



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS**

MARIA EDUARDA HENRIQUE DA SILVA SOARES

**LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: ASPECTOS CLÍNICOS, IMUNOLÓGICOS E
TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

**RECIFE
2023**



MARIA EDUARDA HENRIQUE DA SILVA SOARES

**LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: ASPECTOS CLÍNICOS, IMUNOLÓGICOS E
TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Francisca Janaína Soares Rocha

RECIFE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Soares, Maria Eduarda Henrique da Silva.

Leishmaniose visceral canina: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos
- uma revisão bibliográfica / Maria Eduarda Henrique da Silva Soares. -
Recife, 2023.

52 p. : il., tab.

Orientador(a): Francisca Janaína Soares Rocha

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Leishmaniose visceral canina. 2. Imunidade. 3. Leishmaniose visceral.
4. Cães. 5. Patologia da Leishmaniose. I. Rocha, Francisca Janaína
Soares . (Orientação). II. Título.

500 CDD (22.ed.)

MARIA EDUARDA HENRIQUE DA SILVA SOARES

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: ASPECTOS CLÍNICOS, IMUNOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 13/09/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 FRANCISCA JANAINA SOARES ROCHA
Data: 09/10/2023 10:31:43-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Orientador: Prof. Dra. Francisca Janaína Soares Rocha

Universidade Federal de Pernambuco/ Área Acadêmica de Medicina Tropical – CCM

Prof. Dr. Wheverton Ricardo Correia do Nascimento

Universidade Federal de Pernambuco/ Área Acadêmica de Medicina Tropical - CCM

Prof. Msc. Ana Jhoyce De Santana Ferreira

Universidade Federal de Pernambuco/ Centro de Biociências - CB

Dedico esse trabalho às minhas avós (*in memoriam*) Djanira Maria da Silva e Eulália Pereira Guedes, que não puderam me ver concluir a graduação, mas eu sei que sempre estarão comigo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por me dar sabedoria e me guiar para que tudo acontecesse de maneira certa e tornar tudo isso possível.

Gostaria de agradecer aos meus pais, Genilma Henrique da Silva Soares e José Lino Soares Filho, que nunca mediram esforços para garantir que eu concluísse minha graduação e sempre me incentivaram a continuar nessa longa jornada, vocês dois sempre foram um lembrete de que eu não estou sozinha.

Também gostaria de agradecer à minha família, especialmente às minhas tias que sempre me deram apoio, até na minha locomoção por muitas vezes do interior para Recife.

Gostaria de estender meus agradecimentos à minha orientadora e aos colaboradores do departamento de medicina tropical da Universidade Federal de Pernambuco.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus amigos que contribuíram nesta minha jornada acadêmica, desde os conselhos, até na construção do meu senso de coletividade.

Agradeço também a mim, por nunca desistir, mesmo com todos os desafios, me mantive perseverante e fui em busca do meu objetivo.

“Ainda que eu ande pelo vale da sombra da morte, não temerei mal algum, porque tu estás comigo, a tua vara e o teu cajado me consolam.”

Salmos 23:4

SOARES, Maria Eduarda Henrique da Silva. **Leishmaniose Visceral Canina: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos: Uma revisão bibliográfica.** 2023.40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

Sendo uma zoonose em expansão no Brasil e possuindo grande importância na saúde pública, a Leishmaniose Visceral Canina (LVC), é causada por protozoários do gênero *Leishmania spp.* e a transmissão da doença ocorre através da picada da fêmea do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, conhecido popularmente como “mosquito palha.” Anteriormente, LVC era considerada uma doença majoritariamente rural, entretanto, com o crescimento desordenado das cidades e aglomerados de pessoas em condições precárias de saúde e saneamento, a doença vem se expandindo cada vez mais no meio urbano. O cão é considerado o principal reservatório do parasito no ambiente doméstico, porém, possui sinais clínicos inespecíficos e semelhantes a outras doenças. O diagnóstico da leishmaniose visceral canina pode ser realizado através de testes moleculares, sorológicos e parasitológicos; Já o seu tratamento vem sendo pauta de discussões em todo o país, em que, recentemente foi liberado o tratamento de cães com a miltefosina, tornando-se uma alternativa à eutanásia dos cães soropositivos e sendo utilizada como método de controle da doença pelo Ministério da Saúde. Métodos de profilaxia também são adotados por meio de vacinação dos cães e coleiras impregnadas de produtos repelentes. Entretanto, por sua complexidade epidemiológica e do controle da doença, as medidas adotadas para conter a disseminação da doença têm se mostrado pouco efetivas. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre a leishmaniose visceral canina, seus principais sintomas clínicos, sua epidemiologia, protocolos terapêuticos, estratégias de prevenção e métodos de diagnóstico.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral canina. Imunidade. Leishmaniose visceral. Cães. Patologia da Leishmaniose.

SOARES, Maria Eduarda Henrique da Silva. **Canine visceral leishmaniasis: clinical, immunological and therapeutic aspects: A bibliographic review.** 2023.40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Being an expanding zoonosis in Brazil and having great importance in public health, Canine Visceral Leishmaniasis is caused by protozoa of the genus *Leishmania spp.* and the transmission of the disease occurs through the bite of the female sand fly *Lutzomyia longipalpis*, popularly known as the "straw mosquito. precarious conditions of health and sanitation, the disease has been expanding more and more in urban areas. The dog is considered the main reservoir of the parasite in the domestic environment, however, they have nonspecific clinical signs similar to other diseases. The diagnosis of canine visceral leishmaniasis can be performed through molecular, serological and parasitological tests; Its treatment has been the subject of discussions throughout the country, in which the treatment of dogs with miltefosine was recently released, becoming an alternative to the euthanasia of seropositive dogs and being used as a method of controlling the disease by the Ministry of Health. Health. Prophylaxis methods are also adopted through vaccination of dogs and collars impregnated with repellent products. However, due to its epidemiological and disease control complexity, the measures adopted to contain the spread of the disease have proven to be ineffective. The aim of this work is to review the literature on canine visceral leishmaniasis, its main clinical symptoms, its epidemiology, therapeutic protocols, prevention strategies and diagnostic methods.

Key words: Canine visceral leishmaniasis. Immunity. Visceral leishmaniasis. Dogs. Leishmaniasis immunity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação dos estados brasileiros onde se tem presença notificada de Leishmaniose Visceral Canina.....	18
Figura 2. Forma dos parasitos de <i>Leishmania</i>	19
Figura 3. Representação do ciclo e ação de infecção da <i>Leishmania</i>	21
Figura 4. Imagem da fêmea de <i>Lutzomyia longipalpis</i>	22
Figura 5. Reservatórios silvestres da <i>Leishmania chagasi</i>	23
Figura 6. Sugestão de fluxograma de diagnóstico para leishmaniose visceral canina.....	25
Figura 7. Técnicas de colheita para RIFI e ELISA canino.....	26
Figura 8. Cão com manifestações clínicas da leishmaniose visceral.....	34
Figura 9. Imagens mostrando outras manifestações clínicas da leishmaniose visceral canina.....	35
Figura 10. Via clássica do papel do macrófago no direcionamento do perfil de resistência (Th1) ou susceptibilidade à infecção por <i>Leishmania spp</i>	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Posição taxonômica do agente etiológico da leishmaniose visceral...	20
Quadro 2. Informações dos artigos selecionados.....	32
Quadro 3. Proposta de estadiamento baseada nos estágios clínicos e severidade da doença.....	39
Quadro 4. Recomendação oficial pelo MAPA e principais opções pesquisadas para a abordagem terapêutica da LVC no Brasil.....	40
Quadro 5. Relação das vacinas desenvolvidas contra a <i>Leishmania</i>	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS	Biblioteca Virtual Saúde Brasil
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
GPT	Alanina Aminotransferase
IFN	Interferon
IL	Interleucina
INOS	Óxido Nítrico Sintase Induzida
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
MAPA	Ministério da Agricultura e Pecuária
NADPH	Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NK	Natural Killer
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PE	Pernambuco
PNVCLV	Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral
PUBVET	Medicina Veterinária e Zootecnia
RNA	Ácido Ribonucleico
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SINAN	Sistema de Informação de Agravos e Notificação
TGF-B	Fator de Crescimento Transformador Beta
TNF	Fator de Necrose Tumoral



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1	Aspectos Epidemiológicos.....	17
2.1.1	Agente Etiológico.....	19
2.1.2	Vetor.....	22
2.1.3	Hospedeiro.....	23
2.2	Diagnóstico.....	24
2.2.1	Diagnóstico Clínico.....	24
2.2.2	Diagnóstico Laboratorial.....	25
2.2.3	Diagnóstico Sorológico.....	26
2.2.4	Diagnóstico Parasitológico.....	28
2.2.5	Diagnóstico Molecular.....	29
3	OBJETIVOS.....	30
3.1	Objetivo Geral.....	30
3.2	Objetivos Específicos.....	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
5	RESULTADOS.....	32
5.1	Levantamento Bibliográfico.....	32
5.2	Aspectos Clínicos em Cães Infectados por <i>Leishmania Infantum</i>	33
5.3	Relação Imunológica entre o Antígeno e o Hospedeiro.....	

		35
5.4	Modelos Terapêuticos na Leishmaniose Visceral Canina.....	38
		38
5.4.1	Estadiamento.....	38
5.4.2	Fármacos.....	39
5.4.3	Vacinas.....	42
6	PREVENÇÃO.....	45
7	DISCUSSÃO.....	47
8	CONCLUSÃO.....	49
9	REFERÊNCIAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose visceral canina é uma doença infecto-parasitária, considerada uma zoonose endêmica no mundo todo e é causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*, e transmitida aos vertebrados pela picada dos vetores do gênero *Lutzomyia* (OMS, 2020). A doença acomete não só o homem, mas diversas espécies de animais silvestres e domésticos, especialmente os cães, que são um reservatório em potencial (DANTAS-TORRES et al., 2018), visto que, possuem uma abundante carga parasitária na pele, servindo como fonte de infecção para o vetor (BRASIL, 2014).

No Brasil, a doença que era majoritariamente rural, atualmente, possui casos encontrados em áreas urbanas com alta densidade populacional (ALMEIDA e WERNECK, 2014). Dependendo da região geográfica, tipo de teste utilizado e nível de exposição aos vetores, a soroprevalência da LVC pode variar amplamente (CARVALHO et al., 2020), o estado de Pernambuco, inclusive, é um forte exemplo dessa variação, pois foram detectados taxas de prevalência de 2,4% para 42,8% (EVARISTO et al., 2020) e esses dados são importantes do ponto de vista epidemiológico, visto que, os casos caninos precedem os casos humanos e concomitante a isto, o diagnóstico precoce nestes animais pode estabelecer medidas de prevenção e tratamento para manter o bom estado de saúde dos cães e auxiliar possivelmente no controle da leishmaniose em humanos (ARAÚJO et al., 2016; EVARISTO et al., 2020), por isso é essencial o diagnóstico correto e precoce da doença, inclusive a implementação de medidas terapêuticas e de controle da enfermidade (RIBEIRO et al., 2018). As medidas de prevenção como o controle do vetor e ações de educação em saúde são realizadas em áreas de transmissão da doença (ELSHEIKA, 2016).

