

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS - PB
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

TERAPÊUTICA ALTERNATIVA A EUTANÁSIA DEVIDO A
LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: UMA REVISÃO

PEDRO PIRES DE MEDEIROS NETO SEGUNDO

2016



Universidade Federal
de Campina Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS - PB
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Terapêutica alternativa a eutanásia devido a Leishmaniose Visceral Canina:
Uma revisão

Pedro Pires de Medeiros Neto Segundo
Graduando

Prof. Dr. Severino Silvano dos Santos Higino
Orientador

PATOS
OUTUBRO DE 2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

M488t Medeiros Neto Segundo, Pedro Pires de
Terapêutica alternativa a eutanásia devido a Leishmaniose Visceral
canina: uma revisão / Pedro pires de Medeiros Neto Segundo. – Patos, 2016.
34f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) - Universidade
Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2016.

“Orientação: Prof. Dr. Severino Silvano dos Santos Higino”

Referências.

1. Leishmaniose visceral canina. 2. Estratégia de controle. 3. Terapia.
4.Prevenção. I. Título.

CDU 576.8:619

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS - PB
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA

PEDRO PIRES DE MEDEIROS NETO SEGUNDO
Graduando

Monografia submetida ao curso de medicina veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de médico veterinário.

APROVADO EM: 21 de Outubro de 2016

BANCA EXAMINADORA:

Severino Silvano dos Santos Higino

Prof. Dr. Severino Silvano dos Santos Higino
Orientador

Carla Louise R. M. Pimenta

MSc. Carla Lauíse Rodrigues Menezes Pimenta
Examinador I

Diego Figueiredo da Costa

MSc. Diego Figueiredo da Costa
Examinador II

AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao meu orientador, Professor Doutor Severino Silvano dos Santos Higino, que aceitou me orientar mesmo sabendo da dificuldade do tema, cujo o mesmo não se insere como sua principal área de atuação, e ainda assim procurou indicar boas fontes de pesquisa e trabalhos confiáveis para serem usados como base; Aos demais componentes da banca, Doutorandos Diego Figueiredo da Costa e Carla Lauíse Rodrigues Pimenta que se submeteram tantas vezes a alterações de datas, mas mantiveram a posição de avaliadores desse trabalho independente dos imprevistos; Toda minha família: Meus pais, Pedro Augusto pelo “paitrocínio”, Anna Cantídia pelo apoio nos momentos mais difíceis, em que pensei em fraquejar, minha tia Mayra Gabrielly e seu esposo João batista em nome de todas as viagens Acari-Patos e Patos-Acari (que não foram poucas), minha namorada Rhuama Duarte pela perseverança no nosso relacionamento e por suportar minha ausência principalmente em datas importantes; E aos meus colegas de curso, que fizeram os fardos da vida acadêmica mais leves e tornaram a vida longe de casa, um pouco mais fácil. A todos os componentes e agregados do Aconchego (Tripa, Bigode, Ermanim, Vaca véia), e do Império da veterinária (Manu, Barroso, Dxidxi, Paulista) e da grandiosa Medvet House (Romualdo, Ponei, Pooh, Soneca) que por dois anos dividimos as contas, em especial João Paulo (Ponei) e Ricardo Araújo (Pooh) que desde os tempos de California Estudantil (tempo das vacas magras) sofremos juntos naquele fim de mundo. Meu muito obrigado a todos citados aqui!

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2001..... 16

TABELA 2- Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2002 a 2014..... 17

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1-** Ciclo parasitológico da leishmaniose visceral..... 13
- FIGURA 2-** Cão pastor alemão adulto com lesões oculares e cutâneas de leishmaniose visceral..... 14
- FIGURA 3-** Animais apresentando lesões cutâneas. Biópsias de animais positivos para leishmaniose visceral..... 14

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA	13
2.2 ESTRATÉGIAS ATUAIS DE CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL.....	16
2.3 PRINCIPAIS FÁRMACOS LEISHMANICIDAS	20
2.3.1 MARBOFLOXACINA	20
2.3.2 ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA	19
2.3.3 MILTEFOSINA	23
2.3.4 ANFOTERICINA B.....	25
2.3.5 ALOPURINOL	26
2.4 MÉTODOS COMPLEMENTARES DE PREVENÇÃO DA LVC	26
2.4.1 INSETICIDAS DE USO AMBIENTAL E TÓPICO.....	26
2.4.2 VACINAS	28
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30

RESUMO

SEGUNDO, PEDRO P. M. N. Terapêutica alternativa a eutanásia em caso de leishmaniose visceral canina: Uma revisão. 2016. 35p. Monografia (Conclusão de curso de Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande – UFCG. Patos, 2016.

