



Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

Leishmaniose em cães sob a perspectiva da saúde única e o papel do médico
veterinário

Giovanna Medeiros Braghetto
Trabalho de Conclusão de Residência

São Paulo

2024
GIOVANNA MEDEIROS BRAGHETTO

Leishmaniose em cães sob a perspectiva da saúde única e o papel do médico
veterinário

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão
do Curso de Especialização em Residência de Clínica
Cirúrgica de Pequenos Animais da Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Fernanda Chicharo Chacar

São Paulo
2024

Folha de avaliação

Autor: BRAGHETTO, Giovanna Medeiros

Título: Leishmaniose em cães sob a perspectiva da saúde única e o papel do médico veterinário

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão
do Curso de Especialização em Residência de Clínica
Cirúrgica de Pequenos Animais da Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Data: ____ / ____ / ____

Banca examinadora

Prof.Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof.Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof.Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à minha família que sempre me apoiou e esteve comigo durante todo o meu processo de formação na medicina veterinária, seja investindo e orientando nas mais importantes decisões. Agradeço por terem me dado forças para seguir meu sonho, sempre me incentivando a concluir a tão esperada residência. Obrigada por sempre acreditarem em mim, e estarem presentes sempre que necessário.

Agradeço ao meu namorado, que permaneceu ao meu lado durante todo o período, me apoiando e me dando apoio emocional sempre que precisava, e que sempre esteve nas mais importantes fases e transições da vida.

Agradeço aos meus colegas residentes, por todo apoio e companheirismo durante estes dois anos difíceis de residência. Agradeço a cada um deles por toda experiência trocada, pela amizade criada e toda força conquistada. Sem eles, nada disso seria possível. Obrigada por me proporcionarem momentos tão felizes, e mostrar como a convivência e trabalho em equipe são essenciais, tanto na vida, quanto no meio de trabalho. Obrigada por deixarem tudo mais fácil e mais divertido, por terem feito parte da minha trajetória, e por marcarem ela com seus sorrisos.

Agradeço aos meus pets, aqueles que estão comigo e aqueles que já não estão mais, por alegrarem meu dia ao chegar em casa, e sempre estarem ao meu lado independente de qualquer coisa. Graças a eles, sou apaixonada por animais e pela profissão da medicina veterinária, e são o motivo de sempre querer cuidar cada vez mais de vidas tão importantes quanto as deles.

Agradeço a existência de todos os animais e pacientes que já acompanhei e cuidei. Sem eles, a minha profissão e toda minha trajetória não seriam possíveis. Agradeço por todo aprendizado proporcionado, e todo carinho e amor que recebi deles e de seus tutores.

Agradeço a cada um dos preceptores que se propuseram a compartilhar seu conhecimento adquirido durante toda uma vida, por puro prazer de ensinar. Obrigada por participarem da minha formação, e deixarem um pedacinho de cada um de vocês na minha vida.

Agradeço a minha orientadora, que sempre se dispôs a me auxiliar, e ajudar na criação deste trabalho. Agradeço pelo apoio e pela orientação, que foram muito importantes para a finalização desta etapa tão importante.

Resumo

A leishmaniose é uma doença de caráter zoonótico de distribuição mundial. É considerada uma doença negligenciada de difícil tratamento. Seus sintomas são inespecíficos e facilmente confundidos com outras doenças. Os métodos diagnósticos são amplos, porém devido a possibilidade de falsos negativos ou interferência de outras doenças, seu diagnóstico é combinado com a clínica, histórico, exames de triagem, como exames de sangue e imagem, e os testes diagnósticos específicos. É uma doença de notificação compulsória, e seu tratamento ainda é muito discutido, sendo a principal indicação pelos órgãos de saúde, o procedimento de eutanásia dos animais infectados. Porém devido a controvérsias em relação a eficácia do método, em relação a redução da transmissão da doença para humanos, o procedimento tem sido questionado. O tratamento dos animais com medicações de uso humano permanece proibido pelo Ministério da Saúde, porém, com a aprovação do uso da miltefosina no tratamento e a vacina contra leishmaniose para prevenção, tem-se uma perspectiva de tratamento dos animais, em detrimento da eutanásia. O médico veterinário neste contexto, faz a ponte entre cuidado com os animais e o cuidado com a saúde única, e tem papel importante na orientação e disseminação de informações acerca da doença.

Palavras-Chave: Leishmaniose, Zoonose, Saúde Pública, Cão, Tratamento.

Abstract

Leishmaniasis is a zoonotic disease with worldwide distribution. It is considered a neglected disease that is difficult to treat. Its symptoms are nonspecific and easily confused with other diseases. The diagnostic methods are broad, but due to the possibility of false negatives or interference from other diseases, its diagnosis is combined with the clinic, history, screening tests, such as blood and imaging tests, and specific diagnostic tests. It is a compulsory notification disease, and its treatment is still much discussed, with the main indication by health bodies being the euthanasia procedure for infected animals. However, due to controversy regarding the effectiveness of the method, in relation to reducing the transmission of the disease to humans, the procedure has been questioned. The treatment of animals with medicines

for human use remains prohibited by the Ministry of Health, however, with the approval of the use of miltefosine in treatment and the vaccine against leishmaniasis for prevention, there is a prospect of treating animals, to the detriment of euthanasia. The veterinarian in this context bridges the gap between animal care and individual health care and plays an important role in guiding and disseminating information about the disease.

Keywords: Leishmaniasis, Zoonosis, Public Health, Dog, Treatment.

Lista de figuras

Figura 1.....	14
Figura 2.....	14
Figura 3.....	16
Figura 4.....	18
Figura 5.....	18
Figura 6.....	19
Figura 7.....	21
Figura 8.....	21
Figura 9.....	22
Figura 10.....	26
Figura 11.....	29
Figura 12.....	30
Figura 13.....	35
Figura 14	35

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 LEISHMANIOSE: ASPECTOS GERAIS.....	12
2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	16
2.3 DIAGNÓSTICO.....	19
2.4 TRATAMENTO.....	24
3. LEISHMANIOSE COMO UMA ZOONOSE	31
3.1 EPIDEMIOLOGIA.....	31
3.2 REGIÕES ENDÊMICAS.....	32
3.3 PREVENÇÃO.....	36
3.4 ORIENTAÇÕES SOBRE LEISHMANIOSE.....	38
3.5 LEISHMANIOSE E O PAPEL DO MÉDICO VETERINÁRIO NA SAÚDE ÚNICA.....	39
4. CONCLUSÃO.....	40
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença zoonótica crônica, transmitida pelo inseto vetor *Lutzomyia longipalpis*, conhecido como mosquito palha ou birigui. Ela tem como principal agente o protozoário da família *Trypanosomatidae*, do gênero *Leishmania*. É uma doença considerada de grave problema de saúde Pública, e é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma doença negligenciada, e que é encontrada nos continentes da Europa, Ásia, África e Américas. Sua distribuição é predominantemente em meio rural, mas nos últimos anos observa-se migração da doença para o ambiente urbano, principalmente devido a condições climáticas, desestabilização do meio ambiente, desmatamento e urbanização.

Seu principal reservatório é o cão doméstico, que participa do ciclo epidemiológico, principalmente por frequentar ambientes domiciliares. No âmbito silvestre, temos raposas, marsupiais, lobos, coiotes e raposas como principais reservatórios.

As manifestações clínicas são inespecíficas, e podem ser confundidas com outras doenças, como erliquiose, por exemplo. A sintomatologia depende da resposta imune de cada animal, mas geralmente são observados sinais como perda de peso, anorexia, caquexia, polifagia, polidipsia, poliuria, prostração, êmese, diarréia, epistaxe, melena, febre, lesões cutâneas, onicogrifose, hepatoesplenomegalia, mucosas hipocoradas, edema de membros, anemia, trombocitopenia, e leucopenia, entre outros sintomas.

Em humanos a sintomatologia é parecida, também pode ser observados emagrecimento progressivo, febre, hepatoesplenomegalia, falta de ar, tosse, escoriações, lesões cutâneas, cefaléia, edema de membros, quadros com hemorragias, equimoses, queda de pelos, rarefação pilosa, entre outras lesões.

Para o diagnóstico da doença, existem alguns testes que podem ser combinados junto a clínica e exames de triagem, como hemograma, função renal,

hepática, testes sorológicos, moleculares, parasitológicos, e exames de imagem, para confirmar a ocorrência da leishmaniose, sendo todo diagnóstico positivo, obrigatoriamente notificado aos órgãos responsáveis.

Existem testes imunológicos, moleculares e parasitológicos, que podem ser divididos em indiretos e diretos. Os testes sorológicos, que são indiretos, buscam os anticorpos contra a doença no paciente, como o teste de Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), ELISA, e técnica de aglutinação direta. E os testes diretos, que procuram antígeno, ou seja, que procuram o agente no organismo do animal afetado, são os imunológicos, citopatológicos, histopatológicos e Reação da Polimerase em Cadeia (PCR).

Testes parasitológicos também podem ser utilizados para detecção do agente, através de aspiração ou biopsia de medula e linfonodos, podendo resultar em falso negativos devido a pouca ou ausência de amostra. A imuno-histoquímica da mesma forma é uma opção para detecção do parasita.

Em relação ao seu tratamento, ainda existem controvérsias, já que muitas vezes podem ser ineficazes, e não se obtém a cura total da doença, sendo o animal um reservatório constante. A orientação principal dos órgãos de saúde seria a eutanásia de todos os animais portadores da doença, porém devido ao valor sentimental e a não comprovação que a eutanásia destes animais contribui para a redução da transmissão dos casos de leishmaniose para os humanos, este procedimento tem sido questionado.

O tratamento destes animais com medicações para humanos é proibido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), e pelo Ministério da Saúde (MS), pois seu uso pode levar a resistência do parasito frente a estes fármacos, que pode dificultar o tratamento em humanos.

As medicações que são utilizadas para o tratamento da leishmaniose, podem ser divididas entre imunomoduladores (Domperidona, Cimetidina, Levamisol), imunossupressores (corticóides, como Prednisolona e Dexametasona), drogas leishmanostáticas (Alopurinol, Antimoniais Pentavalentes (Antimoniato de N-metilglucamina), Aminosina, Anfotericina B, Miltefosina). Estas medicações podem ser utilizadas de formas associadas para melhor resultado.