Ao serem acometidos pela doença, os cães podem manifestar diferentes sinais clínicos e diferentes graus de severidade. Os sinais associados à infecção por *Leishmania* em cães vão desde acometimento dermatológico ao comprometimento em órgãos (ELSHEIKA, 2016). Entretanto, os assintomáticos, podem transmitir o parasito, mas sem sinais clínicos aparentes, tornando assim, a tarefa de estabelecer medidas eficazes de controle da doença bastante difícil (MARTINS et al., 2015; REIS

et al., 2010; SEVÁ *et al.*, 2016). O diagnóstico da leishmaniose é obtido principalmente com base nos sinais clínicos, detecção sorológica de resposta imune específica contra *Leishmania*, detecção molecular do DNA do parasito e exames citológicos (ELSHEIKHA, 2016).

Contudo, quanto ao tratamento da LVC, é um fator bastante complexo, pois depende da complexidade do parasito e a diversidade de manifestações clínicas da doença. Atualmente, existem diversas opções terapêuticas para o tratamento da doença, por exemplo, o alopurinol, miltefosina e anfotericina B, e essa escolha do tratamento vai depender do estado clínico do animal, da gravidade da doença e das condições locais de tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

No Brasil, o fármaco Milteforan® é o único medicamento liberado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) para o tratamento de cães (VIRBAC, 2017), tornando-se assim, uma medida de alternativa à eutanásia; esse fármaco entretanto, possui um alto custo e isso acaba inviabilizando o tratamento, que exige acompanhamento veterinário regular e se estende até o fim da vida do cão. A vacinação também está disponível para cães, compreendendo um método de profilaxia individual (ELSHEIKA, 2016), assim como o uso de coleiras impregnadas com deltametrina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

No presente trabalho procurou-se fazer uma revisão bibliográfica sobre a leishmaniose visceral canina, abordando seus aspectos clínicos, imunológicos, protocolos terapêuticos e estratégias de prevenção para a presente patologia.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Aspectos Epidemiológicos:

Ao concentrar um amplo espectro epidemiológico, a leishmaniose visceral canina vem sendo cada vez mais presente em diversas regiões do mundo, principalmente em países tropicais e subtropicais, incluindo o Brasil (FERNANDES *et al.*, 2018) além de ser considerada uma das seis endemias prioritárias no mundo, tornando-se um importante problema de saúde pública, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), e assim afetando principalmente populações mais pobres e vulneráveis (RIBEIRO *et al.*, 2014). A doença possui alta prevalência na região Mediterrânea e na América do Sul, entretanto, estudos têm demonstrado a disseminação da LVC em áreas que antes eram consideradas não-endêmicas, como por exemplo, o sul do Canadá (DANTAS-TORRES *et al.*, 2012).

A LVC é também apontada como resultado de vários fatores epidemiológicos, principalmente aqueles relacionados com as alterações do espaço geográfico, como o crescimento desordenado das cidades, tendo em vista o alto índice de desmatamento (COSTA *et al.*, 2008) em que, contribuem para a migração de vetores e animais da área rural para a urbana, e dessa forma favorece o aparecimento de novos focos da doença. A intensidade da leishmaniose também varia de acordo com a região geográfica e as estações do ano, pois ambientes úmidos, por exemplo, acabam sendo um fator determinante, visto que, os flebotomíneos dependem da umidade para sobreviver e se reproduzir, a exemplo de suas formas imaturas, como os ovos e as larvas que acabam tendo um ambiente propício para tal (TORTOLA *et al.*, 2023). A falta dos investimentos em educação e saúde, descontinuidade das ações de controle e fatores associados à resistência do parasito a quimioterápicos e a imunossupressão, são apontadas como causas da expansão da doença (REITHINGER; DAVIES, 2002; DESJEUX, 2004; HARHAY *et al.*, 2011), além de uma série de fatores, desde a susceptibilidade genética do animal até aspectos de nutrição e estado imunológico (ARESU *et al.*, 2007; CORTESE *et al.*, 2011).

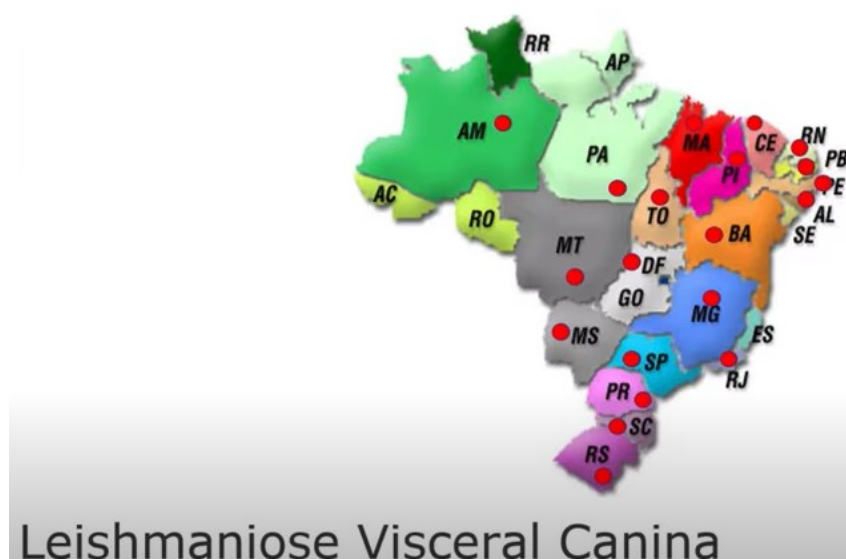
No cão, o sexo não é considerado importante na determinação da doença e a maioria dos casos ocorre geralmente na faixa de idade de até três anos e entre oito e dez anos. Com relação às raças, existem relatos de maior prevalência em cães de raças Boxer, Pastor Alemão, Cocker, Doberman e Rottweiler, sendo os mais

propensos, os cães da raça boxer. Foi observado também que cães de pelo curto e de caça são frequentemente mais infectados, pois esses animais são mantidos fora de casa por mais tempo e acabam mais dispostos aos vetores da *L.infantum* (FRANÇA-SILVA *et al.*, 2003; QUILEZ *et al.*, 2012)

Abrigos de animais, galinheiros, chiqueiros e áreas de arborização abundante tem sua participação na propagação da doença, pois esses locais aumentam a densidade da população do vetor, visto que, os insetos são encontrados nesses locais e permanecem ali (JERICÓ *et al.*, 2015), pois essas áreas com acúmulo de matéria orgânica em decomposição, proporcionam abrigos e criadouros para esses insetos. Concomitantemente, as condições precárias de moradia, como habitações com falta de saneamento básico adequado, espaços insalubres e acumulação de resíduos sólidos, acabam favorecendo a proliferação dos vetores da leishmaniose (TORTOLA *et al.*, 2023).

De acordo com o aspecto disseminativo da doença, 21 dos 27 estados brasileiros são considerados endêmicos, com taxas variáveis de transmissão para humanos (Figura 1).

Figura 1. Representação dos estados brasileiros onde se tem presença notificada de Leishmaniose Visceral Canina.



Fonte: Visão 360 sobre a Leishmaniose Visceral Canina (2021).

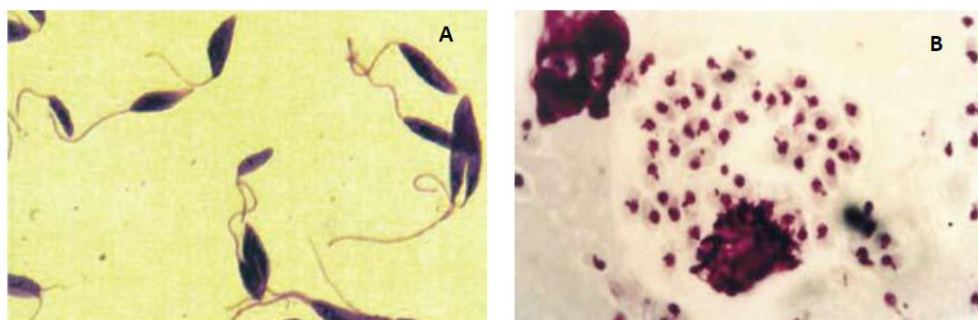
A gravidade da LVC no Brasil não está somente relacionada ao fato das altas taxas de incidência em todo o território nacional, mas também devido à letalidade, em particular, associada a outras infecções (RODRIGUES, 2008).

A LVC vem sendo considerada endêmica em 80% dos estados brasileiros, destacando-se para aqueles da região Nordeste, que é a principal região endêmica do Brasil, e ao longo dos últimos 30 anos vem apresentando uma ampla transmissão desta zoonose, sendo relatada em vários municípios (REIS et al., 2017).

2.1.1 Agente etiológico:

A LVC é causada por protozoários difásicos do gênero *Leishmania*, parasitos intracelulares obrigatórios de células do sistema fagocítico mononuclear e pertencentes à família *Trypanosomatidae* (GREENE, 2015), que possui formas distintas de parasitar no vertebrado e no inseto vetor, uma vez que, no macrófago hospedeiro do mamífero, o parasito apresenta-se sob a forma amastigota, sendo intracelular e aflagelada (Figura 2B), que se multiplicam por divisão binária e em seguida saem do macrófago com a finalidade de infectar outras células (KUMAR;ENGWERDA, 2014; MCGWIRE; SATOSKAR, 2013). E a forma promastigota, sendo flagelada, extracelular e encontrada no trato gastrointestinal do vetor (Figura 2A), as promastigotas são as formas infectantes, e são inoculadas quando as fêmeas flebotomíneas realizam o repasto sanguíneo (MEGID et al., 2018).

Figura 2. Forma dos parasitos de *Leishmania*. 2A)Formas promastigotas. 2B)Formas amastigotas.



Fonte: OLIANI,2012.

O cão é o principal reservatório do parasito, e ainda que cães que tenham sido acometidos por ao menos 12 espécies de *Leishmania*, segundo relatos na literatura, o agente etiológico mais importante é a *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*), que também causa doença visceral e cutânea em humanos em vários países (CHAPPUIS *et al.*, 2007).