A leishmaniose visceral canina configura-se como um grave problema de saúde pública em todo território nacional. Isso se dá pela facilidade em sua transmissão, combinada a alta população de insetos vetores em quase todo território nacional. Por não ser uma enfermidade de notificação obrigatória, os dados epidemiológicos raramente são o suficiente para se ter uma ideia do quadro dessa doença. Conforme exibido nesse trabalho, as medidas de controle adotadas no Brasil não vêm surtindo o efeito desejado á muito tempo, tornando-se necessária outra estratégia para essa finalidade. Em diversas partes do mundo, se fazem uso de alguns produtos, onde estes mostram bons resultados no tratamento e prevenção da LVC. Vacinas são desenvolvidas, medicamentos são usados na terapêutica, e repelentes são aplicados na prevenção. No entanto nem todos estes produtos estão acessíveis em território nacional, de forma a restringir e limitar os métodos de controle e prevenção da leishmaniose visceral, fazendo-se necessárias avaliações e pesquisas a respeito destes produtos.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral canina. Brasil. Estratégia de controle. Terapia. Prevenção.

ABSTRACT

SEGUNDO, PEDRO P. M. N. Alternative therapeutic treatment for euthanasia in cases of visceral canine leishmaniosis: A review. 2016. 35p. Monography (Conclusion of the bachelor degree in Veterinary Medicine) – Federal University of Campina Grande - UFCG. Patos, 2016.

The visceral canine leishmaniosis is as a grave public health problem scattered throughout the country. The reason for such situation it is characterized by the facility in which the transmission occurs, with the combining factor of a high population of insects that act as vectors for such sickness. For it is not an illness of obligatory notification, the epidemiological data is not enough to get an accurate idea of the scenario of the disease. As it is portrayed in this paper, the measures taken by the Brazilian government have shown its ineffectiveness in fighting the problem for a long time now, making the urge for new methods even more latent. In different parts of the globe the use of a variety of substances has shown results at both treating and preventing the spread of the visceral canine leishmaniosis. Vaccines are being developed, medication is used as therapeutic treatment, and insect repellents play a role at preventing the transmission. However, not every substance referred to above is available in national territory, limiting and narrowing the spectrum of methods existents for controlling and preventing the disease, making it imperative researches and studies on such products.

Key-words: Visceral canine leishmaniosis. Brazil. Control strategy. Therapy. Prevention.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral canina é uma antropozoonose de caráter endêmico no território nacional, causada pelos agentes *Leishmania infantum* e *Leishmania donovani* na África, Ásia e Europa, e *Leishmania chagasi* nas Américas, cujo hospedeiro definitivo e principal hospedeiro urbano é o cão doméstico. A transmissão ocorre através do repasto sanguíneo do mosquito *Lutzomyia longinalpis*, popularmente conhecido como mosquito-palha, após este alimentar-se do sangue de animais ou pessoas infectadas. Além das altas morbidade e mortalidade, a leishmaniose apresenta o agravante de apresentar-se frequentemente na sua forma assintomática, onde o hospedeiro infectado, apesar de não apresentar sinais clínicos, comporta-se como um reservatório, transmitindo a doença normalmente, e dificultando consideravelmente seu controle, cujo programa consiste basicamente no sacrifício de cães acometidos. Nesse contexto, a leishmaniose visceral canina configura-se como grave problema de saúde pública. Diante desse quadro, se faz necessário uma busca de caráter urgente por métodos de combate á essa grave patologia, sem, no entanto, que haja sacrifício em massa de animais acometidos

Juntamente com Sudão, Bangladesh, Índia e Nepal, o Brasil corresponde a 90% da incidência da leishmaniose visceral do mundo, e esse dado evidencia a importância de uma política de controle e tratamento eficazes (SUNDAR; OLLIARIO, 2007).

É sabido que os métodos de diagnóstico usados no Brasil possuem considerável índice de resultados falsos, sendo estes relacionados à debilidade imunológica que muitos cães apresentam, sem necessariamente encontrar-se parasitados pela *Leishmania*, ou semelhança de sinais clínicos com outras doenças, isso ocorre devido á indisponibilidade de recursos para a implantação de métodos mais eficientes como a punção medular e aspiração no baço para diagnóstico preciso da leishmaniose visceral.

A política de controle é outro ponto deficiente, fato este evidenciado pelo caráter endêmico, em todo o território nacional e muitos países da América do Sul. Porém, o trabalho a seguir busca discutir a utilização de terapêuticas alternativas utilizadas em outros países avaliando sua eficácia e possibilidade da utilização desses métodos no Brasil.