O Milteforan™ foi a única medicação aprovada para uso em animais pelo MAPA em 2016, e o tratamento de eleição para leishmaniose em cães, evitando a eutanásia dos animais portadores da doença, porém seu mecanismo não está completamente elucidado.

Para a prevenção da doença, além da conscientização da população, é recomendado uso de coleiras repelentes nos animais domésticos, uso de telas nas casas, correto saneamento básico, a fim de evitar fômites de reprodução do inseto vetor, e uso da vacinação contra a leishmaniose, a LeishTech®, aprovada também pelo MAPA, para a prevenção dos animais.

Este presente trabalho visa realizar uma revisão de literatura ampla sobre a leishmaniose, bem como seus dados epidemiológicos, propostas de intervenção e conscientização acerca da doença, e o papel do médico veterinário no contexto da doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LEISHMANIOSE: ASPECTOS GERAIS

A leishmaniose faz parte de um complexo de doenças crônicas (FREITAS; PINHEIRO, 2013) de caráter zoonótico, que afeta seres humanos, e espécies de animais domésticos e silvestres (FARIAS et al., 2022). Ela é considerada um problema grave de saúde pública, e reconhecida na organização mundial da saúde, como uma das dezessete doenças tropicais que são negligenciadas no mundo (FARIAS et al., 2022) Várias espécies que acometem também os seres humanos, são encontradas na Europa, Américas, África e Ásia. (ROCHA et al. 2020)

Ela é causada por protozoários da família *Trypanosomatidae*, e do gênero *Leishmania*. (FREITAS; PINHEIRO, 2013). O gênero pode ser dividido em 2 subgêneros, sendo o *Leishmania* e *Viannia*. (ROCHA et al. 2020). O grupo *Leishmania*, que responsável pela leishmaniose visceral, é formado pelo complexo *Leishmania donovani*, compreendendo a *L. donovani*, *L. infantum*, e a *L. chagasi*. (ROCHA et al. 2020). A leishmaniose apresenta-se como forma visceral no baço, fígado, medula óssea, e tecidos linfoideos. (RODRIGUES et al. 2021)

A leishmaniose também pode se apresentar como a forma cutânea, causada pela *L. brasiliensis*, *L. amazonensis*, e *L. guyanensis*; mucocutânea, causada pela *L.*

brasiliensis, *L. amazonensis*. (FREITAS; PINHEIRO, 2013) A infecção se assemelha em cães e humanos, porém no caso dos cães, possui a forma cutânea e mucocutânea, além da forma visceral. (ROCHA et al. 2020)

A leishmania apresenta duas formas, uma flagelada, ou promastigota, encontrada no sistema digestório do vetor, (FARIAS et al., 2022), tendo o subgênero Viannia, bem como a *L. brasilienses*, se multiplicando no intestino posterior, e o subgênero Leishmania se multiplicando no intestino médio. (ROCHA et al. 2020). A forma promastigota tem duas divisões, a larga e pouco móvel, que se adere a parede do intestino, e outra mais móvel, que se encontra no lúmen intestinal, e possui um aparelho bucal longo. Esta forma é a infectante, que é inoculada no hospedeiro. A outra forma é a aflagelada, ou amastigota, que possui uma forma mais arredondada, e é derivada da transformação da forma promastigota. Ela é intracelular obrigatória, e é fagocitada pelo sistema fagocítico. (FARIAS et al., 2022) Esta forma se multiplica no interior dos macrófagos do hospedeiro vertebrado por divisão binária. Os macrófagos se rompem, liberando as formas amastigotas, que se disseminam para infectar outras células de diversos órgãos, possuindo predileção por órgãos hemolinfáticos, sendo baço, linfonodos, fígado, medula óssea, e regiões cutâneas, caracterizando uma infecção sistêmica. Os sinais clínicos dependem variam de acordo com a evolução da doença e a resposta do sistema imune do hospedeiro. (ROCHA et al. 2020)

A doença tem como principal vetor o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, (figura 1), conhecido como mosquito palha ou birgui. (FARIAS et al., 2022), bastante encontrado em áreas de decomposição de matéria orgânica (FARIAS et al., 2022). O inseto vetor pode ingurgitar as formas amastigotas (figura 2) junto com o sangue do hospedeiro durante a picada. No intestino do vetor, as amastigotas saem das células do hospedeiro e passam por uma transformação, se tornando a forma promastigota pró cíclica flagelada e extracelular (figura 2), e se multiplicam. No vetor vão ocorrer as multiplicações e as transformações moleculares, que dão origem a forma infecciosa, que são as promastigotas macrocíclicas. Posteriormente, ocorre uma migração no intestino anterior do flebótomo e no aparelho bucal. Quando o inseto vetor se alimenta novamente, as formas promastigotas macrocíclicas são inoculadas no hospedeiro, através da saliva do inseto. Após a inoculação, a forma promastigota perderá seu flagelo, e novamente se transformará em forma amastigota, sendo fagocitada pelos

macrófagos, repetindo o ciclo epidemiológico (figura 3). (ROCHA et al. 2020) e (SANTOS et al. 2021)

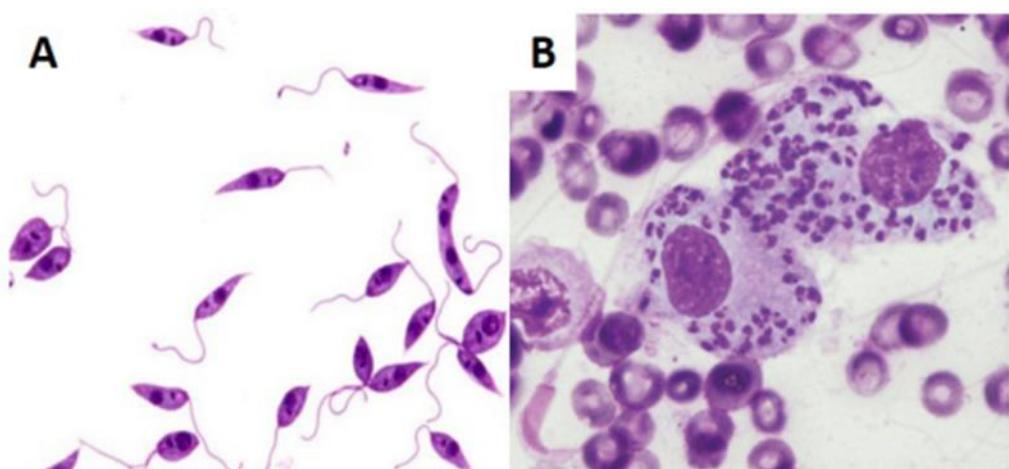
Após a inoculação, o hospedeiro se torna um reservatório e transmissor, caso algum vetor venha se alimentar do seu sangue. (ROCHA et al. 2020)

Figura 1 – Inseto vetor *Lutzomyia longipalpis*



Fonte: CEVA, 2023

Figura 2 – Forma promastigota (A) e forma amastigota (B)



Fonte: MARTINS, 2016

Os cães participam da cadeia epidemiológica como principal reservatório da doença, principalmente por frequentarem áreas domiciliares. (FREITAS; PINHEIRO, 2013) e apresentarem alta susceptibilidade à infecção (FARIAS et al., 2022) No ambiente silvestre, tem-se como principal reservatório as raposas, marsupiais, lobos,

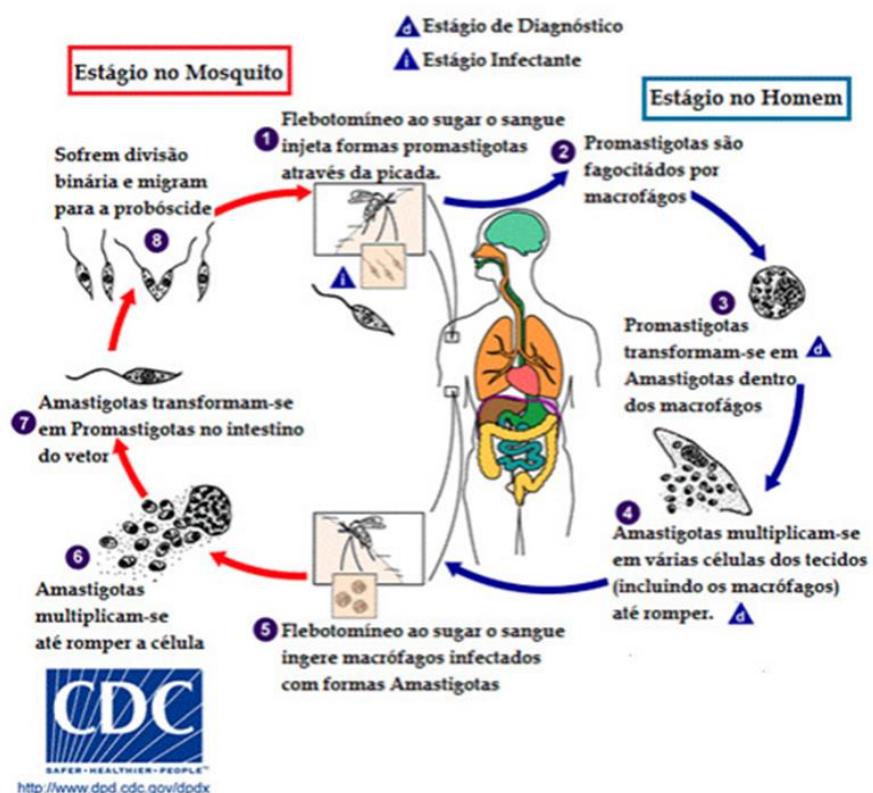
coiotes e raposas. (RODRIGUES et al. 2021) (FARIAS et al., 2022) e (SANTOS et al. 2021)

Nas américas, o principal agente responsável pela doença é a *L. chagasi*, já na Europa, Ásia e África, os agentes responsáveis são a *L. infantum* e a *L. donovani*. No brasil, os principais agentes responsáveis são a *L. infantum*, e a *L. chagasi*. (ROCHA et al. 2020)