Quadro 1. Posição taxonômica do agente etiológico da leishmaniose visceral.

Ordem	<i>Kinetoplastida</i> (Honigberg, 1963 emend. Vickerman, 1976)
Subordem	<i>Trypanosomatidae</i> (Kent, 1880)
Família	<i>Trypanosomatidae</i> (Dofein, 1901, emend. Grobben 1905)
Gênero	<i>Leishmania</i> (Ross, 1903)
Subgênero	<i>Leishmania</i> (Saf'yanova, 1982)
Espécie	<i>Infantum</i> (Nicolle, 1908) syn. <i>chagasi</i> (Cunha & Chagas, 1937)

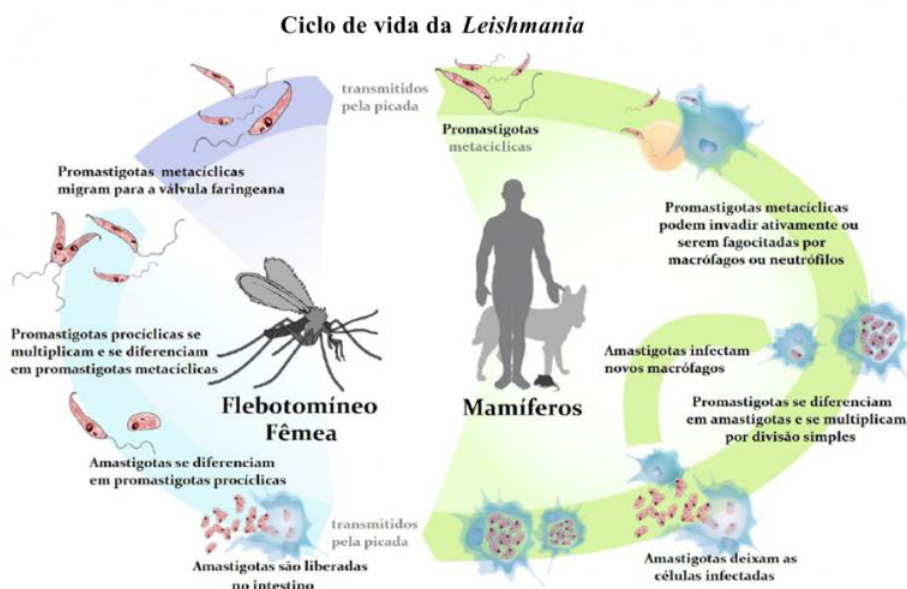
Fonte: Adaptado do Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, 2006.

O grupo de *Leishmania* responsável pela leishmaniose visceral é integrado pelo complexo *Leishmania donovani*, que inclui a *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum* e a *Leishmania chagasi*. Nas Américas, o agente etiológico responsável pela doença é a *L. chagasi*. Inclusive, diversos autores utilizam a classificação sub específica *Leishmania infantum chagasi*. Sendo também as *L. infantum chagasi* os principais agentes da leishmaniose visceral em humanos e cães no Brasil. Clinicamente, a infecção por *leishmania* em humanos e cães se assemelha, porém no cão, além do comprometimento dos órgãos viscerais, também são localizadas lesões cutâneas e mucocutâneas nos animais infectados (MEGID *et al.*, 2018).

Através do repasto sanguíneo, as fêmeas hematófagas e infectantes, inoculam as formas promastigotas juntamente com sua saliva, no hospedeiro. Em seguida, as promastigotas são fagocitadas por macrófagos e multiplicam-se dentro

dessas células se transformando nas formas amastigotas, com isso, os macrófagos se rompem, liberando-as, estas formas se disseminam por meio do local da picada, infectando, por conseguinte, novas células (Figura 3). Ao realizar um novo repasto sanguíneo no hospedeiro infectado, o inseto vetor ingere as formas amastigotas do parasito existente ali. Já no tubo digestivo do inseto, as amastigotas transformam-se em promastigotas metacíclicas. Dependendo da espécie de flebotomíneo, o parasito leva aproximadamente 5 a 8 dias para completar seu desenvolvimento no vetor (KAMHAWI, 2006; MONTALVO *et al.*, 2012).

Figura 3. Representação do ciclo e ação de infecção da *Leishmania*.



Fonte: BRISSOS, 2018.

Apesar de infectar várias células e órgãos, o parasito tem preferência por órgãos hemolinfáticos, como o braço, linfonodos, fígado e medula óssea e também regiões dérmicas (GREENE, 2015).

2.1.2 Vetor:

O flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* é o principal vetor de *L. infantum* no Brasil, pertencente à classe Diptera, gênero Psychodidae e subfamília Phlebotominae (BRASIL, 2014) São conhecidos popularmente como mosquito palha, birigui, entre outros (DANTAS-TORRES *et al.*, 2012). O vetor é difundido na América e é adaptado para colonizar ambientes modificados pelo homem, podendo ser encontrados em galinheiros, peridomicílio, canil, paiol, intradomicílio e em outros ambientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

São insetos pequenos, que medem de 1 a 3mm de comprimento, e possuem o corpo revestido por pelos e são de coloração clara (Figura 4). Facilmente reconhecíveis pelo seu comportamento, ao voar em pequenos saltos e pousar com as asas entreabertas. Na fase adulta, esses insetos estão adaptados a vários ambientes, entretanto, na fase larvária, desenvolvem-se em ambientes terrestres úmidos e ricos em matérias orgânicas com baixa incidência luminosa (JERICÓ *et al.*, 2015).

Figura 4. Imagem da fêmea de *Lutzomyia longipalpis*, vetor responsável pela disseminação de *L. infantum*.



Fonte: Ministério da Saúde (2014).

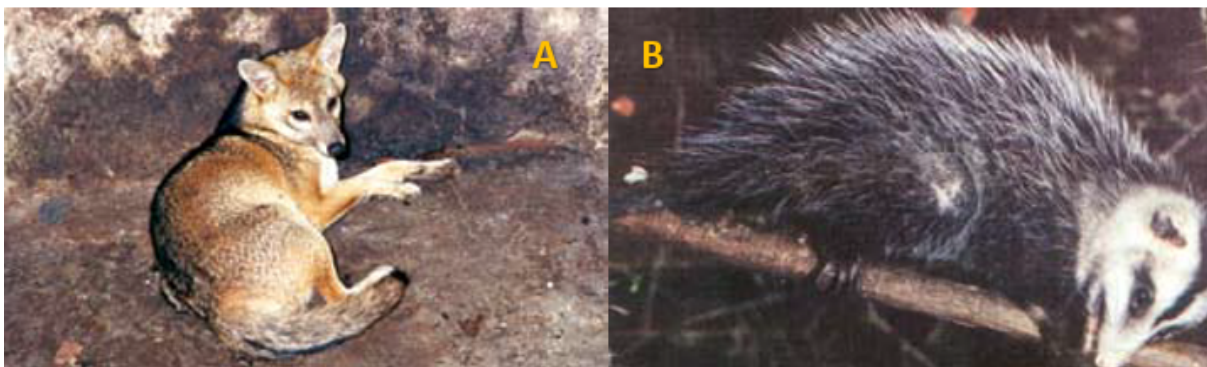
Somente as fêmeas são hematófagas, pois necessitam de sangue para o desenvolvimento dos ovos, com isso, obtém uma elevada importância

epidemiológica, podendo realizar o repasto sanguíneo em várias espécies de animais vertebrados, incluindo cães e humanos (DANTAS-TORRES, 2009). Inclusive, a atividade desses insetos é particularmente noturna (FREITAS et al., 2015).

2.1.3 Hospedeiro:

Diversas espécies de animais selvagens, como por exemplo: raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) (Figura 5A) e marsupiais (*Didelphis albiventris*) (Figura 5B) podem ser infectados por *L. infantum*, bem como os animais domésticos, a exemplo dos cães (*Canis familiaris*), e menos frequentemente, em gatos (*Felis catus*) (ROQUE & JANSEN, 2014). Os cães são mais acometidos pela doença e demonstram uma gama de sinais clínicos (lesões cutâneas, oftalmopatias e perda de peso).

Figura 5. Reservatórios silvestres da *Leishmania chagasi*. 5A) Raposa. 5B) Marsupial.



Fonte: Ministério da Saúde, 2016.

À medida que o processo de urbanização do ciclo zoonótico de transmissão das leishmanioses ia crescendo, os animais silvestres e domésticos assumiram um papel importante como reservatórios da infecção. Concomitantemente, os cães são considerados os principais reservatórios de *L. infantum* no meio urbano. Relatos esporádicos também mencionam gatos como hospedeiros incomum para a infecção

por *leishmania*. Pelo fato de que, não somente o cão é o único reservatório das leishmanioses, mas também outros animais (inclusive humanos) podem assumir essa função, isso sugere que os programas de controle focados na eliminação de cães podem ser ineficazes, então o papel epidemiológico desempenhado por cada um desses potenciais reservatórios pode ser difícil de determinar (GUIA DE BOLSO DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA 2020).

2.2 DIAGNÓSTICO:

Diversos métodos podem ser aplicados no diagnóstico da Leishmaniose visceral canina, sendo de extrema importância a associação entre os dados clínicos e epidemiológicos aos resultados laboratoriais. Mesmo com essa diversidade de métodos, ainda não está disponível um antígeno altamente específico e que seja empregado com um método de fácil execução, por isso, o diagnóstico correto da doença ainda é um desafio (SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2011).

2.2.1 Diagnóstico clínico:

O diagnóstico clínico é bem complexo. A apresentação clínica prevalente é um desenvolvimento generalizado, debilitante e crônico de doença sistêmica, afetando pele e vísceras. Mesmo com a ausência de um sinal patognomônico no cão, os sinais mais comuns são: linfadenomegalia local ou generalizada, perda de peso, alterações cutâneas, aumento de baço e fígado e onicogrifose. (BRIANTI E, GAGLIO G, NAPOLI E *et al.*, 2014), podendo também, serem observados vômitos, intolerância aos exercícios, falta de apetite, diarreia e poliúria. Um exame físico completo e testes diagnósticos de rotina, como perfil bioquímico, hemograma e urinálise, podem auxiliar elevando o índice de suspeita clínica da doença.. O diagnóstico clínico pode ser feito por esfregaços de aspirado de medula óssea, linfonodo, sangue e baço, a fim de verificar a presença do parasito.