Alguns estudos têm resultado em até 100% de eficácia dependendo do protocolo adotado, e esses resultados devem ser no mínimo discutidos na tentativa de se evitar mortes desnecessárias, bem como a transmissão humana, visto que o modelo atual não tem

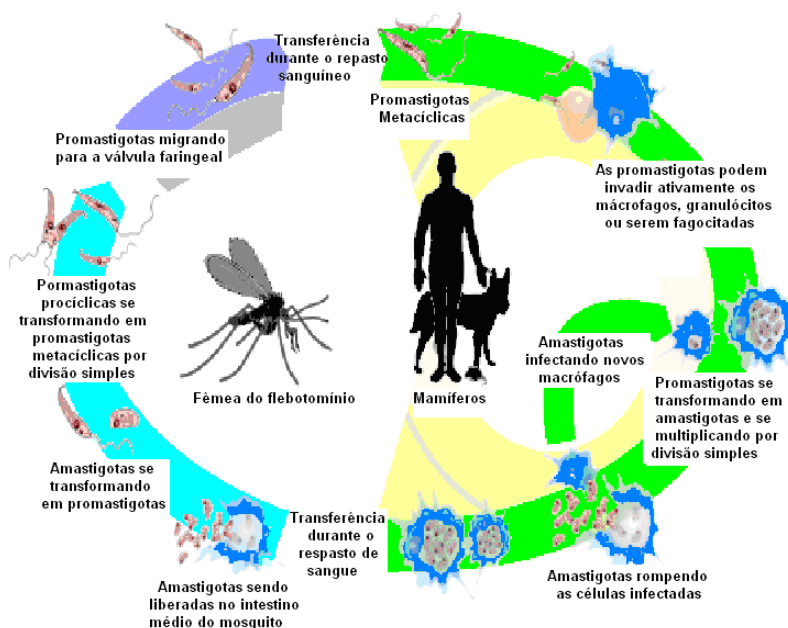
mostrado eficácia satisfatória com relação a esses problemas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

A leishmaniose visceral canina (LVC), causada por protozoários das espécies *Leishmania chagasi*; *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, possui como principal hospedeiro em zona urbana, os cães domésticos. Sua transmissão ocorre horizontalmente através do inseto *Lutzomyia longinalpis*, quando estes ingerem promastigotas metacíclicas, os parasitas alojam-se no intestino anterior e na faringe da fêmea após esta alimentar-se do sangue de animais ou pessoas infectadas, e em seguida realizarem repasto sanguíneo em animais ou pessoas não-infectados, o que caracteriza essa patologia como uma antroponose. Uma vez inoculada no hospedeiro vertebrado, as promastigotas migram para órgãos linfáticos secundários, principalmente fígado, baço, medula óssea e linfonodos, onde desenvolvem-se para sua fase amastigota. Estas, por sua vez multiplicam-se por meio de fissão binária até romperem a célula hospedeira e disseminarem-se por via hematológica e linfática (Fig. 1). Alguns animais silvestres como raposas, gambás e guaxinins, por exemplo participam do ciclo biológico desse parasita, como hospedeiros silvestres, de forma que a invasão do habitat natural desses animais por meio de desmatamento e avanço populacional, contribuem para a disseminação da LVC (LUPPI et al., 2008).

Figura 1 - Ciclo biológico da Leishmaniose Visceral.



Fonte adaptado de: http://commons.wikimedia.org/wiki/Template:Other_versions/Leishmaniasis_life_cycle_diagram

Clinicamente, a doença manifesta-se mais frequentemente através de perda de peso progressiva, úlceras de pele, onicogribose, conjuntivite (Figura 2 e 3), descamação, linfadenomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia. Existem outros sintomas inclusos como: diarreia, problemas articulares, fraqueza, redução das atividades, anorexia, anemia, linfadenopatia, atrofia muscular, e falência renal, sendo esta a principal causa de morte (SOLANO-GALEGO et al., 2001).

O diagnóstico clínico é difícil devido à semelhança dos sinais clínicos da leishmaniose visceral com uma diversidade de outras doenças, com isso, tornam-se necessários exames laboratoriais que compreendem métodos parasitológicos, sorológicos e moleculares (SUNDAR; RAI, 2002 e GONTIJO; MELO 2004).

Figura 2 - Cão adulto da raça pastor alemão com alterações oculares e cutâneas de leishmaniose visceral.



Fonte: globalhealthvet.com/2010/10/05/working-in-morocco-recurring-leishmaniasis-in-a-canine-patient/

Figura 3 - Animais apresentando lesões cutâneas. Biópsias de animais positivos para leishmaniose visceral



Fonte: www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000200004

Os métodos parasitológicos consistem na aspiração ou biópsia de baço, fígado, medula óssea e linfonodos, onde os parasitas são isolados, e por meio de cultura *in vitro* observa-se o desenvolvimento de promastigotas (SUNDAR; RAI, 2002 e ALMEIDA, 2009). Destes materiais, as culturas em amostras de baço são as mais fidedignas, onde a eficácia é de 95%, no caso da medula óssea varia de 54 a 86%, e as culturas em linfonodos correspondem a um nível de acurácia de 64% (SIDDIG et al., 1988).

