniose visceral canina. **Pubvet**, [S. L.], v. 14, n. 8, p. 1-10, ago. 2020. Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/386>. Acesso em: 30 maio. 2023.
- BRASILEISH. **Diretrizes para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção da leishmaniose canina**. 2018. Três Lagoas, MS: Editora Agitta. Disponível em: <https://www.brasileish.com.br/>. Acesso em: 17 abr. 2023.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde , 2014. 120 p. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_viscerar_1edicao.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. COORDENAÇÃO-GERAL DE DESENVOLVIMENTO DA EPIDEMIOLOGIA EM SERVIÇOS. Leishmaniose Visceral. In: **Guia de Vigilância em Saúde** [recurso eletrônico]. Volume Único, 3ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 503-522 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acesso em: 26 abr. 2023.
- CAN, H.; DÖŞKAYA, M.; ÖZDEMİR, H. G.; ŞAHAR, E. A.; KARAKAVUK, M.; PEKTAŞ, B.; KARAKUŞ, M.; TÖZ, S.; CANER, A.; DÖŞKAYA, A. D.; İZ, S. G.; ÖZBEL, Y.; GÜRÜZ, Y. Seroprevalence of Leishmania infection and molecular detection of Leishmania tropica and Leishmania infantum in stray cats of İzmir, Turkey. **Experimental Parasitology**, v. 167, p. 109–114, 31 mai. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.05.011>. Acesso em: 18 abr. 2023.
- D' ANDREA, L. A. Z.; GUIMARÃES, R. B. A importância da análise de distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina para as ações de vigilância em saúde. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, Uberlândia, v. 14, n. 28, p. 121–138, 2018. DOI: 10.14393/Hygeia142810. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/41515>. Acesso em: 28 mai. 2023.

DANTAS-TORRES, F.; MIRÓ, G.; BANETH, G.; BOURDEAU, P. Canine Leishmaniasis Control in the Context of One Health. **Emerg Infect Dis**, v. 25, n. 12, p. 1–4, dec. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31742505/>. Acesso em: 28 jun. 2023.

DANTAS-TORRES, F.; MIRÓ, G.; BOWMAN, D. D.; GRADONI, L.; OTRANTO, D. Culling Dogs for Zoonotic Visceral Leishmaniasis Control: The Wind of Change. **Trends in Parasitology**, v. 35, n. 2, p. 97–101, dec. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.11.005>. Acesso em: 27 abr. 2023.

FARIA, A. R.; ANDRADE, H. M. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 3, n. 2, p. 47-57, jun. 2012. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232012000200007&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 18 maio 2023.

FREITAS, A. L.; KINOSHITA, A. S.; PIMENTEL, B. Z.; MALHEIROS, D. A.; OLIVEIRA, E. R.; NASCIMENTO, G. Y. S.; JÚLIO, J. B.; PAES, J. M.; AMORIM, T. M. S.; ARAÚJO, T. L.; LONGO, B. F. P. Leishmaniose visceral canina: Revisão. **Pubvet**, [S. l.], v. 16, n. 10, p. 1-20, out. 2022. Disponível em: <http://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/2935>. Acesso em: 29 maio 2023.

GÁLVEZ, R.; MONTOYA, A.; FONTAL, F.; MURGUÍA, L. M.; MIRÓ, G. Controlling phlebotomine sand flies to prevent canine Leishmania infantum infection: A case of knowing your enemy. **Research In Veterinary Science**, [S.L.], v. 121, p. 94-103, dez. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366124/>. Acesso em: 10 abr. 2023.

JÚNIOR, F. J. D.; MAZZINGHY, C. L.; FRANÇA, E. C.; PINOW, A. C. S.; ALMEIDA, K. S. Leishmaniose visceral canina: Revisão. **Pubvet**, [S.I.], v. 15, n. 3, p. 1–8, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n03a779.1-8>. Acesso em: 18 mar. 2023.

KROLOW, M. T.; GOMES, M. R.; VERSTEG, N.; WALLER, S. B.; FIGUEIREDO, F. B.; CLEFF, M. B.; DIAS, T. P. Possibilidades terapêuticas para o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina no Brasil: revisão de literatura. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 11, p. 1-17, 31 ago. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33760>. Acesso em: 28 abr. 2023.