Sendo os cães sintomáticos, a suspeita clínica é um pouco mais simples, entretanto, muitos cães que vivem em áreas endêmicas podem ter contato com o parasito e não desenvolver os sinais clínicos, mesmo esses cães podendo transmitir o parasito para flebotomíneos e tendo um papel ativo na transmissão da doença

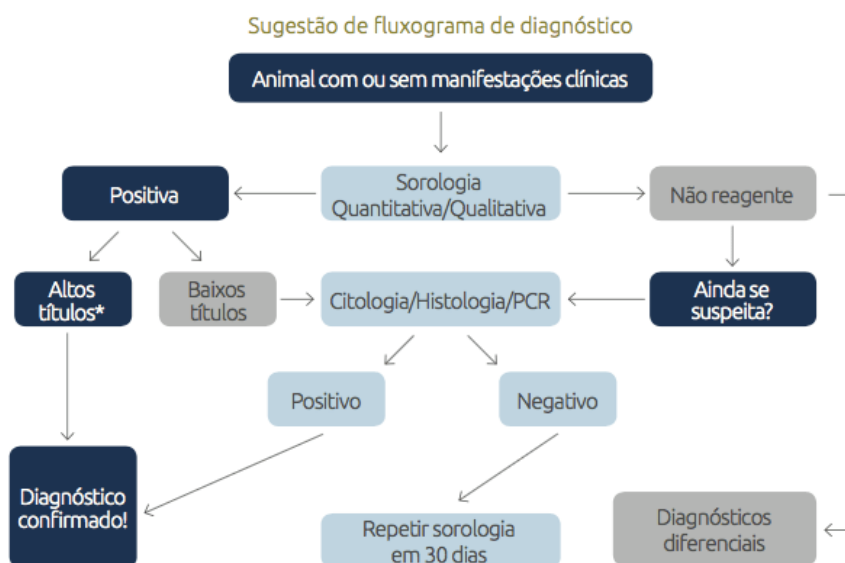
(BRIANTI E, GAGLIO G, NAPOLI E *et al.*, 2014). Além disso, doenças oportunistas podem se disseminar no hospedeiro devido a imunossupressão, dificultando ainda mais o diagnóstico clínico, fazendo-se necessário o diagnóstico laboratorial (Lopes *et al.*, 2020).

2.2.2 Diagnóstico laboratorial:

Geralmente, o diagnóstico laboratorial segue por dois princípios: descobrir se um cão com sinais clínicos ou anormalidades clinicopatológicas compatíveis com a LVC realmente tem a doença e resultar ou não nessa confirmação da patologia, e também para investigar a presença de infecção para estudos epidemiológicos, principalmente com o objetivo de rastrear cães clinicamente saudáveis vivendo em regiões endêmicas (MIRÓ *et al.*, 2008; NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014).

Devido à diversificação dos mecanismos patogênicos envolvidos no curso da doença e as variações das respostas imunes de cada hospedeiro frente ao parasito *Leishmania*, as características clínicas podem variar consideravelmente, e assim, tornarem-se muito inespecíficas. Para definir o teste laboratorial que será usado, é importante que se conheça a provável área de transmissão, a base de cada teste diagnóstico, suas limitações e sua interpretação correta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 6. Sugestão de fluxograma de diagnóstico para leishmaniose visceral canina.



Fonte: Vetsmart (2016).

2.2.3 Diagnóstico sorológico:

No diagnóstico sorológico baseia-se na utilização de kits para detecção de anticorpos anti-*Leishmania* na corrente sanguínea, através do soro, avaliando a imunoglobulina G - IgG, sendo inclusive, o método mais empregado pelos programas de controle da LVC no Brasil. O protocolo recomendado pelo Ministério da Saúde em inquéritos amostrais ou censitários para avaliar a soroprevalência canina é a triagem pelo TR (teste rápido imunocromatográfico-teste qualitativo) com confirmação pelo ELISA (ensaio imunoenzimático) e a RIFI (reação de imunofluorescência indireta) (Figura 7), que quando positivados, há indicação de que o animal entrou em contato com o protozoário da leishmaniose (PAIVA et al., 2015).

Coletas de sangue também podem ser realizadas, devido a presença de promastigotas circulantes na corrente sanguínea e com esse material coletado, é realizada a busca ativa do parasito no microscópio óptico, com isso, a sua sensibilidade varia de acordo com o tecido no qual foi obtido o aspirado (SOUZA et al., 2013).

Figura 7. Técnicas de colheita para RIFI e ELISA canino.



Fonte: Ministério da saúde, 2016.

O material de colheita recomendado é o soro sanguíneo, para realização das técnicas de ELISA e RIFI. Entretanto, mesmo sendo muito utilizada para o diagnóstico de várias doenças parasitárias, a RIFI ainda pode apresentar reações

cruzadas com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e Doença de Chagas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O teste de ELISA tem como princípio a detecção de anticorpos específicos no soro do paciente através da ligação do antígeno ao anticorpo presente na amostra pois o antígeno é adsorvido em microplacas e os soros diluídos são adicionados em seguida, se houver anticorpos específicos no soro, os mesmos irão fixar-se aos antígenos. A visualização dessa reação acontece quando adicionada uma anti-imunoglobulina de cão marcada com a enzima peroxidase, que se liga aos anticorpos específicos presentes gerando um produto colorido que será medido por espectrofotometria. Além de possuir uma sensibilidade que varia de 71% a 100% e especificidade entre 85% e 100%. O resultado considerado sororreagente é aquele que apresenta o valor de diluição de 1:40. (HIRSCHMANN et al., 2015).

Já o teste de RIFI tem por principal objetivo a detecção de anticorpos específicos no soro do paciente por meio da fluorescência gerada pela reação entre o antígeno e o anticorpo e possui uma sensibilidade entre 68% a 100% e especificidade variando de 74% a 100%. Além da possibilidade de avaliar diferentes diluições para melhorar a detecção (GONZÁLEZ et al., 2014).

A boa aplicabilidade desses testes do diagnóstico da LVC se dá pelo fato de que animais doentes manifestam uma intensa resposta imune humoral, apresentando altos níveis de IgG anti-*Leishmania* e a soroconversão ocorre em média, após três meses de infecção em alguns casos: sendo animais no período pré-patente e antes da soroconversão, também em cães que nunca farão a soroconversão, e em alguns que após a soroconversão, se transformam em negativos, ainda que permaneçam infectados (SILVA, 2015), o diagnóstico sorológico também não é recomendado para animais com menos de três meses de idade, pois os anticorpos maternos podem dar um resultado falso-positivo (JERICÓ et al., 2015).

Contudo, esses testes possuem suas problemáticas, um exemplo disso é que, além de não serem bons marcadores da evolução da infecção, pois mostram resultados reagentes ou não reagentes, esses testes demonstram, geralmente, menor sensibilidade quando o cão apresenta baixa ou reduzida carga parasitária com baixos títulos de anticorpos anti-*Leishmania*. Mesmo assim, são extremamente úteis na triagem do positivo (JAIN K, et al., 2015).

2.2.4 Diagnóstico parasitológico:

Os testes parasitológicos são precisos e definidores da infecção e possuem como finalidade a visualização de formas amastigotas nos hospedeiros, e formas promastigotas em flebotomíneos ou meios de cultura. A coleta do material é feita por meio de aspirados e/ou punção dos tecidos que são mais propensos a infecção do parasito. Também pode ser realizada a coleta de sangue, devido a presença de promastigotas circulantes na corrente sanguínea, e com o material coletado, será realizada a busca ativa do parasito em microscópio óptico (SOUZA et al., 2013).

São menos sensíveis que os testes sorológicos, dos métodos citológicos e imuno-histoquímicos. Um método comum é realizar a pesquisa do parasito por punção de órgãos, possibilitando a visualização do parasito através do aspirado de medula óssea, linfonodo, baço ou biópsia de pele e fígado. Esse método possui quase 100% de especificidade, porém com uma sensibilidade variável, visto que, a distribuição do parasito não é homogênea, possibilitando assim, a geração de um falso negativo, principalmente em cães assintomáticos (FARIA AR, *et al.*, 2012). A punção esplênica, nesse método, representaria melhor sensibilidade (em torno de 95%) entretanto, apresenta um elevado risco de vida, sendo necessário um profissional experiente para sua realização (SUNDAR S, *et al.*, 2002).

Em relação a especificidade, diversos autores declaram o exame parasitológico como sendo “padrão-ouro”, visto que, a visualização de protozoários nos aspirados dos órgãos é um diagnóstico de certeza (FARIA & ANDRADE, 2012). Uma variante bastante utilizada dos métodos parasitológicos é a imuno-histoquímica que se baseia na detecção do parasito por meio da utilização de um anticorpo primário cromógeno que se dispõe no local da reação antígeno-anticorpo, achando estruturas coradas compatíveis com a forma amastigota. Detém uma sensibilidade mais elevada que a pesquisa parasitológica por punção, visto que, possibilita a detecção do parasito mesmo em baixa carga parasitária (SOUZA et al., 2013). Desde o seu desenvolvimento, essa técnica fornece resultados consistentes no diagnóstico canino (GUERRA JM, *et al.*, 2016).

2.2.5 Diagnóstico molecular:

Um exemplo de técnica utilizada nesse tipo de diagnóstico é a reação em cadeia da polimerase (PCR) que consiste na identificação e amplificação da sequência de DNA do parasito, através de aspirados de medula óssea, linfonodos, urina, sangue e de biópsias (cortes histológicos de tecidos parafinados e congelados) além de outros materiais como, *swab* de conjuntiva, sangue, líquido e vetor. É uma técnica muito sensível, inclusive nas fases iniciais da infecção, particularmente se o material for proveniente de órgãos linfóides (LANGONI et al., 2015), além de ser um método menos invasivo (FARIA AR, et al., 2012).

A PCR em tempo real (qPCR) possui uma maior sensibilidade em comparação com a PCR convencional, pois, na de tempo real, o risco de contaminação da amostra é menor, tendo em vista que é uma técnica fechada. Com isso, através dela pode-se quantificar a carga parasitária pelo fato de se determinar o número de cópias de DNA presentes na amostra biológica, o que acaba sendo importante para o monitoramento do paciente sob terapia ou pós-tratamento da doença (LANGONI et al., 2015).

O teste é feito por meio por meio da amplificação do DNA do parasito de 120 pares de bases nitrogenadas, sendo extraídos de diversos tecidos do animal e usando o par de oligonucleotídeos para *Leishmania spp*: 13A 5'-dGTG GGG GAG GGG CGT TCT-3' e 13B 5'-dATT TTA CAC CAA CCC CCA GTT-3. E com isso, é realizada a desnaturação da fita de DNA molde, sendo seguido da adição dos segmentos de ácidos nucleicos (primers). Em seguida, a polimerase irá adicionar as bases nitrogenadas complementares à fita molde para posterior análise e verificação dessa fita de DNA, buscando assim, visualizar um genoma páreo ao do parasito da leishmaniose.