Os métodos sorológicos visam detectar anticorpos específicos ao parasita. As técnicas mais usadas são: Reação de imunofluorescência direta (RIFI), ensaio imunoenzimático (ELISA), teste de aglutinação direta (DAT), e *Western Blot*,

apresentando especificidade e sensibilidade satisfatórias, uma vez que estas variam de 80 a 100% (HERMONT, 2008). Destacando-se no Brasil o uso da RIFI e ELISA, por serem os mais frequentemente utilizados no território nacional (GONTIJO; MELO, 2004). Ferreira et al. (2007), considera o segundo mais vantajoso, devido sua fácil interpretação e leitura, e maior sensibilidade e especificidade.

Em estágios iniciais da LVC, os testes sorológicos não possuem eficiência, pois os animais mesmo que infectados, apresentam sorologia negativa, sendo necessário um outro método para diagnóstico nesses casos (HERMONT, 2008).

A reação em cadeia de polimerase (PCR) é descrita como bastante sensível para a detecção da leishmaniasis. Segundo Hermont (2008), o diagnóstico é baseado na amplificação *in vitro* da sequência de DNA mitocondrial do parasita. A concentração de DNA é medida através de sua absorção de raios ultravioleta, onde a absorção desses raios será maior à medida que a concentração de DNA na amostra aumente. Para uma preparação de DNA a absorvância resultante deve ser superior a 1,8; Para RNA esse índice deve superar 2,0, onde valores inferiores a 1,8 podem indicar presença de proteína nas amostras.

A extração do DNA ocorre por meio do uso de kits comerciais desenvolvidos para essa função. Sílica, isopropanol, ou punção de linfonodos e medula óssea, amostras de pele ou baço e *swab* conjuntival também se inserem como alternativas para extração desse material (SOLANO-GALEGO et al., 2001).

Nunes et al. (2007) obtiveram 55% de sensibilidade, e 66,3% de especificidade ao utilizar amostras de sangue, já Troncarelli et al. (2009) encontraram sensibilidade de 85,1% e especificidade de 85,7% utilizando amostras de fígado, ao passo em que obteve 88,1% de sensibilidade e 90,2% de especificidade ao usar amostras de baço.

2.2 ESTRATÉGIAS ATUAIS DE CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

Basicamente, o Ministério da Saúde (2006) adota como medidas de controle: identificação de focos, eliminação do vetor, tratamento de casos humanos e sacrifício de animais infectados. A posição de destaque do Brasil, juntamente com Sudão, Bangladesh, Índia e Nepal, como área endêmica da doença (SUNDAR; OLLIARIO, 2007), é um claro indício da falha dessas medidas como controle da LVC.

O processo de urbanização pelo qual passa o Brasil, é outro fator importante que implica em uma política mais efetiva de controle a leishmaniose visceral, de forma que, conforme os centros urbanos aumentam, mais se aproximam de áreas silvestres habitadas por mamíferos selvagens infectados, bem como do mosquito-palha. Natal, São Luís e Aracaju são algumas das cidades nordestinas mais afetadas por esse fenômeno; na região Norte, os destaques são Boa Vista e Santarém; Belo Horizonte e Montes Claros na região Sudeste, e Cuiabá e Campo Grande no Centro Oeste (GONTIJO; MELO, 2004).

Por não ser uma enfermidade de notificação obrigatória, os dados podem estar mascarados, pois muitos casos não são notificados, muitas vezes passando um conceito errado quanto a prevalência e caráter endêmico (DESJEUX, 2004). No entanto, a tabela abaixo demonstra que houve pouca evolução no sentido de um controle mais eficaz, de forma que o número de casos oscila bastante desde 1990 até 2014.

Tabela 1 - Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2001.

Regiões e UF	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Norte	35	53	99	84	115	117	133	152	112	375	365	299
RO ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AC ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AM ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	–	0	0	0
RR	6	41	62	39	21	49	19	12	8	2	13	4
PA	22	12	31	33	64	20	45	43	46	188	171	140
AP ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	–	0	0	1
TO	7	0	6	12	33	48	69	97	58	185	182	154
Nordeste	1.650	1.380	1.657	2.407	3.183	3.519	2.932	2.257	1.688	2.965	4.029	1.873
MA	91	61	114	575	534	263	144	116	483	724	842	490
PI	201	86	196	701	778	407	239	205	185	348	404	120
CE	140	150	159	248	486	490	220	130	158	421	496	231
RN	74	147	236	132	135	93	71	115	126	276	332	148
PB	60	92	81	46	91	127	89	72	22	61	108	94
PE	97	80	60	82	188	273	208	161	110	168	539	228
AL	56	32	40	58	71	111	103	87	35	171	285	234
SE	82	78	119	98	203	266	210	117	1	102	142	41
BA	849	654	652	467	697	1.489	1.648	1.254	568	694	881	287
Sudeste	243	76	96	59	90	171	166	140	89	189	314	240
MG	226	62	96	58	88	164	166	138	88	160	218	145
ES	15	13	0	0	0	0	0	1	1	29	4	7
RJ	2	1	0	1	2	7	0	1	0	0	4	4