Sua distribuição tem relação com as condições geográficas, climáticas, representada pela alta pluviosidade, que culmina na maior criação dos flebotomíneos. (SILVA, et al, 1997) Sua ocorrência era predominantemente em meio rural, mas nas últimas décadas, a doença tem ganhado força e se expandindo, principalmente através da urbanização e diminuição das áreas rurais, se tornando endêmica em áreas urbanas, transformando os cães domésticos no principal reservatório para a doença. (ROCHA et al. 2020). Além disso, o flebotomíneo se reproduz em áreas ricas em matéria orgânica, com baixa luminosidade (RODRIGUES et al. 2021)

A desestabilização do ambiente em que a espécie se distribui, associada a mobilização da espécie canina, principal reservatório da *Leishmania Chagasi*, completam o ciclo epidemiológico da doença. (SILVA, et al, 1997). A enzootia canina é precedida dos casos em humanos, pois o número de cães afetados é maior que em humanos. (RODRIGUES et al. 2021)

Figura 3 – Ciclo epidemiológico da Leishmaniose



Fonte: MARTINS, 2016

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A leishmaniose possui uma enorme variedade de manifestações clínicas devido a fatores individuais de cada animal, relacionadas ao tipo de resposta imune que o paciente irá desenvolver (resposta celular ou humoral), grau de infecção parasitária, órgãos afetados e o tempo de evolução da doença. (RODRIGUES et al. 2021)

Cerca de 60 a 80% dos animais soropositivos são assintomáticos (SANTOS et al. 2021). Os sinais clínicos podem se desenvolver de 3 meses a 7 anos após a infecção. (FARIAS et al., 2022). Geralmente o período de incubação varia de 4 a 6 meses. As manifestações clínicas dependem da resposta imunológica do animal infectado, que variam de um estado leve, a um quadro severo (FARIAS et al., 2022)

Existem duas formas de evolução da doença, sendo a forma mais aguda e grave, com evolução rápida e óbito em poucas semanas, e a forma de evolução latente, que pode durar cerca de 2 anos, sendo assintomática ou não, podendo ou não obter cura espontânea. (ROCHA et al. 2020)

A sintomatologia é variada, podendo o hospedeiro ser assintomático, oligossintomático, sintomático, ou ainda polissintomático. O risco do animal ser assintomático, é a prevalência de uma fonte de infecção para os flebotomíneos sem o devido conhecimento. (ROCHA et al. 2020)

A evolução dos sinais clínicos irá depender tanto do grau da infecção, quanto da resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro. A resposta pode diferir de paciente para paciente de acordo com sua genética. (ROCHA et al. 2020). O combate contra o agente vai depender das células do sistema imune, como as células T, mediadas por macrófagos, que quando infectados, apresentam抗ígenos, ativando linfócitos e liberando citocinas pró inflamatórias, tais quais IL-2, IFN- γ e TNF- α . (ROCHA et al. 2020) Alguns animais que foram infectados, podem não desenvolver a doença. (RODRIGUES et al. 2021)

Em cães, após o período de incubação da doença, ocorre o infarto dos linfonodos, gerando uma queda do sistema imune, desencadeando os principais sinais clínicos. (ROCHA et al. 2020) Inicialmente pode-se encontrar perda de peso e anorexia, polifagia, polidipsia, prostração, êmese, diarréia, epistaxe e melena. (FARIAS et al., 2022) Pode-se encontrar também onicogripose, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas, febre, conjuntivite, paresia (FREITAS; PINHEIRO, 2013) caquexia, palidez das mucosas, (RODRIGUES et al. 2021) sendo principalmente relacionadas a produção de mediadores inflamatórios e acúmulo de imunoglobulinas. (FREITAS; PINHEIRO, 2013)

As lesões cutâneas como lesões ulcerativas, alopecia, escamação furfurácea, hiperqueratose (FARIAS et al., 2022), são encontradas em plano nasal, cauda, articulações, ponta de orelhas, e focinho (figura 4). (FARIAS et al., 2022) e (ROCHA et al. 2020)

Figura 4 - Lesões cutâneas e onicogrifose



Fonte: FONSECA, 2024

Fonte: PATOLOGIA CLÍNICA VETERINARIA, 2024

O sistema linfático pode ser afetado, levando a linfadenomegalia, com aspecto exsudativo, e pode acontecer edema de membros (figura 5) (FARIAS et al., 2022). Dependendo do estágio da doença, a medula óssea pode apresentar hipertrofia e hiperplasia dos leucócitos, ou redução da celularidade dos eritrócitos e leucócitos, levando a uma anemia, trombocitopenia e leucopenia (FARIAS et al., 2022)

Figura 5 – Edema de membro por acometimento do sistema linfático



Fonte: FONSECA, 2024

Animais que possuam apenas lesões cutâneas, também podem ser investigados, para saber se há a forma visceral concomitante, já que o parasita se dissemina pelo organismo, e após desenvolvem as lesões cutâneas. (ROCHA et al. 2020)

Dentre os principais sintomas que podem ser encontrados na leishmaniose em humanos, temos febre de caráter irregular, emagrecimento progressivo, palidez, aumento de volume abdominal, devido a hepato-esplenomegalia (figura 6), falta de ar e tosse. Também pode-se encontrar cefaléia, hiperpigmentação de pele e escoriações (figura 6), edema de membros inferiores, anasarca em menor estatística. Quadros de icterícia associada, estavam relacionados quase sempre com a gravidade do quadro, diferentemente de quadros com hemorragias. Pode-se encontrar ainda petéquias, equimoses, quedas de pelos e rarefação dos cabelos. (SILVA, et al, 1997)

Figura 6 – Esplenomegalia e hepatomegalia (A) e lesões cutâneas em humanos (B).



Fonte: CCZ NITERÓI/RJ, 2015

Fonte: CDC, 2024

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é de extrema importância para a vigilância sanitária e controle da disseminação da doença. Não existem métodos 100% específicos e 100% sensíveis para o diagnóstico da doença. (RODRIGUES et al. 2021)

O diagnóstico para a leishmaniose se torna um desafio, devido aos sintomas inespecíficos, que podem ser confundidos com outras doenças infecciosas. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021). Portanto é necessário realizar a combinação dos métodos diagnósticos, sendo um teste de triagem e outro para a confirmação, para ter o diagnóstico conclusivo. Caso ambos sejam reagentes, podemos considerar o paciente como positivo. (RODRIGUES et al. 2021)

Para o diagnóstico, uma boa anamnese, identificação do paciente e exame físico, associado aos dados epidemiológicos, e exames laboratoriais, ajudam a confirmar os casos de leishmaniose (SILVA, et al, 1997)

É recomendado o estadiamento correto da doença, para o manejo terapêutico, de acordo com as suas necessidades, dependendo do estágio da doença. O estadiamento permite estabelecer um prognóstico e melhor tipo de tratamento. Os métodos de diagnóstico da leishmaniose são clínico, parasitológico, imunológico, sorológico e molecular (FARIAS et al., 2022) O diagnóstico clínico é feito por meio dos sinais clínicos, sintomas e clínica do paciente, porém devido a inespecificidade dos sintomas, se faz necessário o uso dos demais métodos diagnósticos associados. A doença pode ser confundida com outras doenças infecciosas, como as hemoparasitoses por exemplo. (FARIAS et al., 2022). É necessário também, saber diferenciar um animal doente, de um animal soropositivo, devendo levar em conta a sensibilidade e especificidade de cada método diagnóstico, e avaliação qualitativa e quantitativa de cada teste, que diferenciam um animal que está infectado, de um animal que foi exposto ao agente. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

Os exames de sangue podem evidenciar achados compatíveis com a doença, como bioquímica, proteinograma, hemograma, e devem ser realizados periodicamente, para o acompanhamento dos sinais clínicos. (FARIAS et al., 2022) As alterações clínico laboratoriais mais significativas são enzimas hepáticas elevadas, hiperglobulinemia, proteinúria, hipoalbuminemia, trombocitopenia, linfopenia, leucocitose com desvio a esquerda e azotemia. (ROCHA et al. 2020)

Exames de ultrassonografia também podem ajudar na triagem da doença, observando linfadenomegalia generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia. Nestes animais ainda é possível observar granulomas nodulares em diversos órgãos, mas

principalmente em pele e rins. Também pode-se encontrar lesões ulcerativas em estômago, intestino delgado e colón. (FARIAS et al., 2022)

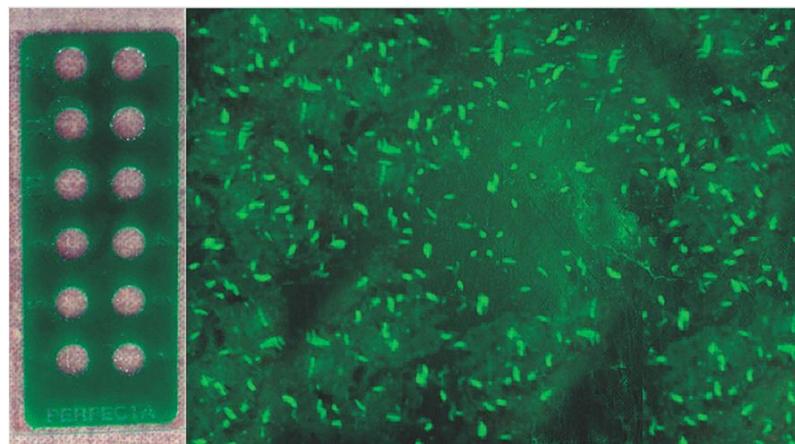
Os testes de diagnóstico podem ser indiretos e diretos. Como métodos de diagnóstico sorológico indiretos, que procuram a presença de anticorpos (FARIAS et al., 2022), podendo-se utilizar das técnicas de Reação de imunofluorescência indireta (RIFI) (figura 7 e 8) - para a confirmação diagnóstica do teste ELISA, que é o ensaio imuno enzimático (figura 9) - teste de triagem, (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021) e (FARIAS et al., 2022) e a técnica de aglutinação direta. Testes rápidos também podem ser utilizados, como os imunocromatográficos. O teste RIFI, é o teste indicado pela OMS, sendo capaz de diferenciar a leishmaniose visceral da cutânea. (FREITAS; PINHEIRO, 2013)

Figura 7 – Exame RIFI para humanos



Fonte: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2024

Figura 8 - reação de imunofluorescência indireta (RIFI): Coloração verde indica reagente.