LEAL-LIMA, A.; FERREIRA, T. M. V.; LEITE, L. O.; MACIEL, B. L. L.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S. Tríade canina na Leishmaniose Visceral: reservatório-vítima-sentinela. **Pubvet**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 1-14, nov. 2021. Editora MV Valero. Disponível em: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n11a952.1-14>. Acesso em: 25 abr. 2023.

LEWGOY, B.; MASTRANGELO, A.; BECK, L. Tanatopolítica e biossegurança: dois regimes de governo da vida para a leishmaniose visceral canina no Brasil. **Horiz. Antropol.**, Porto Alegre, v. 26, n. 57, p. 145–176, maio/ago. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ha/a/ZfmFhgdz4SW6B346Z4V7dFB/?lang=pt>. Acesso em: 21 maio 2023.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; VALADAS, S. Y. O. B.; BUZANOVSKY, L. P.; SANCHEZ-VAZQUEZ, M. J. Cenário epidemiológico. In: **Leishmaniose visceral: guia de bolso**. 1. ed. Brasília: [s. n.], 2020. cap. 3, p. 194. Disponível em: <https://cernitas.com.br/wp-content/uploads/2021/01/Guia-de-bolso-Leishmaniose-Visceral.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

MARCONDES, M.; DAY, M. J. Current status and management of canine leishmaniasis in Latin America. **Res Vet Sci**, [S. l.], v. 123, p. 261–272, apr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.01.022>. Acesso em: 28 maio 2023.

MARCONDES, M.; ROSSI, C. N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2318-3659.v50i5p341-352>. Acesso em: 29 maio 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; SVSA. **Gráfico e mapas dos casos de Leishmaniose Visceral**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/arquivos/lv-graficos-e-mapas.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2023.

MIRÓ, G.; PETERSEN, C.; CARDOSO, L.; BOURDEAU, P.; BANETH, G.; SOLANO-GALLEGÓ, L.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; OLIVA, G. Novel Areas for Prevention and Control of Canine Leishmaniosis. **Trends in Parasitology**, v. 33, n. 9, p. 718–730, june 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.05.005>. Acesso em: 13 mar. 2023.

NERY, G.; BECERRA, D. R. D.; BORJA, L. S.; MAGALHÃES-JUNIOR, J. T.; SOUZA, B. M. P. S.; FRANKE, C. R.; VERAS, P. S. T.; LARANGEIRA, D. F.; BARROUIN-MELO, S. M. Avaliação da infectividade parasitária a *Lutzomyia longipalpis* por xenodiagnóstico em cães tratados para leishmaniose visceral naturalmente adquirida. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.L.], v. 37, n. 7, p. 701-707, jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-736x2017000700009>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/TWqbZLQzYnwpL6qfFSPSRDp/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 mar. 2023.

NOGUEIRA, F. S.; RIBEIRO, V. M. Leishmaniose visceral. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. cap. 80, p. 2206-2255. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5246317/mod_resource/content/1/Tratado%20de%20Medicina%20Interna%20de%20-%20Marcia%20Marques%20Jerico%2C%20Joao%20Ped-ilovepdf-compressed.pdf. Acesso em: 15 abr. 2023.

NOLI, C.; SARIDOMICHELAKI, M. N. An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *leishmania infantum* (syn. *l. chagasi*). **The Veterinary Journal**, [S.L.], v. 202, n.3, p. 425-435, dez. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023314003712?via%3Dihub>. Acesso em: 29 maio 2023.

OLIVEIRA, Carolina Sbaraini. **Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura**. 2018. 38 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B. Vaccines for canine leishmaniasis. **Front Immunol.**, [S.l.], v. 3, p. 69, apr. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566950/>. Acesso em: 28 maio 2023.

PEREIRA, L. C. **Leishmaniose visceral canina e a política de saúde pública no Brasil: revisão de literatura**. 2018. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

REGINA-SILVA, S.; FERES, A. M.; FRANÇA-SILVA, J. C.; DIAS, E. S.; MICHALSKY, E. M.; ANDRADE, H. M.; COELHO, E. A.; RIBEIRO, G. M.; FERNANDES, A. P.; MACHADO-COELHO, G. L. Field randomized trial to evaluate the efficacy of the Leish-Tec® vaccine against canine visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **Vaccine**, Amsterdam, v. 34, n. 19, p. 2233-2239, apr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997002/>. Acesso em: 25 maio 2023.