SP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	84
Sul	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
PR ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
SC ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Centro- oeste	16	1	18	20	35	78	15	21	88	95	149	123
MS	5	1	3	3	27	59	12	18	53	47	82	87
MT	0	0	0	0	0	0	0	0	13	26	23	18
GO	11	0	15	17	8	19	3	3	22	22	44	18
DF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	0	0
UF ignorada	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	11
Brasil	1.944	1.510	1.870	2.570	3.426	3.885	3.246	2.570	1.977	3.624	4.858	2.549

Fonte: Sinan/SVS/MS

¹ Estados que não apresentam casos autóctones de leishmaniose visceral. O registro de casos refere-se à UF de residência, ou seja, pacientes que residem nesses estados, porém adquiriram infecção em outro.

Tabela 2 - Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2002 a 2014.

Regiões e UF	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Norte	333	437	543	660	684	735	815	709	636	834	596	536	404
RO ¹	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AC ¹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AM ¹	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
RR	8	9	15	12	4	1	2	6	15	10	10	20	13
PA	134	191	372	471	452	333	379	275	278	337	252	249	229
AP	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
TO	188	237	154	176	225	401	434	428	343	487	334	267	162
Nordeste	1487	1766	1954	2011	1982	1570	1739	1754	1662	1832	1309	1745	2022
MA	555	747	615	555	477	385	560	417	417	454	317	679	530
PI	127	252	348	306	242	239	252	157	151	202	177	191	261
CE	221	212	296	391	599	499	508	629	485	539	327	395	466
RN	68	62	55	48	70	57	72	83	67	97	83	64	81
PB	20	31	28	31	36	23	27	16	23	30	18	25	49
PE	86	79	85	91	96	56	73	62	50	57	41	46	105
AL	116	49	57	57	49	29	26	30	34	36	29	25	38
SE	30	19	32	42	47	62	32	39	75	59	50	44	61
BA	264	315	438	490	366	220	189	321	360	358	267	276	431
Sudeste	425	534	782	656	704	617	723	641	629	592	509	450	456
MG	298	349	620	484	430	384	471	464	469	412	311	282	326

ES	1	4	4	4	1	0	2	5	3	6	0	2	1
RJ	1	2	3	3	9	2	0	3	0	1	4	6	2
SP	125	179	155	165	264	231	250	169	157	173	194	160	127
Sul	2	2	5	3	3	0	0	8	2	2	1	2	4
PR ¹	2	1	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
SC ¹	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RS	0	1	0	0	0	0	0	0	8	2	2	1	4
Centro- oeste	201	231	289	261	277	273	322	275	303	330	353	278	184
MS	176	190	232	204	209	220	231	173	212	248	287	215	130
MT	8	13	20	22	21	30	61	67	54	50	37	33	16
GO	17	28	28	26	32	20	25	30	34	24	22	27	37
DF	0	0	9	9	15	3	5	5	3	8	7	3	1
UF	2	1	7	6	1	251	253	306	294	304	270	242	383
ignorada													
Brasil	2450	2971	3580	3597	3651	3446	3852	3693	3526	3894	3038	3253	3453

Fonte: Sinan/SVS/MS

¹ Estados que não apresentam casos autóctones de leishmaniose visceral. O registro de casos refere-se à UF de residência, ou seja, pacientes que residem nesses estados, porém adquiriram infecção em outro. Até 2006 os casos referem-se a UF de residência, a partir de 2007 foram considerados casos segundo UF Fonte de Infecção.

Os dados das tabelas 1 e 2, revelam uma irregularidade nos números de casos identificados de 1990 até 2014 nas diversas regiões e Estados do Brasil. Inclusive com aumento de casos de 2012 á 2014.

Em setembro de 2016, o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), assinou a Nota Técnica número 11/2016, autorizando o registro da miltefosina sob número SP 000175-9.000003, e nome comercial de Milteforan®, de propriedade da empresa VIRBAC SAÚDE ANIMAL, como único meio terapêutico regulamentado para a o tratamento de LVC, de forma a respeitar a Portaria Interministerial nº1.426 de 11 de julho de 2008, que proíbe a terapia antileishmanial em cães com uso de drogas humanas.