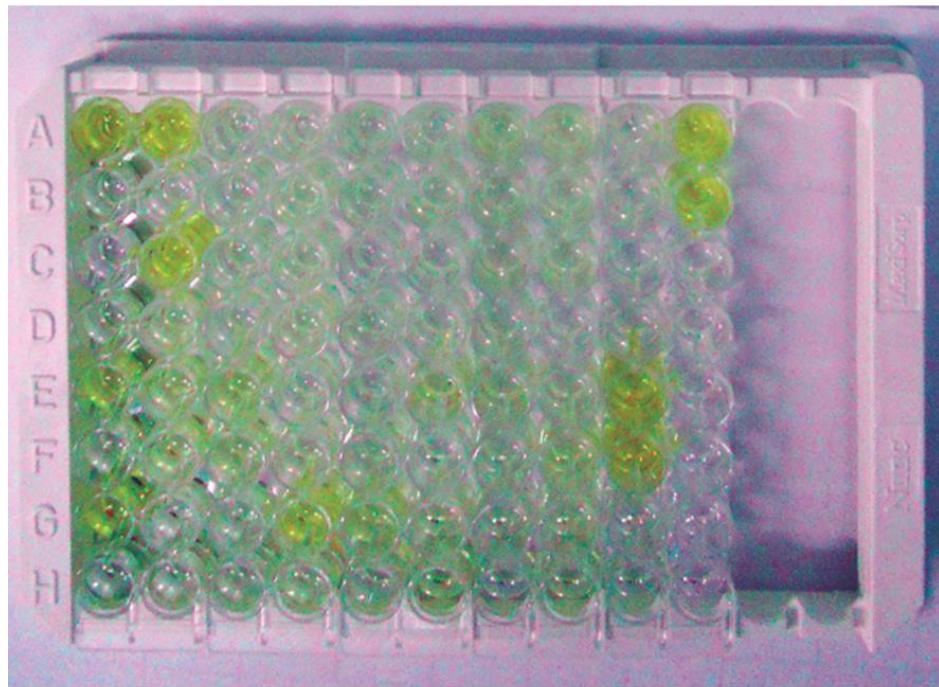
Lâmina de IFI LVC. IMUNOTEST ®. Coloração Verde = reação positiva.

Fonte: HIRSCHMANN, 2015

O exame ELISA, por ser mais sensível a detecção de anticorpos, se torna um exame mais sensível em relação ao RIFI, mas possui menor especificidade, ainda que não seja significativamente diferente. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

Pode acontecer baixa detecção dos anticorpos nos métodos sorológicos, o que pode indicar que a doença se apresenta no início da infecção, que pode não ter ocorrido a soroconversão, que pode demorar de 94 dias até 1 ano para ocorrer em cães infectados. (SANTOS et al. 2021). Segundo (FREITAS; PINHEIRO, 2013), pesquisas identificam que a presença de anticorpos IgG1 e IgG2, podem estar relacionados com a evolução da doença.

Figura 9 – Teste ELISA: Coloração amarela indica reagente.



Placa de ELISA LVC Bio-maguinhos ® . Coloração Amarelo = reação positiva.

Fonte: HIRSCHMANN, 2015

Podem ainda ser utilizados métodos de biopsia e aspiração de medula ou linfonodos, mas não são tão confiáveis devido a possibilidade de falso negativo por pouca amostra. (ROCHA et al. 2020). Esse método tem especificidade de quase 100%, porém tem sensibilidade variável. (SANTOS et al. 2021)

Os testes diretos que procuram o antígeno, são os imunológicos, citopatológicos, histopatológicos, e reação da polimerase em cadeia (PCR). (SANTOS et al. 2021). O PCR possui amostras de aspirados de medula óssea, linfonodos, urina e sangue, e sua sensibilidade varia de acordo com o tipo de amostra coletada. Segundo Queiroz, a técnica de PCR, com amostra coletada da pele, obteve próximo a 100% de sensibilidade, e já foi relatado em cães clinicamente saudáveis, independente da manifestação clínica e presença dos parasitas. (SANTOS et al. 2021)

A imuno-histoquímica também é um método que pode ser utilizado para a detecção do parasita, que possui uma sensibilidade elevada, mesmo com baixa carga parasitária. Possui sensibilidade de 73,9% em cães assintomáticos, e nos sintomáticos pode chegar até 98,51%. (SANTOS et al. 2021)

É grande o número de reações cruzadas que podem ser encontradas nos testes sorológicos, com outros parasitas tripanossomíases, levando a resultados falso

positivos. Alguns autores relatam coinfecções, principalmente leishmaniose e erliquiose, que podem corroborar com esta informação, podendo ser confundida com a reação cruzada dos exames sorológicos. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

Para a confirmação da doença em casos não específicos, são utilizados os exames de imunoistoquímica, citologia, e os parasitológicos, que irão visualizar diretamente a leishmania, e os testes moleculares, principalmente o PCR (reação em cadeia polimerase). São exames amplamente utilizados para o diagnóstico definitivo da doença, pois se trata de técnicas com especificidade próximo a 100%, e sua sensibilidade depende do local da amostra. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

Como os testes indiretos são mais sensíveis que os diretos, são mais utilizados em inquéritos populacionais (RODRIGUES et al. 2021),¹ porém muitos cães podem resultar em não reagentes a pesquisa de anticorpos, mas podem se apresentar positivos em testes de antígeno. Os dados mostram a diferença de sensibilidade e especificidade dos testes, sendo cada um avaliado de acordo com um critério. (RODRIGUES et al. 2021)

Os métodos indiretos costumam ser menos invasivos e menos trabalhosos, portanto, apesar de ser menos específicos que os diretos, são amplamente usados. (RODRIGUES et al. 2021)

Quanto ao diagnóstico humano, existe no mercado o teste rápido imunocromatográfico IT-LEISH® e OnSite™, o teste de reação de imunofluorescência indireta e o exame parasitológico. (HIRAMOTO, et al. 2017)

Os exames devem ser realizados em laboratórios centrais do estado (LACENS) ou nas unidades de vigilância de zoonoses municipais. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

2.4 TRATAMENTO

O tratamento da leishmaniose é complexo, e controverso, já que muitas vezes as drogas podem ser ineficazes e possuem um alto custo. (RODRIGUES et al. 2021).¹ Todos os casos confirmados de leishmaniose devem ser notificados as autoridades sanitárias do município. (ROCHA et al. 2020).

Não existe cura da doença, apenas redução da carga parasitária com o tratamento, diminuindo a transmissão. Existe cura dos sinais clínicos da LVC, porém o animal permanecerá sendo portador da doença. (RODRIGUES et al. 2021)

A falha terapêutica ocorre frequentemente devido aos cães permanecerem assintomáticos, tornando-se reservatórios para os flebotomíneos. (RODRIGUES et al. 2021) além de não ocorrer a cura total dos animais infectados. Estes animais infectados alimentam o ciclo biológico da doença. (ROCHA et al. 2020)

A doença possui uma evolução crônica e progressiva, que se não tratada adequadamente, pode ser fatal (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021). A cura dos sintomas da leishmaniose tegumentar e visceral está relacionada a resposta do sistema imunológico. Cães que são naturalmente infectados com a forma visceral e outras formas severas, apresentam altos níveis de anticorpos, fato que está correlacionado com a patologia da doença. (FREITAS; PINHEIRO, 2013)

Mesmo com o tratamento adequado da leishmaniose, raramente os animais são curados da doença, e existem recidivas frequentes (FARIAS et al., 2022)

O ministério da saúde não recomenda o tratamento dos animais soropositivos, pois podem não apresentar sintomas clínicos e continuam agindo como reservatórios da doença, com possibilidade de transmissão, sendo indicada a eutanásia para controle da doença. (SANTOS et al. 2021)

A eutanásia dos animais soropositivos é considerada um dos principais métodos de controle e prevenção da doença pelo ministério da saúde e pelo controle de zoonoses. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021) (RODRIGUES et al. 2021) e (ROCHA et al. 2020)

No entanto a organização mundial da saúde reconhece o valor afetivo, econômico e prático destes animais, e devido a isto, o procedimento de eutanásia não deve ter seu uso indiscriminado (RODRIGUES et al. 2021), além de que não existe comprovação suficiente que o procedimento reduz os casos de transmissão da doença, e seu uso tem sido contestado. A literatura evidencia o tratamento como uma alternativa para o combate da doença, já que reduz a carga parasitária e a infectividade para os flebotomíneos. (RODRIGUES et al. 2021)

Segundo a portaria interministerial N° 1,426 do Ministério da Saúde, e do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), de 11 de julho de 2008, os animais que possuíam leishmaniose visceral, teriam seu tratamento proibido, se utilizados medicamentos de uso humano ou que não foram registrados no MAPA. (FARIAS et al., 2022)

Medicamentos humanos, como Anfotericina B, Anfotericina Lipossomal, Antimoniais Polivalentes e quaisquer outros medicamentos que são usados para o tratamento em humanos, permanecem proibidos ao uso em animais, apesar de serem amplamente utilizados na rotina veterinária. (RODRIGUES et al. 2021)

Isso se deve pois o tratamento com os medicamentos humanos pode causar resistência do parasito, interferindo na eficácia do tratamento humano. Até o momento, não existem tratamentos que bloqueiam a transmissão do parasito ao cão vetor (RODRIGUES et al. 2021) e (SANTOS et al. 2021)

Além disso, muitos autores relatam a baixa eficácia dos medicamentos humanos para a conduta terapêutica, com remissão temporária dos sinais e possíveis recidivas (ROCHA et al. 2020)

Em 2016, na Nota Técnica Conjunta nº 001/2016, o medicamento produzido pela Virbac®, o Milteforan™, foi registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento para o tratamento da LVC no país. Desde a regulamentação dos fármacos que foram liberados para o uso pelo MAPA, houve diversos avanços na terapia e prognóstico da doença. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021). O Milteforan™ é a principal droga utilizada na Europa, e que não é utilizada no tratamento da leishmaniose humana. De acordo com o Conselho Federal de Medicina Veterinária, no momento não existe nenhuma droga humana autorizada para o tratamento em cães. (RODRIGUES et al. 2021). Segundo a organização BrasiLeish, a única droga leishmanicida aprovada para o tratamento da leishmaniose canina, é a miltefosina.