A PCR tem sido utilizada de várias formas, não somente para o diagnóstico da leishmaniose, como também para o monitoramento do tratamento e estudos epidemiológicos. A detecção de DNA específico do parasito nos tecidos, resulta em diagnósticos mais seguros, independente da imunocompetência ou do histórico clínico dos cães (QUEIROZ et al., 2010).Entretanto, essa técnica tem uma desvantagem de ser onerosa, pois necessita de um laboratório bem equipado e de pessoal qualificado para sua realização (SOUZA, et al., 2015).

3. OBJETIVOS:

3.1 Objetivo Geral:

- a) Realizar um levantamento bibliográfico com os estudos atuais acerca da leishmaniose visceral canina.

3.2 Objetivos Específicos:

- a) Identificar e correlacionar os principais padrões clínicos da LVC com os aspectos imunológicos dos cães infectados.
- b) Discutir sobre os métodos de diagnósticos mais relevantes empregados na doença da leishmaniose visceral canina.

4. MATERIAIS E MÉTODOS:

Trata-se de um estudo narrativo que resultou nesta revisão bibliográfica. O estudo foi realizado com o levantamento de artigos em periódicos online sobre a patologia da leishmaniose visceral canina, como descrição, clínica, diagnóstico e tratamento.

4.1 Literatura:

Para constatar trabalhos acerca da LVC foram realizadas buscas bibliográficas nas principais bases de dados que abrangem a área de saúde pública e veterinária: PUBMED, Scielo (Brazil Scientific Electronic Library Online) , LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), a PubVet (Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia), Portal de Periódicos Capes e Repositórios Acadêmicos.

4.2 Critérios De Busca:

Para melhor definição dos termos de busca nas bases selecionadas, foram aplicadas, conforme os Descritores em Ciências da Saúde (Decs), as palavras-chave: Leishmaniose Visceral, Citocinas, *Leishmania chagasi*, Interleucinas, visceral leishmaniasis, kala-azar.

4.3 Critérios De Inclusão E Exclusão:

A pesquisa resultou em 87 artigos, entretanto, somente 35 artigos foram selecionados com base nos critérios de inclusão estabelecidos: artigos de revisão narrativa, ensaio clínico controlado, epidemiologia da lvc no brasil, atualidade e relevância a respeito da temática. Como critério de exclusão, foi definido da seguinte forma: os artigos não estarem em língua portuguesa ou inglesa, não abordar o tema leishmaniose visceral canina, e não realizar estudos com os caninos hospedeiros da doença.

5. RESULTADOS:

De acordo com levantamentos realizados ao longo do trabalho, visto a importância de se conhecer os aspectos imunológicos, clínicos e os modelos terapêuticos usados na Leishmaniose Visceral Canina, foi possível realizar uma descrição acerca desses aspectos.

5.1 Levantamento bibliográfico:

Das buscas bibliográficas foram obtidos 35 documentos, dos quais 10 compuseram a base para a atualização das informações buscadas e é demonstrado no quadro 2.

Quadro 2. Informações dos artigos selecionados.

Título	Autor(es)	Periódico	Ano
Aspectos clínicos-terapêuticos da leishmaniose visceral canina.	SOUZA, et al	Repository o UNICEPLAC	2023
Correlação entre a resposta imunológica e as manifestações clínicas na leishmaniose visceral canina	ALBUQUERQUE , Talyta	Dissertação de Mestrado	2013
Clinical and parasitological impact of short-term treatment using miltefosine and allopurinol monotherapy or combination therapy in canine visceral leishmaniasis	AYRES, et al	PUBMED	2022
Uso da miltefosina no tratamento clínico de cães com leishmaniose visceral: revisão de literatura	FARIAS, et al	Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da unipar	2022
Aspectos imunológicos das leishmanioses dermatrópicas e viscerotrópicas	OLIVEIRA, et al	Unimontes Científica	2021

Therapeutic possibilities for the treatment of Canine Visceral Leishmaniasis in Brazil: Literature review	KROLOW, et al	The Research, Society and Development journal	2022
Diagnóstico imunológico e molecular da leishmaniose visceral canina: revisão	MOTTA, et al	PubVet	2021
Resposta imune na medula óssea e perfil hematológico de cães com leishmaniose visceral	MOMO, Cláudia	Tese de Doutorado	2013
Caracterização da resposta imune celular em cães frente a novos antígenos de <i>leishmania infantum</i>	SILVA, Lays	Dissertação de Mestrado	2017
O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas.	LUNA, et al	Scielo	2020

Fonte: A autora

5.2 Aspectos clínicos nos cães acometido por *Leishmania Infantum*:

Mesmo com a Leishmaniose visceral canina compreendendo uma ampla variação de manifestações clínicas, entretanto, a doença pode permanecer assintomática ou subclínica, aguda ou se apresentar de forma crônica, e podendo atingir qualquer órgão, tecido ou fluido biológico. Tanto em cães quanto em seres humanos, a doença é imunomediada, porém, no cão, a patologia apresenta evolução lenta, mas sendo sistêmica grave, da qual, as manifestações clínicas dependem do tipo de resposta imunológica expressa pelo animal infectado, e da espécie do parasito (BRASIL, 2015). É um diagnóstico precário e complexo, pois os sinais clínicos da doença variam e são inespecíficos, visto que, possuem semelhanças a outras enfermidades que acometem o cão (BRASIL, 2014)

Os sinais clínicos de maior prevalência na Leishmaniose visceral canina englobam alterações dermatológicas (Figura 9B), como as úlceras cutâneas, com destaque para as presentes na região da orelha (Figura 9E), alopecia e lesões mucocutâneas (Figura 8A); bem como onicogribose, caquexia (Figura 8B),

hepatoesplenomegalia, atrofia muscular e linfadenopatia (SOLA-GALLEGO *et al.*, 2011), além de febre, letargia, diarreia, epistaxe (Figura 9C) e sinais oculares, como por exemplo a ceratoconjuntivite (Figura 9A) (PAPADOGIANNAKIS e KOUTINAS, 2015).

Figura 8. Cão com manifestações clínicas da leishmaniose visceral.



(a) lesão mucocutânea no focinho e (b) caquexia.

Fonte: Dantas-Torres (2009).

A onicogribose (Figura 9D), é considerada uma das características mais marcantes, inclusive, é citada por autores como sinal patognomônico da LVC. É um crescimento exacerbado das unhas, que ocorre pela estimulação da matriz ungueal decorrente do parasito, influenciando, inclusive, a redução dos movimentos nos caninos (JERICÓ *et al.*, 2015).

Na LVC, também são avaliados outros sinais como, falência renal, que é resultante de uma síndrome nefrótica, ou em alguns casos, cães que possuem apenas uma leve proteinúria (BALTAZAR *et al.*, 2016). Entretanto, as formas amastigotas de *Leishmania* ainda podem se disseminar em outros tecidos dos cães, resultando em manifestações clínicas atípicas como, cardiopatias e pneumopatias, alterações gastrintestinais, bem como lesões no sistema genital. (AMARA *et al.*, 2009; BENITES *et al.*, 2011; DINIZ *et al.*, 2005).

Figura 9. Imagens mostrando outras manifestações clínicas da leishmaniose visceral canina.



a) ceratoconjuntivite purulenta com dermatite periocular; (b) lesões de pele com dermatite exfoliativa multifocal; (c) epistaxe; (d) onicogribose e; (e) ulceração de pele na região da orelha.

Fonte: Baneth et al. (2008).

Já os achados laboratoriais relatados são anemia, leucopenia, eosinopenia, trombocitopenia, linfopenia, neutrofilia, hiperproteinemia, principalmente devido à elevada produção de anticorpos, e hipoalbuminemia, devido às lesões renais e hepáticas. Em 90% dos casos, se não tratada, a doença pode levar à morte do animal (SARIDOMICHELAKIS, 2009).

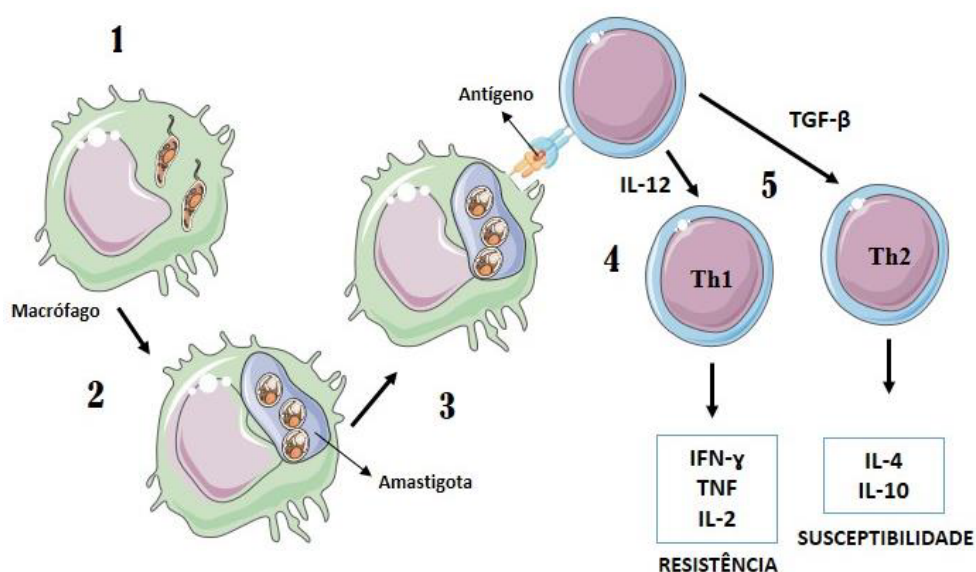
5.3 Relação imunológica entre o antígeno e o hospedeiro na Leishmaniose Visceral Canina:

A susceptibilidade do cão à doença, pode estar associada a vários fatores: a habilidade da *leishmania* em se tornar resistente às ações microbidas dos macrófagos, espécie do parasito e resposta imunológica de cada animal; além desses fatores presentes no parasito e no hospedeiro, podendo o período de

incubação da doença, variar de meses a anos, evidências também apontam que a saliva do vetor influencia a evolução da doença. O principal mecanismo de defesa do hospedeiro contra a *Leishmania* é a imunidade celular. O sistema complemento e os anticorpos também podem destruir o parasito, agindo justamente por meio da imunidade humoral e o controle da infecção se faz por uma cascata de sinalização complexa, em que, nela estão inclusas células do sistema imune inato, como por exemplo, os monócitos, neutrófilos, macrófagos, além dos linfócitos TCD4⁺ da imunidade adaptativa, com destaque para os seus subgrupos Th1 e Th2 (Figura 10). Sendo assim, o sistema imune pode atuar de diferentes maneiras. No estágio inicial da doença, o parasito aproveita para se estabelecer ou se desenvolver dentro do microambiente do hospedeiro, em contrapartida também é a chance do hospedeiro montar uma resposta rápida e eficaz ao parasito, eliminando-o e controlando a infecção (BOUSSOFFARA, *et al.*, 2018).