A nota assinada ainda dá conta que o tratamento é uma opção do proprietário, e uma vez iniciado o tratamento, este deve seguir rigorosamente o protocolo descrito na rotulagem do produto, bem como deve ocorrer reavaliação periódica do paciente pelo médico veterinário, e uso contínuo de repelentes contra o inseto vetor.

2.3 PRINCIPAIS FÁRMACOS LEISHMANICIDAS

2.3.1 MARBOFLOXACINA

A marbofloxacina é uma fluorquinolona de terceira geração sintética exclusiva de uso veterinário, apresenta alta eficácia contra bactérias Gram positivas e Gram negativas. Esse antibiótico atua inibindo a enzima DNA-girase das bactérias e sua ação contra a leishmaniose visceral, ocorre devido ao grau de semelhança existente entre a estrutura genômica de protozoários da família *Trypanosomatidae*, a qual pertence a *Leishmania*, e algumas bactérias sensíveis a essa medicação (ROUGIER et al., 2011). Dentre suas vantagens em relação a outras medicações, destaca-se a menor resistência da *Leishmania*, quando comparado ao antimoniato de meglumine e maior disponibilidade em comparação com a miltefosina, que é uma droga de difícil acesso devido ao alto custo.

Rougier et al. (2011), obtiveram 68,9% de eficácia na utilização do marbofloxacina no tratamento da Leishmaniose visceral. É importante destacar que nos animais que receberam um tratamento leishmanicida com outro tipo de droga anteriormente ao uso da marbofloxacina, a resposta positiva atingiu o índice de 85%. Como resposta a utilização da marbofloxacina, foram observados aspectos como: Redução de amastigotas positivas do dia do início do tratamento, D0, (23%) para o octagésimo quarto dia, D84, após iniciada a terapia (7,5%); de carga parasitária no mesmo intervalo de tempo de 20,6 parasitas por ml para 8,1 parasitas por ml; redução de culturas positivas dos gânglios de 35% para 22,6% do D0 para D84 respectivamente, dentre outros menos expressivos.

2.3.2 ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA

Usado pela primeira vez no tratamento de Leishmaniose em 1912 por Gaspar de Oliveira Vianna, em um caso de leishmaniose tegumentar americana, foi somente 3 anos mais tarde, na Itália, que o antimônio passou a ser utilizado também como terapia na leishmaniose visceral canina, em sua forma trivalente (Sb III), assim como no caso citado anteriormente. Posteriormente, veio a ser substituído pelo antimoniato pentavalente (Sb V) durante a segunda guerra mundial na França através do antimoniato de N-metil glucamina (RATH et al., 2003). Essa substituição permanece sem justificativa, uma vez que o Sb III, demonstra-se mais tóxico para as amastigotas do que o próprio Sb V, inclusive ocorrendo

redução de Sb V para Sb III pelo metabolismo do hospedeiro, após a aplicação. Uma vez metabolizado, o Sb III torna-se causador de redução de enzimas responsáveis pelo funcionamento metabólico dos parasitas; e de um desequilíbrio nos níveis enxofre, cuja função é prevenir efeitos tóxicos de oxigênio reativo, no organismo da *Leishmania*. Além desses efeitos, o Sb III também é responsável por fragmentar o DNA do parasita, resultando em sua morte por apoptose (REGUERA et al., 2016). Em contrapartida Costa Filho, Lucas e Sampaio (2008) alegam não ser conhecido seu mecanismo de ação. Rath et al. (2003) também não detalham o mecanismo de ação do antimoniato de N-metil glucamina, porém afirmam que a droga provoca rápida regressão clínica e hematológica da doença, bem como, esterilização dos parasitas.

A via de administração desse medicamento permanece como um empecilho a sua larga utilização, tendo em vista que se restringe a via parenteral, cuja competência é exclusiva de profissionais capacitados, o que resulta em consequente predileção por outras drogas.

Usado em consórcio com outras drogas (alopurinol, enrofloxacin, metronidazol ou miltefosina), onde acredita-se obter um efeito potencializado, ou somente como monoterapia (REGUERA et al., 2016), o antimoniato pentavalente se configura como a primeira escolha no tratamento da leishmaniose visceral, embora apresente alta toxicidade e eficácia controversa, visto que em alguns casos não resulta no efeito desejado. Em camundongos tratados com a medicação citada, foi observada presença de amastigotas positivas para leishmaniose, o que coloca esse medicamento em desvantagem quando comparado à outras drogas leishmanicidas (COSTA FILHO; LUCAS; SAMPAIO, 2008); Mohebalí et al. (2007) chegaram a afirmar que o índice de insucesso chega a 40% em seu estudo, e segundo Dorlo et al. (2008) é até 65% na região de Bihar, área endêmica na Índia, essa informação é reforçada por Chakravarty e Sundar (2010), que além de confirmarem a considerável chance de fracasso, também afirmam ser alto o índice de recaídas. Roura et al. (2013) relata que em estudo realizado em 1988, de 14 cães infectados com leishmaniose visceral apresentando azotemia tratados com antimoniato de N-metil glucamina, apenas 4 sobreviveram após o primeiro ano, no entanto em cães sem sintomatologia renal, o índice de sobrevivência foi de 75% após 4 anos do tratamento iniciado. Em ambos os casos, os sinais clínicos foram abrandados e a qualidade de vida dos pacientes foi melhorada, porém 70% dos animais que não apresentavam doença renal, desenvolveram recidiva clínica, até o segundo ano posterior ao início da terapia. Em estudo