Segundo a Instrução Normativa Interministerial MAPA/MS nº 31 de 09 de julho de 2007, a vacina Leishtec® (figura 10) existente no mercado, deve ser utilizada como proteção individual canina, e não visando controle individual da doença em humanos, já que não existe comprovação da efetividade da vacina em reduzir o número de casos em humanos. (RODRIGUES et al. 2021)

Estudos mostram que cães que foram vacinados contra leishmaniose, e que foram infectados, apresentaram diminuição da transmissão do parasita para o inseto vetor, mas não existem estudos suficientes para comprovar a efetividade da vacina, relacionada a transmissão para humanos. (RODRIGUES et al. 2021)

Figura 10 – Vacina LeishTec R



Fonte: CEVA, 2022

O tratamento deve ser instituído apenas após um diagnóstico conclusivo, visando a redução da carga do parasita no hospedeiro, neutralizando sua forma infectante, estimulando a resposta imunológica e melhorando a clínica do animal. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

Os medicamentos empregados no tratamento para leishmaniose são em geral, imunomoduladores, leishmanicidas, e leishmanostáticos, de acordo com o estágio da doença do animal. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

As drogas imunomoduladoras podem agir tanto para promover resposta imune, quanto para imunossuprimir. As principais drogas que ajudam a estimular o sistema imune são Domperidona, Cimetidina, Levamisol, e a vacina contra leishmaniose. A Domperidona age estimulando o aumento da concentração sérica da prolactina, sendo classificada como uma citocina pró inflamatória, que que advém dos linfócitos, possuindo relação com o sistema imune. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

As drogas imunossupressoras são utilizadas devido a alterações secundárias a doença, devido a deposição de imunocomplexos no tecido. Como resultado das deposições, podemos ter poliartrite, vasculite, trombocitopenia imunomedida. Pode-se utilizar corticoides em doses imunossupressoras, como Dexametasona e Prednisolona, que diminuem a fagocitose das plaquetas, pelos macrófagos, que estão acometidas, e que diminui a produção delas, e reduz a produção de anticorpos. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

Drogas leishmanostáticas inibem a multiplicação da leishmania, e são utilizadas em associação com demais medicamentos do tratamento. São utilizadas principalmente no controle das recidivas da leishmaniose. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021) Como principais medicamentos, possui-se o allopurinol, que rompe a síntese proteica do parasita, inibindo o metabolismo das purinas, e consequentemente, inibindo a multiplicação da leishmania. Possui poucos efeitos colaterais, e tem um baixo custo. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

Os principais medicamentos utilizados para o tratamento da leishmaniose humana, e amplamente utilizados na veterinária são os Antimoniais Pentavalentes (Antimoniato de N-metilglucamina), Aminosina, Anfotericina B, Miltefosina, e Alopurinol, sendo usados de forma associada ou isolada, dependendo da resposta do paciente (FARIAS et al., 2022).

Os antimoniais pentavalentes inibem as enzimas necessárias para a realizar a oxidação glicolítica e dos ácidos graxos do protozoário. Associado ao Antimoniato de Meglumina com o Alopurinol, tem mostrado eficácia no tratamento, melhorando a clínica e reduzindo a carga parasitária na medula óssea. (ROCHA et al. 2020)

O Alopurinol se faz indispensável no tratamento, e é muito associado a outros protocolos, que tem se mostrado eficientes. (ROCHA et al. 2020). Ele age inibindo o metabolismo das purinas da leishmania, inibindo seu crescimento. (FARIAS et al., 2022), provoca uma tradução defeituosa das proteínas e inibe a multiplicação da leishmania. A dose oral recomendada é de 10mg/kg BID, e possui poucos efeitos adversos. (ROCHA et al. 2020)

Outros fármacos que forma recomendados para o tratamento são Pentamidina, Cetoconazol, Miconazol, Itraconazol, Metronidazol e Marbofloxacino. Alguns autores

relatam boa resposta em alguns destes compostos, outros não recomendam seu uso sozinhos ou associados, devido a não eficácia. (ROCHA et al. 2020)

A Marbofloxacina tem ação leishmanicida pela inibição da enzima DNA girase e estímulo da produção do TNF- α . O tratamento é utilizado por 28 dias, na dose de 2mg/kg. A Aminosina atua como um antibiótico de amplo espectro, que inibe a síntese proteica da leishmania. (SANTOS et al. 2021). O uso da Anfotericina B também acaba sendo pouco indicado, pois o paciente pode permanecer infectado persistentemente, mesmo com a melhora dos sinais clínicos. (ROCHA et al. 2020)

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento autorizou em 2016, em conjunto com o Ministério da Saúde, o uso do Milteforan® em cães, evitando a eutanásia dos animais positivos para leishmaniose. (FARIAS et al., 2022). O mecanismo de ação não é completamente elucidado, sendo possível que este fármaco atue no parasita da mesma forma das células cancerígenas, induzindo a apoptose, o que altera as vias de sinalização celular, mediada por lipídeos (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

A Miltefosina (figura 11), é uma alquilofosfolípido, com ação tóxica na leishmania, e, portanto, apresenta efeito leishmanicida. É considerada o principal medicamento utilizado no tratamento da leishmaniose visceral em cães. (FARIAS et al., 2022) e a droga mais recente. Ela tem uma ação anticancerígena, ação metabólica e leishmanicida, induzindo a alteração da biossíntese de glicolipídeos e glicoproteínas da membrana do parasita, levando a apoptose da célula, reduzindo a carga parasitária. A dose recomendada é de 2-3mg/kg/dia, VO, durante as refeições, durante 28 dias. (FARIAS et al., 2022). Este medicamento pode levar a efeitos colaterais de êmese e diarréia, ocorrendo cerca de 5-7 dias após o início do tratamento. A medicação não leva a alterações renais importantes, podendo ser utilizada em pacientes com doença renal crônica (FARIAS et al., 2022). A Miltefosina é o tratamento de eleição para leishmaniose. (FARIAS et al., 2022). Em associação com outros métodos de tratamento, demonstrou grande efetividade, reduzindo os sinais clínicos da doença em 30 dias de uso. A associação de Alopurinol e Miltefosina, segundo relatado em (FARIAS et al., 2022), mostrou efetividade em reduzir os sinais clínicos, um mês após o uso, reduzindo o título de anticorpos sanguíneos e a carga de DNA do parasito em linfonodos. (FARIAS et al., 2022).

Figura 11 - Medicação Milteforan (miltefosina) de uso veterinário da fabricante Virbac.



Fonte: VIRBAC, 2024

Existem falhas no tratamento da leishmaniose apenas com o uso da Miltefosina, e com seu uso associado a outras drogas, tem-se reduzido os sintomas, porém não foi acompanhado para elucidar se houve eliminação dos parasitas. (GONÇALVES et al., 2023)

Segundo a organização brasileira não governamental Brasileish, o tratamento da leishmaniose canina deve utilizar protocolos que melhoram a clínica e reduzem da carga parasitária, e todos os animais que estão em tratamento, devem utilizar inseticidas e repelentes, para reduzir o risco de transmissão. A organização também cita o estadiamento clínico, manejo e tratamento dos cães, com protocolos que possuem referencias científicas que são aprovadas para o tratamento da leishmaniose canina no Brasil (figura 12).

Figura 12 - Estadiamento clínico, manejo tratamento da leishmaniose canina baseado na sorologia, sinais clínicos e achados laboratoriais.

Estadios clínicos	Sorologia ¹	Sinais clínicos	Resultados laboratoriais	Terapia ²	Prognóstico
ESTÁDIO I Sem doença	Positiva com níveis de anticorpos baixos a médios / parasitológico negativo	Ausentes	Sem alterações	Imunoterapia ³ + imunomodulação ⁴	Bom
ESTÁDIO II Sem Doença / Doença leve	Negativa ou positiva com níveis de anticorpos baixos a médios / parasitológico positivo	Sinais clínicos ausentes a leves, como linfadenopatia periférica, dermatite papular	Geralmente sem alterações. Perfil renal normal	Imunoterapia ³ + imunomodulação ⁴ + allopurinol + miltefosina	Bom
ESTÁDIO III Doença moderada	Positiva com níveis de anticorpos baixos a altos / parasitológico positivo	Sinais do Estadio II, além de outros como esôfagite, úlceras ou úlceras, onicocriose, dermatite exfoliativa, onicocriose/úlcerações, anorexia, epistaxis, febre, emagrecimento	Anemia não regenerativa leve, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, síndrome da hiperviscosidade do soro (proteínas totais >12 g/dl) oriundos da formação de imunocomplexos, tais como uveite e glomerulonefrite. Subestadios a) Perfil renal normal (Creatinina <1,4 mg/dl; RPC <0,5 b) Creatinina <1,4 mg/dl; RPC = 0,5-1	Imunoterapia ³ + imunomodulação ⁴ + allopurinol + miltefosina Seguir as diretrizes da IRIS para o manejo da nefropatia e controle PSS	Bom a reservado
ESTÁDIO IV Doença grave	Positiva com níveis de anticorpos médios a altos / parasitológico positivo	Sinais do Estadio III, sinais originários de lesões por imunocomplexo: vasculite, artrite, uveite e glomerulonefrite	Alterações do Estadio III, além de DRC no Estadio I (RPC >1) ou 2 (creatinina 1,4-2 mg/dl) da IRIS	Imunoterapia ³ + imunomodulação ⁴ + allopurinol + miltefosina Seguir as diretrizes da IRIS para o manejo da DRC e controle PSS	Reservado a pobre
ESTÁDIO V Doença muito grave	Positiva com níveis de anticorpos médios a altos / parasitológico positivo	Sinais do Estadio IV, além de tromboembolismo pulmonar ou síndrome nefrótica e doença renal em estádio final	Alterações do Estadio IV, além de DRC no estádio III (creatinina 2,1-5 mg/dl) e IV (creatinina > 5 mg/dl) da IRIS, ou síndrome nefrótica (marcada proteinúria com RPC >5)	Imunoterapia ³ + imunomodulação ⁴ + allopurinol + miltefosina Seguir as diretrizes da IRIS para o manejo da DRC e controle PSS	Pobre

Fonte: Brasileish

A doença quando não tratada corretamente e precocemente, é considerada potencialmente fatal, sendo considerada questão de saúde pública. Logo, é necessário que o médico veterinário conheça os sinais clínicos da doença, bem como os efeitos na utilização da Miltefosina como principal tratamento da doença, e demais alternativas terapêuticas a serem utilizadas e associadas.