Quando ocorre a infecção, os neutrófilos são recrutados para o local da picada do flebotomíneo, em que, acabam sendo infectados por *Leishmania spp.* e levados à apoptose. Por seguinte, os macrófagos fagocitam os corpos apoptóticos resultantes e desencadeando assim, a sinalização de vias anti-inflamatórias (DE MORAIS, *et al.*, 2015). Esse processo permite que ocorra a entrada dos parasitos de forma silenciosa e resulta no sucesso da infecção. Os macrófagos possuem dois importantes mecanismos para a destruição da *Leishmania*: a síntese de óxido nítrico (NO), que é catalisada pela enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS ou NOS-2), levando à morte dos parasitos fagocitados e a formação de superóxidos pelo complexo NADPH. Se a Th1 for estimulada, ocorre a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 2 (IL-2), interferon (IFN), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 12 (IL-12) que ativam os macrófagos, induzindo assim, a imunidade celular e conferindo resistência à infecção. Inclusive, a citocina TNF- α , que é produzida por macrófagos, age em colaboração com IFN- γ aumentando a ativação de iNOS e assim levando à morte mediada por óxido nítrico (CARLSEN *et al.*, 2015).

Figura 10. Via clássica do papel do macrófago no direcionamento do perfil de resistência (Th1) ou susceptibilidade à infecção por *Leishmania spp.*



Fonte: Silva,

L. A. M. T. (2017).

Legenda: (1) Após a forma promastigota ser fagocitada pelo macrófago e, (2) se transformar em amastigota, (3) ocorre a apresentação do antígeno do parasito ao linfócito T. A partir dessa apresentação a resposta à infecção pode seguir de duas formas: (4) A liberação de IL-12 leva a uma resposta protetora do tipo Th1, com a expressão de citocinas IFN-γ, TNF e IL-2, promovendo o controle da infecção; (5) A presença do TGF-β, leva a um perfil mais susceptível a infecção, com a expressão de citocinas IL-4 e IL-10, levando ao aparecimento dos sintomas característicos da doença no cão.

Por outro lado, sendo a Th2 estimulada, ocorre a produção de interleucinas 4 (IL-4), 5 (IL-5) e 10 (IL-10) e TGF-β, produção de anticorpos e proliferação de linfócitos B, com a inibição da resposta celular protetora, tornando assim, o hospedeiro susceptível à progressão da doença (BARBIÉRI, 2006). Pois promove uma resposta exclusivamente humoral e assim, induzindo o aparecimento de sintomas da doença, sendo associada a alterações imunológicas envolvendo células T. Como resultado da produção dessas citocinas, acontece a inibição de NO por

macrófagos e também da diferenciação dos linfócitos T para um perfil Th1, tal como a diminuição na produção de IFN- γ e TNF (CARNEIRO-DE-FREITAS *et al.*, 2013; COSTA-PEREIRA *et al.* 2015; DUARTE *et al.*, 2016). A IL-10 encontrada em elevada concentração no baço, leva a formação de granulomas celulares que acabam auxiliando na manutenção e sobrevivência do parasito no hospedeiro (SRIVASTAVA *et al.*, 2016). Sendo assim, a resposta Th1 são consideradas citocinas pró-inflamatórias que irá mediar a resposta celular e a resposta Th2, que são citocinas anti-inflamatórias que atuam para uma resposta humoral (Machado *et al.*, 2004).

5.4 Modelos terapêuticos na Leishmaniose Visceral Canina:

O tratamento da LVC no Brasil é um tema muito delicado. Nos protocolos de tratamento, os níveis de anticorpos e a carga parasitária devem ser analisados não somente no diagnóstico inicial, mas também na continuação do tratamento, pois assim, podem identificar recaídas e indicar novos ciclos de manejo terapêutico. Parâmetros importantes são a diminuição dos níveis de anticorpos e da carga parasitária, sendo sugestivos de um bom prognóstico, ao passo que esses parâmetros são aumentados, acaba sendo sugestivo de recaídas. Então, para definir o modelo terapêutico, tem que haver o embasamento no estadiamento da doença, que relaciona manifestações clínicas com os achados diagnósticos (GUIA DE BOLSO DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA, 2020).

5.4.1 Estadiamento:

O estadiamento clínico da leishmaniose visceral canina geralmente é baseado na administração de parasiticidas por algumas semanas em combinação com parasitostático por longos períodos. É a última etapa no processo de diagnóstico, devendo fornecer informações para decisões terapêuticas ou prognósticos (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014).

O Grupo LeishVet® tem uma proposta de estadiamento baseada no qual os animais podem ser classificados em 4 estágios clínicos de severidade da doença, respaldados em achados laboratoriais, sinais clínicos e sorologia (Quadro 3).

Quadro 3. Proposta de estadiamento baseada nos estágios clínicos e severidade da doença.

Estágio	Sinais clínicos	Prognóstico	Tratamento
I	amenizados ou ausentes	Bom	Inseticidas; coleiras
II	severos; anorexia; febre	Bom a moderado	Miltefosina
III	associação de sinais clínicos do estágio I e II; Doença renal crônica (DRC)	Moderado à ruim	Miltefosina + Alopurinol
IV	tromboembolismo pulmonar + DRC + síndrome nefrótica	Ruim	Terapia de suporte à doença renal

Fonte: Adaptado da LeishVet®.

A avaliação de anticorpos deve ser monitorada a cada 6 meses, hemograma, urinálise completa e perfil bioquímico, também devem ser avaliados e monitorados, não somente no diagnóstico inicial, mas também no seguimento do tratamento, pois podem identificar recaídas e indicar novos ciclos de manejo terapêutico (GUIA DE BOLSO DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA, 2020).

5.4.2 Fármacos:

No que se diz respeito às drogas anti-*Leishmania*, somente uma remissão temporária dos sintomas clínicos, sem a resolução da doença é obtida, isso resulta em uma ineficiência do método, além de ter custo elevado. Existem diversas opções terapêuticas para o tratamento da LVC nos dias atuais, dentre as opções estão os fármacos mencionados pelo sistema do Brasileish: alopurinol, miltefosina, domperidona e além disso, a vacina Leish-Tec® (Quadro 4), que pode induzir a uma resposta imune Th1 no paciente (Brasileish, 2018).

Quadro 4. Recomendação oficial pelo MAPA e principais opções pesquisadas para a abordagem terapêutica da Leishmaniose visceral canina no Brasil.

Recomendações terapêuticas de acordo com o MAPA	Recomendações terapêuticas de acordo com o Brasileish	Opções terapêuticas em fase de estudo
Miltefosina Para todos os cães soropositivos	Miltefosina Para cães a partir do Estádio II	Beta-glucanas
	Alopurinol Para cães a partir do Estádio II	Marbofloxacin
	Domperidona Para cães a partir do Estádio I	Extratos vegetais e óleos essenciais
	Vacina Leish-Tec Para cães a partir do Estádio I	

Fonte: Adaptado do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) (2022).

O quadro 4 evidencia de forma sintetizada, as recomendações terapêuticas que são utilizadas no Brasil para o combate da LVC, sendo realizadas não somente por órgãos governamentais oficiais, como pelo Brasileish.

Miltefosina:

Em setembro de 2016, foi liberado no Brasil o tratamento da LVC a partir do produto leishmanicida à base de miltefosina, sendo o único produto com essa função registrado no país para uso em cães, visto que, outros produtos com ação leishmanicida que são utilizados no tratamento da Leishmaniose visceral humana, como por exemplo a anfotericina b, não são autorizados para o tratamento da LVC

em face do risco de indução de resistência parasitária. A miltefosina tem seu mecanismo de ação que inibe a biossíntese do receptor glicosilfosfatidilinositol (GPI), que é considerada uma molécula chave para a sobrevivência intracelular do parasito *leishmania*, podendo afetar glicoproteínas de membrana do parasito, causando sua apoptose. Em conjunto, a miltefosina também consegue estimular a atividade de células T e macrófagos, os quais atuam a favor da desintegração da célula parasitada, por meio de uma reação imune celular eficiente. Quando usado, reduz consideravelmente a carga parasitária, porém não é capaz de levar a uma cura parasitológica. A maioria das intervenções terapêuticas de curto prazo, acabam resultando em uma recaída dentro de um ano após a interrupção do tratamento (DIAS et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2019).

Alopurinol:

Para prevenir a recorrência da LVC, drogas parasitostáticas como por exemplo, o alopurinol, são geralmente combinadas com terapias leishmanicidas (miltefosina, meglumina) com uso sucessivo por meses ou anos, para além da cura clínica, com o intuito de diminuir significativamente a taxa de recaída (NOLI; AUXULIA, 2005; NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014). O alopurinol é um fármaco análogo da purina, sendo benéfico ao na terapia, pois o parasito possui uma dependência em relação às purinas do hospedeiro, portanto, uma vez dentro do organismo dos animais, o alopurinol é captado pelo parasito, resultando em um prejuízo na síntese de ácido ribonucleico (RNA), agindo assim, como um medicamento leishmanioestático (VERCAMMEN & DEKEN, 1995; YASUR-LANDAU et al., 2016).

Apesar de sua eficácia quando associado a outros fármacos, o alopurinol pode causar uma variação de resultados em diferentes estudos clínicos, por isso, não há um forte embasamento científico que aconselhe o seu uso como medicamento único, pois seu uso prolongado por trazer complicações como a xantínúria e possível formação de cálculos urinários, os quais podem necessitar de intervenção cirúrgica (JESUS et al., 2022).

Domperidona:

Outro fármaco utilizado, e sendo um imunoestimulante é a domperidona, sendo um medicamento antiemético que age como um antagonista do receptor de dopamina D2, e é capaz de estimular a produção de serotonina, que age aumentando a secreção de prolactina, que é popularmente conhecida como o hormônio da lactação nos mamíferos, além disso, possui um papel importante pois potencializa a resposta imunológica celular contra o parasito *Leishmania* (PALTRINERI et al., 2020; WYLIE et al., 2014). Um aumento dos níveis circulatórios de prolactina corresponde a uma elevação da resposta imune do tipo Th1 que em associação com citocinas, interferon alfa e fator de necrose tumoral alfa, promovem a ativação das células *natural killer* (NK) e dos macrófagos que vão atuar na resposta imune celular. Com isso, o fármaco domperidona, além de auxiliar no mecanismo de resposta Th1, também controla o padrão de resposta Th2 (SABATÉ et al., 2014; TRAVI & MIRÓ, 2018).