recente envolvendo o antimoniato pentavalente juntamente com alopurinol em 23 cães infectados sem doença renal ou apresentando doença renal discreta, 90% dos animais apresentaram melhora de sinais clínicos e parâmetros clínico-patológicos de volta ao normal dentro de 3 meses após o tratamento (TORRES et al., 2011), inclusive melhorando a função renal. Em caso de proteinúria, ou doença renal grave, o prognóstico é menos favorável e os efeitos positivos da medicação são menores (ROURA et al., 2013).

Após a aplicação (por via intramuscular ou endovenosa), o fármaco é rapidamente absorvido, excretado quase que totalmente (cerca de 90%) após as 48 horas seguintes através dos rins, por esse motivo, são necessárias altas dosagens para que seja mantida uma alta concentração no organismo do paciente, embora a dosagem de 20 mg/kg diários não deva ser ultrapassada, ou dose total de 850 mg/dia (RATH et al., 2003). Além da complexidade de administração, resultados inconsistentes e alta toxicidade, o antimoniato de meglumina também já encontra alta resistência em alguns casos (GRIEWANK et al., 2009), apresentando índice de repetição entre 20% e 45% (SAMPAIO; LUCAS; TAKAMI, 2007). Rath et al. (2003) atribuem isso ao uso descontínuo e subdosagens, e cita efeitos colaterais, como mialgias, dores abdominais, alterações hepáticas, distúrbios respiratórios, cardiovasculares e gastrointestinais, nefrite e até óbito como provenientes da alta toxicidade dessa droga; Cojean et al. (2012) também apontam o antimoniato pentavalente como causador de pancreatite, contraindicando seu uso, Baneth e Shaw (2002) apontam fibrose muscular e formação de abscessos como efeitos adversos.

Contudo, Soto et al. (2008) afirmam que a taxa de cura após 6 meses de tratamento baseado no antimoniato pentavalente é equivalente ao mesmo processo utilizando-se a miltefosina, chegando a ser superior após o primeiro mês completo. Dessa forma, sua utilização como primeira escolha torna-se justificada. Esse resultado controverso, em relação a outros estudos é justificado por Soto et al. (2008) como decorrente da localização onde ocorreu o experimento: La Paz, capital da Bolívia, onde supostamente, o parasita teria menos resistência ao fármaco. Reguera et al. (2016), também defendem a utilização do antimoniato pentavalente, citando a baixa toxicidade (embora admita a existências de efeitos colaterais como desordens gastrointestinais, renais e fadiga), rápida ação (uma vez que após 3 meses de tratamento, as proteínas plasmáticas alteradas pela doença, retornam aos seus parâmetros normais), e capacidade de manter altas concentrações em órgãos como baço, fígado e medula óssea, que são sítios de multiplicação da *Leishmania*. Os autores ainda citam as altas taxas de recaídas, como uma falha atribuída ao Sb V, porém esse fato é

justificado pelos mesmos, devido se tratar de trabalhos muito antigos e desatualizados provenientes de áreas onde a prevalência da doença é, baixa, configurando-se assim como casos atípicos. Manna et al. (2015), ressalta que em consórcio com o alopurinol, e com uma manutenção de tratamento de 6 anos, o antimoniato pentavalente reduziu o número de recidivas em comparação ao tratamento à base de miltefosina e alopurinol, porém vale ressaltar que o estudo foi realizado com uma quantidade baixa de animais.

2.3.3 MILTEFOSINA

A miltefosina é um alquifosfolipídio, inicialmente desenvolvido com a finalidade de exercer função antineoplásica, cujos resultados no tratamento da leishmaniose visceral tem-se mostrado extremamente satisfatórios. Possui como características: Lenta absorção após administração, com alta biodisponibilidade (94%); meia vida de 159 horas, representando baixa liberação plasmática de forma que resulta em taxas 5 a 6 vezes mais altas de acúmulo no sangue quando administrada repetidamente; E deposição em baço, mucosa intestinal, fígado e rim (SINDERMANN; ENGEL, 2006).