A leishmaniose apresenta maior resistência em cães do que em humanos, o que pode explicar maiores recidivas, principalmente após dois anos de término de tratamento. Apesar de não estar 100% esclarecido, esta resistência pode ser decorrente do seu alojamento nos tecidos ou da resistência dos fármacos utilizados. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

Sucessivos ciclos ineficazes do tratamento podem levar a seleção de linhagens de parasitos, que ficam resistentes as drogas utilizadas, com maiores riscos a transmissão humana. (RODRIGUES et al. 2021)

Por mais de 60 anos o tratamento humano se baseava no uso de antimoniais polivalentes. Novas drogas foram desenvolvidas, mas permanecem com poucas escolhas no tratamento, o que pode caracterizar a doença como negligenciada. (GONÇALVES et al., 2023)

3. LEISHMANIOSE COMO UMA ZOONOSE

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A transmissão da leishmaniose se dá pela picada do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, mais conhecido como mosquito palha. A infecção se dá pela inoculação de formas promastigotas na pele dos humanos, caninos, e demais hospedeiros mamíferos. (FREITAS; PINHEIRO, 2013)

Após o repasto sanguíneo da fêmea, o parasito é inoculado, os macrófagos realizam a fagocitose, e ocorre a diferenciação da forma infectante, a promastigota, para a forma amastigota, forma reprodutora, que não é sensível a acidez e ação de enzimas. (FARIAS et al., 2022) A partir deste acontecimento, ocorre a reprodução por divisão binária, até ocorrer o rompimento celular. O dano tecidual ocorre tanto pelo rompimento de células, quanto pela inflamação granulomatosa e deposição de imunocomplexos no tecido. (FARIAS et al., 2022) Todos os órgãos são afetados, devido ao caráter sistêmico da doença, a depender do sistema imune do paciente e da evolução da doença. (FARIAS et al., 2022)

A sobrevivência da leishmania pode estar relacionada com seus mecanismos de evasão, sendo resistentes a destruição de células. A entrada do parasito dentro dos neutrófilos e macrófagos, ocorre quando estes são recrutados quando há a resposta humoral a picada. O neutrófilo é um dos principais responsáveis pela progressão da doença, pois uma vez infectado, contribui para a entrada silenciosa da leishmania nos macrófagos, que correspondem as células hospedeiras definitivas (FREITAS; PINHEIRO, 2013)

A quimiotaxia do neutrófilo para o foco de infecção se dá pela interleucina 8, que é liberada no local. Esta é produzida e liberada por monócitos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos, entre outras células, em resposta a inúmeras citocinas, tais quais IL-1 - α , IL-1- β , IL-17 e TNF- α . (FREITAS; PINHEIRO, 2013)

Estudos mostram que a maior incidência dos casos acontece em homens, e crianças entre zero e quatro anos de idade. Este fato se deve a questões ocupacionais dos homens, em áreas agrárias, e consequentemente mais expostos. Em relação às crianças, devido ao seu sistema imune ainda estar incompleto. (CARDIM, et al, 2016) e (UCHÔA et al. 2004). Outras populações de risco que podem ser afetadas, são pacientes imunossuprimidos, idosos, portadores de HIV. (SANTOS, et al. 2024).

A epidemiologia da leishmaniose está diretamente relacionada com a área rural e ocupação da população, que se tornam mais expostos a picada do mosquito, e consequentemente a transmissão do parasito, e a resposta frente a infecção e manifestações clínicas, são dependentes do sistema imunológico do hospedeiro.

3.2 REGIÕES ENDÊMICAS

O primeiro relato da doença em seres humanos no brasil foi em 1934, quando um paciente com suspeita de febre amarela, teve seu fígado analisado por corte histológico, e foram encontradas formas amastigotas. (RODRIGUES et al. 2021)

A leishmaniose tem distribuição mundial, estando presente em 76 países. (SANTOS, et al. 2024). As leishmanioses cutânea e visceral são endêmicas em 18 países das américas, e na américa latina, a leishmaniose foi descrita em 12 países (RODRIGUES et al. 2021), sendo que cerca de 96% dos casos relatados, advém do Brasil (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021). A leishmaniose está distribuída em diversos estados, com ampla distribuição, sendo as regiões mais afetadas, Nordeste, Sudeste, Centro Oeste. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

e Norte (RODRIGUES et al. 2021) sendo o Nordeste correspondendo a quase 50% dos casos do país (RODRIGUES et al. 2021)

A leishmaniose está registrada em 21 das 27 federações Brasileiras, em aproximadamente 1600 municípios ocorre a transmissão autóctone. (RODRIGUES et al. 2021)

A leishmaniose canina visceral está presente em 95 cidades do estado de São Paulo, e a humana em 66 áreas urbanas. Até 1998, não haviam sido confirmados casos autóctones no estado de São Paulo, mas a partir deste ano, foi confirmado o primeiro caso em Araçatuba em cães, e em 1999 possuiu um caso confirmado de um indígena de leishmaniose visceral humana. (RODRIGUES et al. 2021). A elipse dos casos ao redor da cidade de Araçatuba, indica que a cidade supostamente foi o foco de disseminação da doença em São Paulo, já que foi a primeira a identificar a presença do flebotomíneo e reportar casos humanos e em cães. (CARDIM, et al, 2016) Outro epicentro importante em São Paulo, está localizado na cidade de Bauru.

A leishmaniose era considerada uma doença endêmica típica de zonas rurais, até os anos 70, com a maioria dos casos ocorrendo no Nordeste brasileiro. Em meados dos anos 80, a doença começou a ganhar força para áreas urbanas. Essa mudança se deve a expansão das áreas urbanas e as mudanças do meio ambiente, além de mudanças antropológicas. As medidas de prevenção e controle da doença não foram eficientes e suficientes para evitar sua expansão. Condições sanitárias inadequadas, condições de moradia, cães expostos a infecção, adaptações do inseto vetor e do parasito, construções inadequadas, desmatamento, expansão da urbanização, entre outros fatores, contribuem para o avanço da doença. (CARDIM, et al, 2016) e (UCHÔA et al. 2004) e (JUNIOR et al, 2023)

A diferença de comportamento da doença em incidência nacional, se deve a diferentes fatores de risco nos estados e regiões do país, que pode estar relacionado com questões ambientais e condições geográficas do território, regiões de temperaturas mais elevadas e umidade predominante, que leva a uma boa adaptação e reprodução do inseto vetor. (JUNIOR et al, 2023)

Segundo (SILVA, et al, 1997) que realizou pesquisa de campo em algumas cidades do maranhão, as casas das regiões onde a doença é endêmica, eram constituídas de 68% de taipa, 48% cobertas de palha, e 66% com chão batido, e apenas 38% delas apresentam água encanada, e não possuem esgotos, carcasadas de

árvores frutíferas, fato que comprova que as condições inadequadas de moradia, contribuem para a disseminação e prevalência da doença na região.

No período de 2003 a 2018, segundo (SANTOS et al. 2021) foram confirmados mais de 51 mil casos de leishmaniose humana, apresentando incidência de 1,7 casos a cada 100 mil habitantes, com letalidade de 7,2%. Em outro estudo realizado no estado de São Paulo, no período de 1999 a 2017, foram notificados 7.328 casos de leishmaniose visceral, sendo 2.858 confirmados como autóctones, com uma média anual de 150,4 casos (HIRAMOTO, et al. 2017). O maior número de casos registrados foi no ano de 2008, totalizando 294 casos. No período total avaliado, ocorreram 246 óbitos, resultando em uma letalidade de 8,6% (figuras 13 e 14). (HIRAMOTO, et al. 2017)

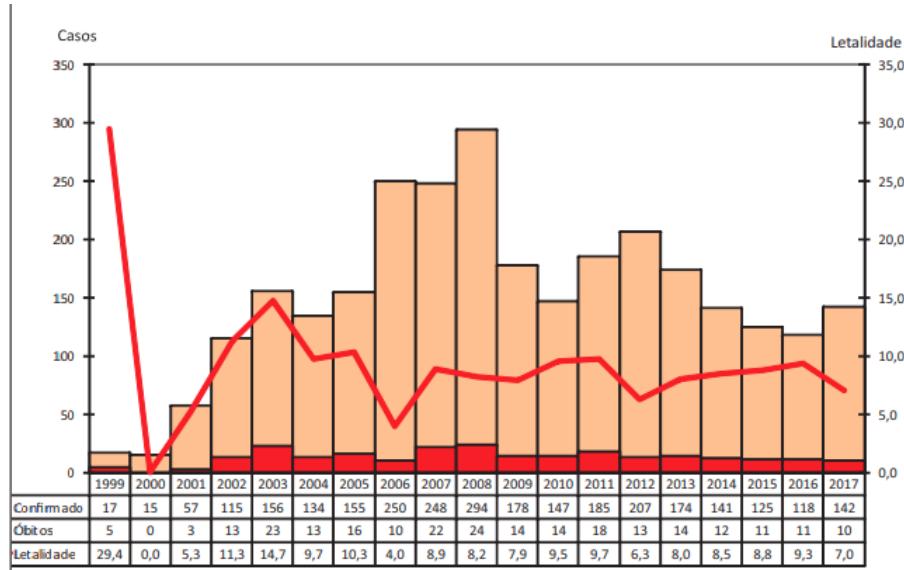
No período de 2012 a 2016 em São Paulo, houve diminuição do número de casos da doença, mas ocorreu expansão no território, para 76 municípios em 2012 para 95 em 2016, segundo o estudo relatado por (HIRAMOTO, et al. 2017)

Em 2017 ocorre aumento novamente do número de casos, e mais 3 municípios apresentaram novos casos, totalizando em 98 municípios. (HIRAMOTO, et al. 2017). Até o final da pesquisa em 2017, 156 municípios possuíam a presença do reservatório canino, e 145 possuíam o inseto vetor. (HIRAMOTO, et al. 2017)

Segundo (HIRAMOTO, et al. 2017) a presença do inseto vetor foi encontrada em 196 municípios de São Paulo, sendo 151 com transmissão autóctone, e o flebotomíneo encontra-se em 93 municípios que ocorrem transmissão canina e humana. A pesquisa também aponta 158 municípios como silenciosos não receptivos não vulneráveis, e 275 municípios como silenciosos não receptivos vulneráveis. (HIRAMOTO, et al. 2017)