5.4.3 Vacinas:

A vacinação também é outra medida terapêutica e de prevenção contra a LVC, esse tipo de imunoprofilaxia teve início em meados de 2005 e surge como uma alternativa para o controle. Antes de realizar a vacinação no animal, acontece um exame sorológico por meio da dosagem de anticorpos, para definir se o cão tem ou não a doença, pois caso o cão esteja contaminado, a vacina não será eficaz. A vacinação tem como intuito reduzir a transmissão do parasito e melhorar a saúde e o bem-estar dos cães afetados pela LVC, além de garantir uma maior segurança aos cuidadores desses animais (GOÉS-COSTA et al., 2015).

O quadro 5, busca destacar as vacinas atualmente utilizadas contra a LVC, seu mecanismo de ação e qual o seu momento atual: se não está mais sendo comercializada, se está atuante no mercado ou ainda em fases de testes.

Quadro 5. Relação das vacinas desenvolvidas contra a *Leishmania*.

Vacina	Geração	Mecanismo de ação	Situação
Leishvacin	Primeira	Aumento da imunidade inata	Não passou da fase III
Leishmune	Segunda	Bloqueio de transmissão da <i>leishmania</i> do cão para o vetor	Cancelada em 2014 pelo MAPA por não apresentar eficácia
Leish-Tec	Segunda	Aumento da imunidade Th1, Th2 e aumento de Ifn- γ	Suspensa em Maio de 2023 pelo MAPA
LEISHDNAVAX	Terceira	Vacina com DNA de 5 vetores; imunogênica e protetora	Ensaio clínico desde 2020

Fonte: Caderno de Saúde Pública 2020.

Nota: sobre a vacina Leish-Tec, os dados atuais foram obtidos do MAPA (Ministério de Agricultura e Agropecuária).

Sendo as vacinas de primeira geração, são utilizados parasitos atenuados ou mortos, possuem baixo custo e foi apresentado sucesso em modelos animais. A Leishvacin, por exemplo, foi a que mais avançou nesse aspecto; sendo composta por promastigotas de *Leishmania amazonensis* mortas e ainda usa BCG como auxiliar. Foi usada no tratamento profilático da LVC, induzindo um aumento de citocinas mistas, com inclusão do IFN- γ e IL-4, além de estimular a imunidade inata (neutrófilos, eosinófilos e células B) e ainda TCD4 e TCD8 ativas. Porém, a vacina não atingiu resultados satisfatórios na Fase III em ensaios clínicos randomizados. (MOAFI M, REZVAN H *et al.*, 2019).

Já a Leishmune, que é uma vacina de segunda geração, foi a primeira vacina licenciada para leishmaniose canina no Brasil, em 2004. Sendo composta por ligantes de promastigotas de *L. donovani*. Sua eficácia foi testada em dois ensaios de Fase III em área endêmica de leishmaniose visceral, no primeiro ensaio a vacina mostrou proteção de 92% contra a doença e sua eficácia vacinal de 76%, porém, a falta de randomização na amostra e outras deficiências metodológicas não

permitiram a validação completa desses resultados. No segundo estudo, a eficácia vacinal girou em torno de 80% e a proteção contra a doença clínica de 95%, entretanto, após 3 anos e meio, os cães utilizados no estudo foram diagnosticados com leishmaniose canina. Leishmune era tida como uma vacina de bloqueio de transmissão e capaz de reduzir a incidência da leishmaniose humana em consequência da leishmaniose canina em áreas endêmicas. Entretanto, a licença da Leishmune foi cancelada em 2014 pelo MAPA pela falta de evidência na eficácia da vacina nos seus ensaios de Fase III (VELEZ R, GALLEGOS M, 2020).

A Leish-Tec, que também é uma vacina de segunda geração, possui a composição de proteína recombinante A2 de amastigotas de *L.donovani*, e foi licenciada em 2007 no Brasil, sendo a única vacina que até Maio de 2023 era comercializada no país. A vacina resultou em um aumento significativo de resposta humoral, Th1, Th2 e IFN- γ (1). Ainda induz, uma imunidade protetora parcial contra a infecção de *L.chagasi* e preveniu uma maior gravidade da doença. Mesmo com sua eficácia comprovada a Leish-Tec teve sua comercialização suspensa devido à erros em 8 lotes pois continham o teor da proteína A2 abaixo do mínimo exigido, configurando assim, risco para a saúde canina e humana (MAPA, 2023).

A vacina LEISHDNAVAX, que é uma vacina de terceira geração composta por cinco vetores de diferentes antígenos para *Leishmania* (KMP11, CPA, CPB, P74 ou TSA), teve sua eficácia profilática de quase 90% em animais vacinados em estudos pré-clínicos e ainda provou ser imunogênica. Os testes realizados em ratos foram favoráveis, tanto em animais infectados e não infectados, o que permitiu o início de ensaios clínicos para aplicações preventivas e terapêuticas da vacina (SRIVASTAVA *et al.*, 2016).

Porém, ainda há uma necessidade de mais estudos e pesquisas para que se haja uma produção de vacina contra a leishmaniose que seja segura, eficaz, estável e de baixo custo. Pois a leishmaniose visceral canina além de ser uma doença que vem aumentando a cada ano, ainda não se tem uma resolução pré-definida (SILVA *et al.*, 2013).

6. MEDIDAS DE PREVENÇÃO:

O Ministério da saúde não recomenda o tratamento dos cães positivos, mesmo não apresentando sintomas clínicos, esses cães podem se apresentar como reservatórios, passíveis de transmissão, sendo indicada a eutanásia para controle da doença (GUIA DE BOLSO DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA, 2020). Com isso, o controle e prevenção da LV no Brasil segue três estratégias: diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos e eliminação dos reservatórios domésticos que é justamente a eutanásia dos cães infectados. Por mais que sejam referenciadas, essas políticas de saúde permanecem inalteradas desde a década de 50, e não se mostram capazes de reduzir a incidência da doença na população humana e canina a níveis aceitáveis, pois vários elementos compõem a cadeia de transmissão (BRASIL, 2019).

Um exemplo de prevenção é o controle do vetor, em que, busca-se reduzir os ambientes propícios à proliferação do mesmo, inclusive proteger pessoas e cães do contato com o vetor. Isto pode ser efetuado por meio de saneamento básico e eliminação de resíduos orgânicos e destino adequado dos mesmos, limpeza de quintais, terrenos e praças públicas, além de medidas simples como a limpeza urbana, não permanência de animais domésticos dentro de casa.

Já para a população humana, as medidas de proteção individual como por exemplo, o uso de mosquiteiro com malha fina, tecelagem de portar e janelas, aplicação de repelentes, além de evitar se expor nos horários de atividade do vetor (noite), em ambientes onde este habitualmente pode ser encontrado. Pessoas que tem animais domésticos, também são recomendadas a aplicação de inseticidas ambientais em canis, como aqueles à base de deltametrina e cipermetrina, ou uso de plantas repelentes de insetos, como a citronela. Para a população canina, o controle se dá evitando que o cão seja picado pelos flebotomíneos, para isso, é necessário evitar que os cães entrem em locais de mata e recolher o cão a noite, pois é nesse horário que a atividade do mosquito vetor é maior. Além do uso de coleiras impregnadas de Deltametrina 4%, flumetrina 4,5% ou outros inseticidas como proteção individual para evitar picadas. As coleiras inclusive, tem se tornado uma ferramenta útil no controle da doença.

Em agosto de 2021, o Ministério da Saúde selecionou 133 municípios prioritários em todo o país para receber as coleiras impregnadas com deltametrina e

distribuí-las gratuitamente à população com o intuito de controlar a doença nas áreas endêmicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Segundo o Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PNVCLV), uma alternativa de controle é a eutanásia, que acaba sendo recomendada a todos os animais positivos para a Leishmaniose e atua como uma medida de controle da população de cães infectados para reduzir a transmissão da doença, inclusive, em áreas endêmicas é bastante utilizada, para evitar a transmissão do parasito para outros cães e para humanos (RIBEIRO et al., 2014).

Porém, a utilização dessa estratégia é bastante complexa, pois a infraestrutura inadequada nos municípios, o financiamento insuficiente para seu desenvolvimento e ainda as questões éticas envolvidas dificultam sua manutenção e isso resulta inclusive em questionamentos quanto à sua efetividade (CADERNO DE SAÚDE PÚBLICA, 2016).

Outras questões envolvidas no questionamento da eficiência da eutanásia é pelo fato de que o cão não é o único hospedeiro do parasito leishmania, por isso, a eutanásia não seria uma medida plausível em virtude de que, por mais que haja o sacrifício dos cães, não necessariamente irá haver o controle e a erradicação da doença.

Com isso, a detecção precoce e o tratamento adequado da LVC em cães é importante para o controle da doença, então, é importante que os donos de animais estejam atentos aos sintomas da doença como por exemplo o emagrecimento, apatia, aumento do volume abdominal, e levem seus cães para uma avaliação médica caso apresentem esses sintomas (OLIVEIRA et al., 2021).

7. DISCUSSÃO

A leishmaniose visceral canina (LVC) é uma doença potencialmente fatal não somente para o cão, como pode resultar na forma visceral no homem e também causar a morte.

Sendo causada por um protozoário do gênero *Leishmania*, em que, suas espécies acabam sofrendo variações geográficas e se adaptando ao meio. Em sua patogenia, a LVC atinge as células do sistema mononuclear fagocitário de seu hospedeiro, sendo o baço, fígado, linfonodos e medula óssea os órgãos mais afetados. Por isso, condições que impactam na imunidade do cão, possibilitam as formas graves e letais da doença quando associada a infecções concomitantes (FIOCRUZ, 2017).

Visto que, a Leishmaniose é uma doença que pode ser fatal, sua erradicação deve ser priorizada, entretanto, a mesma continua sendo negligenciada. É de extrema importância investir no desenvolvimento de novas drogas e métodos de diagnósticos mais eficientes para que se alcance um controle mais efetivo (CAVALCANTI, VALE; 2014). Nessa perspectiva, o registro epidemiológico se torna uma ferramenta essencial para o estabelecimento de planos de ação no combate da doença.

Tendo as condições climáticas favoráveis, o Brasil, com destaque para a região Nordeste, acaba mantendo as maiores incidências da doença, e por se tratar de uma doença transmitida por vetor, essa prevalência depende de variados aspectos como a urbanização e localização de moradia. Segundo o SINAN, Pernambuco é o quinto estado em prevalência de LV na Região Nordeste, ficando atrás do Maranhão, Ceará, Bahia e Piauí, respectivamente (CAVALCANTE, VALE, 2014; BRASIL, 2019).