RIBEIRO R. R.; SILVA S. M.; FULGENCIO G.; MICHALICK M.S.; FREZARD F. J. Relationship between clinical and pathological signs and severity of canine leishmaniasis. **Rev. Bras. Parasitol. Vet**, Jaboticabal, v. 22, n. 3, p. 373–378, jul.-set. 2013.

RIBEIRO, R. R.; MICHALICK, M. S. M.; SILVA, M. E.; SANTOS, C. C. P.; FRÉZARD, F. J. G.; SILVA, S. M. Canine Leishmaniasis: An overview of the current status and strategies for control. **Biomed Res Int**, [S.L.], v. 2018, p. 1-12, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789784/>. Acesso em: 29 maio 2023.

RIBEIRO, V. M.; SILVA, S. M.; MENZ, I.; TABANEZ, P. NOGUEIRA, F. S.; WERKHAÜSER, M.; FONSECA, A. L.; DANTAS-TORRES, F. Control of visceral leishmaniasis in Brazil: recommendations from brasileish. **Parasites & Vectors**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-2, 11 jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-6-8>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23311342/>. Acesso em: 30 maio 2023.

SANTOS, M. O. D. F.; AMORIM, A. B. R.; BARBOSA, F. Q.; FERREIRA, K. D.; FILHO, R. B. Leishmaniose visceral canina: princípios do diagnóstico / Canine visceral leishmaniasis: principles of diagnosis. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v. 7, n. 9, p. 92194-92200, 23 set. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/36361>. Acesso em: 13 abr. 2023.

SILVA, C. M. H. S.; WINCK, C. A. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 1, p. 1-12, jan./jul. 2018. Disponível em: http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/3383/pdf_793. Acesso em: 28 mar. 2023.

SILVA, K. L. O.; SANTOS, D. P.; COELHO, N. M. D.; SILVA, D. C.; OKAMOTO, A. C.; JARDIM JUNIOR, E. G. Vacinas Contra Leishmaniose: Uma Revisão. **Archives of health investigation**, [S.l.], v. 2, n. 4, set/out. 2013. Disponível em: <https://archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/194>. Acesso em: 10 abr. 2023.

SILVA, R. C.; RICHINI-PEREIRA, V. B.; KIKUTI, M.; MARSON, P. M.; LANGONI, H. Detection of Leishmania (L.) infantum in stray dogs by molecular techniques with sensitive species-specific primers. **Veterinary Quarterly**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 23-30, 9 nov. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27774854/>. Acesso em: 25 maio 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. **Parasit Vectors**, [S. l.], v. 86, n. 4, p. 10-13, dec. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>. Acesso em: 11 maio 2023.

TOEPP, A. J.; PETERSEN, C. A. The balancing act: immunology of leishmaniosis. **Research In Veterinary Science**, [S.L.], v. 130, p. 19-25, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.004>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141962/pdf/nihms-1566818.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2023.

TORRES, M.; PASTOR, J.; ROURA, X.; TABAR, M. D.; ESPADA, Y.; FONT, A.; BALASCH, J.; PLANELLAS, M. Adverse urinary effects of allopurinol in dogs with leishmaniasis. **J Small Anim Pract.**, [S.l.], v. 57, n. 6, p. 299-304, june 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112522/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

TRAVI, B. L.; CORDEIRO-DA-SILVA, A.; DANTAS-TORRES, F.; MIRÓ, G. Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living among us. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 1, p. 1-13, jan. 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0006082&type=printable>. Acesso em: 10 maio 2023.

VIOL, M. A.; AQUINO, M. C. C.; NETO, L. S.; OLIVEIRA, B.; KANETO, C. N.; ZUCATTO, A. S.; BRESCIANI, K. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral canina no brasil: revisão. **Revista Unimar Ciências**, Araçatuba, v. 23, n. 1-2, p. 17-22, 2014. Disponível em: <http://ojs.unimar.br/index.php/ciencias/article/view/469>. Acesso em: 28 mar. 2023.

ZUBEN, A. P. B.; DONALÍSIO, M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cad. Saúde Pública**, [S.l.], v. 32, n. 6, p. 1-11, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/PLxTwghysWd8JyCYrrnmnTM/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 17 abr. 2023.