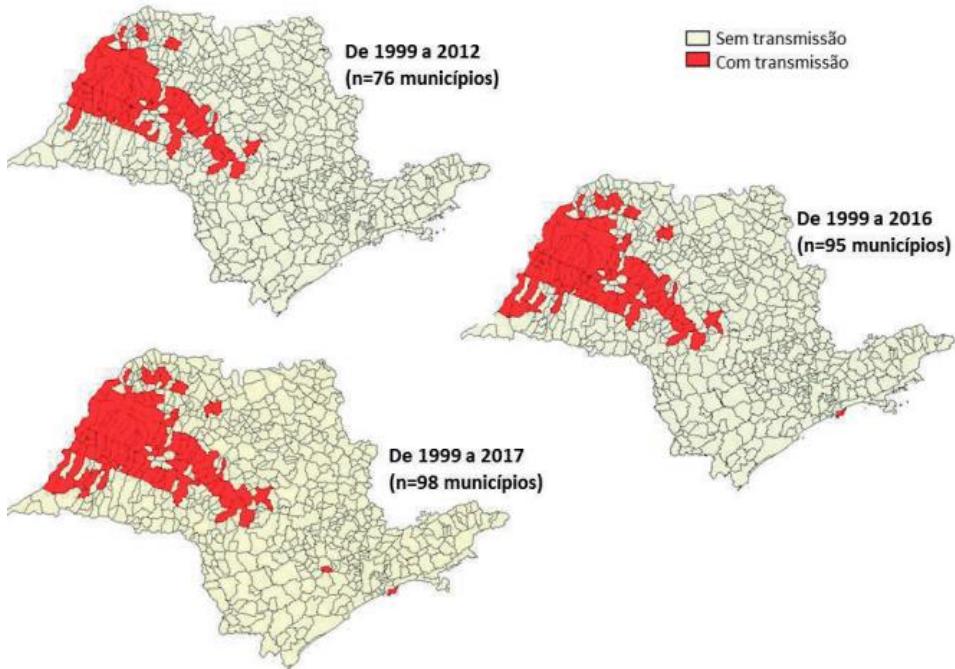
Segundo o boletim epidemiológico Paulista, publicado em 2015, 76 municípios possuíam transmissão entre cães e humanos, e 54 municípios estavam classificados como silencioso receptivo vulnerável.

Figura 13 – Gráfico



Fonte: HIRAMOTO, et al. 2017

Figura 14 - Gráfico



Fonte: HIRAMOTO, et al. 2017

Segundo outro estudo realizado no período de 2001 a 2020, foram observados 67.922 novos casos nos países endêmicos das américas, com ocorrências anuais de 3.400 casos. Em 2020 97% dos casos registrados nas américas, foram reportados no Brasil, e outros países, como Argentina, Paraguai, Venezuela, Bolívia e Colômbia. (SANTOS, et al. 2024)

Só no período entre 2007 e 2020, foram reportados 45.270 novos casos no Brasil, com predominância da região nordeste com 52,78% dos casos. O gênero masculino foi predominante com 64,13% da estatística. Em relação a idade, o grupo mais afetado foram crianças de 1 a 4 anos, com 34,33% dos casos.

Como observado no estudo anterior, o ano de 2017 obteve um aumento no número de casos, sendo o ano com maior número de ocorrências com 1,98 casos a cada 100 mil habitantes. Porém em vista do período todo, houve um decréscimo no número de casos registrados, finalizando com 0,91 casos a cada 100mil habitantes em 2020. Neste estudo, as principais regiões que registraram diminuição do número de casos foram as regiões Centro Oeste e Sudeste, e houve aumento na região Sul, e estabilização na região Nordeste. (JUNIOR et al, 2023)

A leishmaniose tem caráter social de países emergentes, que está diretamente ligada ao acesso a saúde pela população, falta de nutrientes, falta de acesso à educação, e problemas de sanidade. Está relacionada com aglomerações de pessoas, presença de regiões com mata e condições sanitárias deficientes, estando diretamente ligada a regiões pobres. Estes fatores favorecem o contato do humano e dos animais domésticos com o inseto vetor. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

A prevalência da leishmaniose tem aumentado a cada ano, o que leva a discussão de novos métodos de diagnóstico e tratamento. (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021)

Com a propagação do meio rural para o urbano, a doença se tornou uma das principais epidemias urbanas, com aumento da incidência e letalidade nos animais e pessoas infectadas. (RODRIGUES et al. 2021) e (CARDIM, et al, 2016)

3.3 PREVENÇÃO DA LEISHMANIOSE

Entender como funciona a doença e seu ciclo epidemiológico, facilita a adoção de medidas eficientes para o controle e prevenção da leishmaniose. É preciso realizar um mapeamento do número de municípios afetados e entender a distribuição da doença, para identificar as áreas de risco e os fatores predisponentes, determinando assim a prioridade nas iniciativas de combate a leishmaniose. (CARDIM, et al, 2016)

O conhecimento da doença por parte da população é restrito, levando na demora ao procurar diagnóstico e tratamento, sendo principalmente as regiões rurais com limitações em relação as informações. Geralmente nas áreas rurais, a população tem conhecimento da doença devido a algum parente ou conhecido ter contraído a doença, ou a própria pessoa já ter contraído a enfermidade. (UCHÔA et al. 2004)

O conhecimento da população acerca da doença é de grande importância para estabelecer as medidas preventivas, já que necessita da participação de toda a comunidade em ações sanitárias e de combate ao vetor. (UCHÔA et al. 2004)

Desde 2011, o programa regional de leishmaniose, criado pela organização Panamericana de Saúde (PAHO), tem monitorado o comportamento da doença nas amérias, e planejamentos e controle de mensurações dos casos. (SANTOS, et al. 2024)

As medidas de prevenção da doença fundamentam no controle e combate ao inseto vetor, no tratamento dos humanos doentes, e no sacrifício dos cães soropositivos. (FREITAS; PINHEIRO, 2013) Devido ao impacto social em relação a eutanásia dos cães acometidos, a vacinação da população de cães se torna uma opção, além da resistência do parasito em relação ao tratamento, e da toxicidade das medicações. (FREITAS; PINHEIRO, 2013)

O uso da vacinação ainda é pouco empregada, pois a sua resposta imune ainda é discutível. Segundo (FREITAS; PINHEIRO, 2013), os compostos vacinais disponíveis, são capazes de gerar resposta imune protetora, com ativação de linfócitos T CD4, mas não são capazes de criar uma resposta de memória efetiva e duradoura. (FREITAS; PINHEIRO, 2013). A única vacina registrada no MAPA é a Leish-Tec®. É realizada com 3 aplicações, com intervalo de 21 dias entre cada dose, a partir dos 4 meses de idade do animal, e é preconizado seu reforço anual.

Os animais que foram tratados pela leishmaniose devem ser protegidos contra o inseto vetor, pelo uso de coleiras repelentes ou repelentes de uso tópico (FARIAS et al., 2022) também podem –se utilizar telas em canis individuais ou coletivos, em clínicas veterinárias, abrigos e residências para evitar a entrada do vetor e sua transmissão. (SANTOS et al. 2021)

A melhor maneira de controlar a doença, é controlar os insetos vetores, utilizando-se de inseticidas, diagnóstico e posterior eutanásia dos animais positivos, porém a eutanásia é controversa devido a não comprovação de sua eficácia no controle da doença. Portanto, as ações para o controle da doença, em relação ao vetor e aos reservatórios, e a profilaxia, são direcionados a população. (ROCHA et al. 2020)

O melhor método contra a LVC é a prevenção, através do saneamento básico ambiental, limpeza urbana, eliminação de resíduos orgânicos, para evitar fômites que abrigam o inseto vetor. (SANTOS et al. 2021)

3.4 ORIENTAÇÕES SOBRE LEISHMANIOSE

O Ministério da Saúde em 2006, implementou o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), descrevendo métodos de diagnóstico e tratamento precoce em casos de leishmaniose, bem como redução do inseto vetor, e de seus reservatórios, e atividades de educação em saúde, objetivando conter o avanço da doença no Brasil, reduzindo a letalidade e morbidade. (RODRIGUES et al. 2021)

O PVCLV tem a atenção prioritária dos gestores públicos a nível federal, estadual e municipal. A sua implementação necessita de esforços operacionais de equipes técnicas de diversos serviços, englobando educação, saúde, planejamento, meio ambiente, obras e gestão, e compreendendo ações de vigilância e controle da doença, que precisam de ações do estado. As estratégias estabelecidas têm sido questionadas nas últimas décadas em relação as políticas públicas de defesa e proteção animal, especialmente relacionadas aos cães dessa forma, há necessidade de revisão destas políticas e ações dos programas de saúde estabelecidos, como uso de coleiras inseticidas para o controle da leishmaniose, que tem se demonstrado eficaz na prevenção e redução da incidência da doença. Alguns autores evidenciam o uso das coleiras com deltametrina, responsáveis por 4% na redução da prevalência da LVC. (TOLEZANO et al., 2018)

A PVCLV tem como objetivo despertar a consciência em prol da melhor qualidade de vida, tendo sua prática incorporada no cotidiano dos serviços, por uma

gestão de vigilância e controle da doença, que estaria focada em uma participação da sociedade, interdisciplinaridade e intersetorialidade. (HIRAMOTO, et al. 2017)

Em 2012 foi instituída a Semana Nacional de Controle e Combate a Leishmaniose pela Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo, que realiza o evento anualmente, com o objetivo de criar ações para conscientização da população, em relação a manejo ambiental para controle do flebotomíneo, transmissão da doença, em conjunto com a sanitade, saúde, higiene e prevenção da transmissão para os animais de estimação. (HIRAMOTO, et al. 2017)

3.5 LEISHMANIOSE E O PAPEL DO MÉDICO VETERINÁRIO NA SAÚDE ÚNICA

O médico veterinário comprehende um dos principais responsáveis na orientação, controle e cuidado, pois sua área de atuação engloba o meio ambiente, animais e saúde pública. (FREITAS; PINHEIRO, 2013) É do papel do médico veterinário, realizar o acompanhamento dos animais tratados, para exames periódicos, e para averiguar se o tratamento está sendo realizado de forma correta. (SANTOS et al. 2021).