Os recursos escassos e a atual falta de infra-estrutura dos serviços de saúde, principalmente no que diz respeito a infecção por *Leishmania*, na população canina e humana, tornam as atuais medidas de controle pouco eficientes. E esse quadro vem favorecendo a perpetuação do ciclo da doença, no qual a LVC permanece negligenciada. A crescente domesticação do ciclo de transmissão da Leishmaniose visceral canina tem provocado mudanças na epidemiologia da doença, o que antes era típico de áreas rurais, hoje se encontra presente nos centros urbanos. Cães

infectados manifestam sinais clínicos que podem ser comuns em outras patologias e isso acaba se tornando um desafio no diagnóstico.

O tratamento de cães com drogas de uso humano no Brasil, não é permitido, mas recentemente foi liberado pelo MAPA, o fármaco Milteforan® para o tratamento de cães no país, além do uso de coleiras e vacinas. Pelo fato de existir uma complexidade nos diversos fatores que envolvem a doença, há uma necessidade de compreensão das interações no meio ambiente urbano e o vetor, além da interação imunológica do parasito com o hospedeiro, entender os mecanismos patogênicos, imunológicos, antropológicos, urbanos, e a clínica dos cães é de extrema importância para que haja um planejamento de ações a serem tomadas com o intuito de erradicar a doença (BRASIL, 2016).

8. CONCLUSÃO:

A leishmaniose visceral canina é uma doença zoonótica, urbanizada, que possui toda a sua dinâmica englobada por animais e humanos. Além de ser uma doença complexa, do ponto de vista preventivo, terapêutico e imunológico, também é uma doença que possui uma alta taxa de letalidade.

Os modelos terapêuticos e preventivos para a LVC devem não somente englobar a perspectiva canina, mas também humana, visto que é cada vez mais comum o fenômeno de “antropomorfização” de cães na sociedade.

A LVC é uma doença que não possui uma cura, mas sim medidas de controle e prevenção, inclusive, por meio de coleiras e vacinas. O homem ao adotar o cão, que é um potencial reservatório do parasito *leishmania*, assume também a responsabilidade de garantia da prevenção canina contra a doença, um exemplo disso é o uso das coleiras impregnadas de deltametrina, que funcionam como inseticidas, à medida que o tutor sai com o animal para passear e ele está protegido com a coleira, essa medida também previne que o flebotomíneo realize seu repasto sanguíneo neste cão. O cuidado nos canis também é essencial, pois cães infectados podem transmitir para cães saudáveis nesses ambientes. A criação de animais como porcos e galinhas, também auxiliam na propagação do vetor, pois o mosquito se alimenta de matéria orgânica, onde, nesses ambientes é certo que ele encontrará alimento, cabe ao tutor do cão, a higienização desse local e o cuidado em manter o animal longe desse local.

Animais domésticos que tem o convívio ativo com seus tutores devem ser regularmente vacinados e com exames laboratoriais em dia.. Outro fator muito importante é a limpeza urbana, lixos nas ruas e saneamento básico precário proporcionam uma maior fonte de alimentação e moradia para o vetor, possibilitando assim a realização do seu ciclo em animais em situação de rua, por exemplo.

Portanto, o controle e a prevenção da LVC deve ser realizada de maneira ativa, que vão desde o controle do vetor, às medicações para os cães, medidas de educação pública deve ser tomada, fiscalização de locais que podem ser possíveis focos de vetores, da limpeza urbana, dos canis, inseticidas sendo borrifados nas ruas, palestras com informações para os tutores acerca da importância desses métodos para combate à doença e a conscientização e englobamento da saúde como um todo por meio de políticas públicas.

9. REFERÊNCIAS:

ALBUQUERQUE, Talyta Delfino Rolim de. **Correlação entre a resposta imunológica e as manifestações clínicas na Leishmaniose Visceral Canina**. 2013. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

ANDRADE, Thiago André Santos de et al. **Soroprevalência, fatores e aspectos clínicos associados à leishmaniose visceral canina em Goiana, Estado de Pernambuco, Brasil**. 2014. Tese de Doutorado. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães.

ANDRADE, Wagner Wesley Araújo. **Caracterização molecular e espacial de cães naturalmente infectados por *Leishmania spp* no município de Exu, Pernambuco, Brasil**. 2019.

BANETH, Gad et al. Canine leishmaniasis—new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. **Trends in parasitology**, v. 24, n. 7, p. 324-330, 2008.
BRITO, Claudio Santos et al. LEISHMANIOSE: VISCERAL CANINA—REVISÃO DE LITERATURA CANINE.

BUARQUE, Sarah et al. Prevalência de Leishmaniose Visceral em Pernambuco: Estudo retrospectivo de 11 anos Prevalence of visceral leishmanioses in Pernambuco: Retrospective study of 11 years. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 28537-28550, 2021.

CAMARGO-NEVES, Vera Lúcia Fonseca et al. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral americana do Estado de São Paulo. In: **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral americana do Estado de São Paulo**. 2006. p. 158-158.

CAVALCANTE, William Vieira et al. Uso da miltefosina no tratamento clínico de cães com leishmaniose visceral: revisão de literatura. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar**, v. 25, n. 2conv, 2022.

CHAGAS, Rebecca Lunière De Abreu. **Leishmaniose visceral canina: perfil epidemiológico do Distrito Federal, 2013 a 2017**. 2017.

COSTA, Danielle Nunes Carneiro Castro et al. Controle da leishmaniose visceral canina por eutanásia: estimativa de efeito baseado em inquérito e modelagem matemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

DANTAS-TORRES, Filipe. Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Pernambuco. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 537-541, 2006.

DA SILVA, Otamires Alves; DA SILVA BRAGA, Geovania Maria. Leishmaniose visceral canina no município de São Vicente Férrer, Estado de Pernambuco, Brasil. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 15, n. 2, 2008.

DE OLIVEIRA, Dara Karen Freire et al. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DAS LEISHMANIOSES DERMOTRÓPICAS E VISCEROTRÓPICAS. **Revista Unimontes Científica**, v. 23, n. 2, p. 1-14, 2021.

ECKERT, Bruna Sander. **Tratamento da leishmaniose visceral canina: revisão bibliográfica**. Revisão bibliográfica. 2013.

EVARISTO, Anna Maria da Cruz Ferreira et al. Canine leishmaniasis in the semi-arid region of Pernambuco, northeastern Brazil: epidemiology, factors associated with seropositivity and spatial analysis. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 29, p. e001120, 2020.

FARIA, Angélica Rosa; DE ANDRADE, Hélida Monteiro. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 3, n. 2, p. 11-11, 2012.

KROLOW, Mariana Timm et al. Possibilidades terapêuticas para o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina no Brasil: Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e503111133760-e503111133760, 2022.

LARANGEIRA, Daniela Farias. **Avaliação da imunidade humoral e celular em cães naturalmente infectados com *Leishmania (L.) chagasi* e sua correlação com a transmissibilidade para o vetor**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

LEAL, Gleisiane Gomes de Almeida. **Biomarcadores de resistência e suscetibilidade à leishmaniose visceral em cães naturalmente infectados por *Leishmania (Leishmania) infantum* provenientes de área endêmica**. 2013.

LIMA, Isadora dos Santos et al. **Patologia da Leishmaniose Visceral Canina: ênfase no significado da resposta inflamatória granulomatosa no fígado**. 2017. Tese de Doutorado. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz.

LUNA, Expedito José de Albuquerque; CAMPOS, Sérgio Roberto de Souza Leão da Costa. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. **Cadernos de saúde pública**, v. 36, p. e00215720, 2020.

MELO, Andréa Gomes Ribeiro. **Avaliação do processo inflamatório e da imunomarcção de formas amastigotas de *Leishmania infantum* na superfície do olho de cães infectados experimentalmente pela via ocular tópica**. 2011.

MERGEN, Maria Eduarda; SOUZA, Marília Mascarenhas. Leishmaniose Visceral canina, métodos diagnósticos e tratamento na atualidade–Revisão de literatura. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 6, n. 13, p. 1024-1036, 2023.

MOMO, Claudia. **Resposta imune na medula óssea e perfil hematológico de cães com Leishmaniose visceral**. 2013.

MOTTA, Leonardo Marchetti; EBERT, Kaio Gutieres; BATISTA, Keila Zaniboni Siqueira. Diagnóstico imunológico e molecular da leishmaniose visceral canina: revisão. **Pubvet**, v. 15, p. 176, 2021.

OLIVEIRA, Carolina Sbaraini. **Leishmaniose visceral canina: revisão bibliográfica**. 2018.

MIRANDA, Gabriella Moraes Duarte et al. **Leishmaniose visceral em Pernambuco: a influência da urbanização e da desigualdade social**. 2008. Tese de Doutorado.

NO, VETERINÁRIAS; ARAUJO, ANDREINA DE CARVALHO. **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA NO MUNICÍPIO DE PETROLINA, PERNAMBUCO**.

PAULA, Gabriela Passos Raddi de. **Leishmaniose visceral canina no Brasil: informação ao alcance da população**. 2021. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PIMENTEL, Danillo de Souza et al. **Distribuição espacial da leishmaniose visceral canina no município de Petrolina, estado de Pernambuco, Brasil**. 2012.

POHREN, Vanessa Donato. **Levantamento de casos de leishmaniose visceral canina no município de Parauapebas-PA**. 2021.

SANTOS, Carlos Alberto Celestino Dos et al. **Percepção, epidemiologia e aspectos clínicos da Leishmaniose visceral canina em área urbana do estado de Pernambuco**. 2006.

SANTOS, Ed Wilson et al. Abordagem da leishmaniose visceral canina (LVC) por médicos veterinários. **Veterinária e Zootecnia**, v. 28, p. 1-12, 2021.

SANTOS, Magno Otacílio David Ferreira et al. Leishmaniose visceral canina: princípios do diagnóstico Canine visceral leishmaniasis: principles of diagnosis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 92194-92200, 2021.

SILVA, Lays Adrienne Mendonça Trajano et al. **Caracterização da resposta imune celular em cães frente a novos antígenos de *Leishmania infantum***. 2017. Tese de Doutorado.

SOUZA, Alexia Yanka Torres de. Aspectos clínicos-terapêuticos da leishmaniose visceral canina. 2023.

Visão 360 sobre a Leishmaniose Visceral Canina. Disponível em:

<<https://www.youtube.com/watch?v=odcvT0c9U00>>. Acesso em 29 ago. 2023.