O Brasileish, organização não governamental, sem fins lucrativos, criado em 2011, formado por médicos veterinários elabora diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da leishmaniose em países da América, visando defender a saúde humana e animal. É uma organização que promove educação de médicos veterinários acerca da doença, e discussão com autoridades de saúde pública, alertando sobre os avanços científicos sobre a doença, para as organizações, como os Conselhos Federal e Regional de Medicina Veterinária. Além disso, promovem ações populares, mantendo o diálogo com instituições profissionais e organizações não governamentais dedicadas ao controle e prevenção da leishmaniose. (Brasileish, 2018).

Além do papel de orientação da população, o médico veterinário pode auxiliar em ações e investigações acerca do controle de vetores e populações afetadas, juntamente com a divisão de vigilância de zoonoses, participando diretamente da epidemiologia da doença. Tal ação, permite que o médico veterinário, além do contato

com a população e com os animais, tenha contato com o meio ambiente, e possua conhecimentos para trabalhar a favor da prevenção da doença, e no controle de vetores.

O médico veterinário tem um papel importante na educação em saúde, tanto para os próprios médicos veterinários, quanto para os tutores dos cães sobre as medidas de prevenção e controle da leishmaniose canina, além do manejo de animais em tratamento. Os princípios da saúde única precisam ser aplicados e os profissionais de saúde e a população em geral necessitam de união para combater a leishmaniose humana e animal. (Brasileish, 2018)

4. CONCLUSÃO

A leishmaniose é uma doença negligenciada de extrema importância mundial, que merece atenção da população, dos órgãos de saúde e dos médicos veterinários. Apesar de ser uma doença que não foi descoberta recentemente, ainda possui deficiência nas informações divulgadas à população. O médico e o médico veterinário têm um papel importante na conscientização da doença, utilizando –se de recursos sociais disponíveis para tornar a doença mais conhecida, e visando torná-la cada vez mais resolutiva, utilizando os princípios do SUS de promoção, proteção e recuperação da saúde. O médico veterinário ainda deve participar na divulgação dos métodos de proteção dos animais domésticos, como uso de coleiras e vacinação, contribuindo para uma menor transmissão entre humanos e animais, bem como ações de vigilância para o controle ambiental de vetores. À medida que as informações e campanhas de prevenção acerca da Leishmaniose forem disseminadas, a tendência é reduzir o número de casos da doença, e ficar cada vez mais controlada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - FREITAS, J.C.C, PINHEIRO, D. C. N. LEISHMANIOSES: UMA ABORDAGEM SOBRE AS IMUNOGLOBULINAS E AS CITOQUINAS ENVOLVIDAS NA INFECÇÃO E NA VACINAÇÃO. *Acta Veterinária Brasílica*, v.7, n.3, p.193-204, 2013.
- 2 - Silva FARIAS, N. R. de.; CAVALCANTE, W. V.; LEANDRO, A. K. C.; MATOS, R. A. T.; PIMENTEL, M. M. L.; CRUZ, R. K. S.; SILVA, R. R. F. da. Uso da miltefosina no

tratamento clínico de cães com leishmaniose visceral: revisão de literatura. Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar, Umuarama, v.25, n.2cont., e8655, 2022.:

3 - ROCHA, S. T. F., SHIOSI, R. K., FREITAS, A. B. M. CANINE VISCERAL LEISHMANIASIS - LITERATURE REVIEW LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA – REVISÃO DE LITERATURA. REVISTA CIENTÍFICA DE MEDICINA VETERINÁRIA - ISSN 1679-7353 Ano XVII - Número 34 – JANEIRO de 2020 – Periódico Semestral

4 - Rodrigues, N.J.L, Benetton, R.P.D.P, Oliveira, N.N, Manzini S, Langoni, H. Situação da leishmaniose visceral canina (LVC) no estado de São Paulo. Vet.e Zootec. 2021; v28: 001-009

5 - Santos EW, Aoun Moustapha N, Hoffmann Bueno Magdanelo ELL, Negrão Multari J, Tellaroli G. ABORDAGEM DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA (LVC) POR MÉDICOS VETERINÁRIOS. RVZ [Internet]. 25º de agosto de 2021 [citado 16º de novembro de 2024]; 28:1-12. Disponível em:<https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/541>

6 - CEVA. **Mosquito-palha. Como combater e prevenir a picada deste inseto transmissor da Leishmaniose Visceral Canina?** Disponível em: <https://leishmaniosevisceralcanina.com.br/mosquito-palha-leishmaniose-canina/>. Acesso em: 16 nov. 2024.

7 - Martins, L. F. Avaliação in vitro do potencial anti-Leishmania infantum e anti-Trypanosoma cruzi de compostos sintéticos marinhos. Tese (Doutorado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças. São Paulo, 2016.

8 - Silva AR, Viana GMC, Varonil C, Pires B, Nascimento MDSD, Costa JML. Leishmaniose visceral (calazar) na Ilha de São Luís, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 30:359-368, set-out, 1997

9 - FONSECA, A.L.S. **Abordagens Atuais no Tratamento da Leishmaniose Visceral Canina.** Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS Campo Grande/MS/Brazil. Disponível em: <https://www.fielamigo.com.br/trata/index2.html>. Acesso em 16 nov. 2024.

- 10 - Patologia clínica veterinária. **Sinais clínicos da Leishmaniose canina.** Disponível em: <https://patclinveterinaria.blogspot.com/2013/02/sinais-clinicos-da-leishmaniose-canina.html>. Acesso em: 16 nov. 2024
- 11 - **CCZ-Niterói/RJ. LEISHMANIOSE VISCERAL.** CCZ, Centro de Controle de Zoonoses Niterói - RJ 2015. Disponível em: <https://cczniteroirj.blogspot.com/2015/09/leishmaniose-visceral.html> Acesso em: 16 nov. 2024
- 12- CDC. Leishmanioses. [DPDx - Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern](https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html). Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>. Acesso em: 16 nov. 2024
- 13- Vieira, V.P.C, Figueiredo, N.M. Leishmaniose Visceral Canina: Breve revisão e relatos de casos. Vet. E Zootec. 2021; v 28:001-012
- 14- Fundação Oswaldo Cruz – FioCruz. IFI Leishmaniose Humana Bio-Manguinhos Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/reativos/ensaios-sorológicos/imunofluorescência-indireta/leishmaniose-humana>. Acesso em: 16 nov. 2024.
- 15- Hirschmann, Lourdes & Brod, Claudiomar & Radin, Jaqueline & Simon, Caroline & Recuero, Ana. (2015). LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: COMPARAÇÃO DE MÉTODOS SOROLÓGICOS EM CÃES DE ÁREA INDENE DO RIO GRANDE DO SUL NO BRASIL. Revista de Patologia Tropical. 44. 10.5216/rpt. v44i1.34799.
- 16- HIRAMOTO, R. M, et al. Classificação epidemiológica dos municípios do Estado de São Paulo segundo o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, 2017 Epidemiological classification of the municipalities of the State of São Paulo according to the Visceral Leishmaniasis Control and Surveillance Program, 2017. BEPA 2019;16(182):11-35
- 17 - CEVA. Leishmaniose Visceral Canina. Quanto custa a vacina Leishtec, Valor atualizado 2022 e dúvidas sobre a vacina. Disponível em: <https://leishmaniosevisceralcanina.com.br/quanto-custa-a-vacina-leish-tec-valor-atualizado-2022-e-duvidas-sobre-a-vacina/>. Acesso em: 16 nov. 2024.

- 18- Virbac. Solução para o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina. Disponível em: <https://br.virbac.com/products/antiparasitarios-internos/milteforan>. Acesso em: 16 nov. 2024.
- 19- GONÇALVES, G, et al. **A case of canine visceral leishmaniasis of unknown origin in Curitiba (state of Paraná, Brazil) treated successfully with miltefosine.** *Rev Bras Parasitol Vet.* 2023 May 15;32(2):e001123. doi: [10.1590/S1984-29612023026](https://doi.org/10.1590/S1984-29612023026)
- 20- Cardim MFM, Guirado MM, Dibo MR, Chiaravalloti Neto F. Visceral leishmaniasis in the state of São Paulo, Brazil: spatial and space-time analysis. *Rev Saude Publica.* 2016; 50:48.
- 21- Uchôa CM, Serra CM, Magalhães Cde M, Silva RM, Figliuolo LP, Leal CA, Madeira Mde F. Educação em saúde: ensinando sobre a leishmaniose tegumentar americana [Health education: teaching about American tegumentary leishmaniasis]. *Cad. Saude Publica.* 2004 Jul-Aug;20(4):935-41. Portuguese. doi: 10.1590/s0102-311x2004000400007. Epub 2004 Jul 29. PMID: 15300285.
- 22- Santos, Claudio José dos et al. Temporal trend in the incidence of human visceral leishmaniasis in Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2023, v. 28, n. 09 [Accessed 16 November 2024], pp. 2709-2719. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232023289.15422022>>. Epub 04 Sept 2023. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232023289.15422022>.
- 23- Júnior, C. J. S.; Santos, M. M.; Lins, F. C. C. de O.; Silva, J. P.; Lima, K. C. Temporal trend in the incidence of human visceral leishmaniasis in Brazil Tendência temporal da incidência de leishmaniose visceral humana no Brasil. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal RN Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 28(9):2709-2719, 2023. DOI: 10.1590/1413-81232023289.15422022
- 24- Tolezano, J. E. et al. Avaliação da efetividade do uso de coleiras impregnadas com deltametrina no controle da leishmaniose visceral no município de Votuporanga, Estado de São Paulo, Brasil, 2014 – 2016. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2018;77:e1764
- 25- Queiroz NMGP, Assis J, Oliveira TMFS, Machado RZ, Nunes CM, Starke-Buzetti WA. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina pelas técnicas de imunoistoquímica e PCR em tecidos cutâneos em associação com a RIFI e ELISA-

teste. Rev Bras Parasitol Vet [Internet]. 2010 [citado 20 Abr 2021];19(1):32-8. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612010000100007

26- Brasileish, DIRETRIZES PARA O DIAGNOSTICO, ESTADIAMENTO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA LEISHMANIOSE CANINA, Brasil, 2018. Disponível em: <https://www.brasileish.com.br/>