Dorlo et al. (2008) relatam que a farmacocinética dessa droga é pouco conhecida e raramente publicada, porém segundo esses autores, o fabricante forneceu alguns dados farmacocinéticos para fins científicos que dão conta que a miltefosina age liberando colina e hexadecanol, após ser metabolizada pela fosfolipase D, por sua vez, esses metabólitos apresentam alta susceptibilidade a penetrar no metabolismo do organismo e assim combater a *Leishmania* que parasita as células do hospedeiro. Khademvatan et al. (2011) e Verma e Dey (2004) propõem que a atividade antiprotozoária da miltefosina ocorra através do seu poder de indução de morte celular por meio de apoptose, da mesma forma que ocorre com as células tumorais. Em estudo realizado *in vitro* foi observado que a miltefosina interfere no metabolismo dos ácidos graxos e esterol em amastigotas de *Leishmania* (RAKOTOMANGA et al., 2005 e 2007). Além disso, promove resposta de linfócitos Th1 (MANNA et al., 2008), ocasionando aumento de interferon gama (ANDRADE et al., 2011), que por sua vez estimula a produção de radicais de oxigênio reativo dentro do vacúolo parasitário (BALAÑA-FOUCE et al., 2012), de forma a causar a morte dos parasitas, contribuindo para seu efeito antileishmanial.

Embora a miltefosina como monoterapia, exiba um bom perfil terapêutico (WOERLY et al., 2009), promovendo a cura clínica (ANDRADE et al., 2011), e reduzindo

a carga parasitária, não é capaz de eliminar por completo a *Leishmania* dos órgãos infectados, de forma que os animais acometidos permanecem parasitologicamente positivos (MATEO et al., 2009). Dito isso, torna-se interessante o uso de outras drogas combinadas a miltefosina, na tentativa de debelar a infecção por completo, além do combate aos sinais clínicos (REGUERA et al., 2016).

Segundo Mattin et al. (2014), a miltefosina já vem substituindo o antimoniato pentavalente em vários países europeus, como primeira escolha na terapia leishmanicida, seja como monoterapia, ou em consórcio com outras drogas, com dose recomendada de 2 mg/kg/dia para um tratamento de duração de 30 dias (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014). Essa substituição pode dever-se à capacidade da miltefosina de evitar recaídas, sem dúvidas um ponto positivo (BIANCIARDI et al., 2009; MANNA et al., 2015). Porém mesmo sem indícios de resistência à miltefosina em cães, Mondelaers et al. (2016), já reportaram esse problema em humanos. É importante destacar que as recaídas são muito comuns, nos casos em que a miltefosina é retirada (PROVERBIO et al., 2014). Assim como nos casos do antimoniato pentavalente e tantas outras drogas que já encontram resistência nos agentes patógenos, os erros relacionados a subdosagem e período e utilização são as mais frequentes causas disso (MANNA et al., 2009), e para que não venha a ocorrer o mesmo com a miltefosina, é necessário um cuidado a mais ao realizar tratamento à base dessa droga.

Em comparação a outros medicamentos antileishmaniais, a miltefosina apresenta a vantagem de praticidade na administração, tendo em vista que esta ocorre por via oral de forma que não há necessidade de hospitalização do paciente, podendo o tratamento ser feito em casa. Quando comparadas com as lesões dos pacientes tratados com antimoniato de n-metil glucamina, as lesões presentes nos pacientes que receberam a miltefosina como tratamento apresentam redução 20,5% superior; em exame parasitológico, o índice de negativos atingiu 86% em pacientes tratados com a miltefosina, enquanto que nos casos onde foi usado o antimoniato de meglumine esse índice foi de 66% (MOHEBALI et al., 2007). A ausência de nefrotoxicidade é outra característica inerente a miltefosina que deve ser levada em consideração, visto que direta ou indiretamente é frequente causa de morte em animais infectados por leishmaniose visceral (REGUERA et al., 2016).

Khademvatan et al. (2011) afirmam que após a terapia por meio de miltefosina oral, aproximadamente 100% de promastigotas de *L. tropica* foram destruídas, e 100% das

promastigotas de *L. major* foram mortas; in vitro, 95% das promastigotas de *L. tropica* foram destruídas após 48 horas, enquanto que em *L. major* esse índice foi de 80%.

Na Colômbia, a taxa de cura da miltefosina atingiu 91%, onde a forma infectante era a *L. panamensis*, porém na Guatemala os resultados foram consideravelmente mais modestos (50% de cura) onde as formas infectantes são a *Leishmania brasiliensis* e *Leishmania mexicana* (SOTO et al., 2007).

Dentre as vantagens da miltefosina em relação a outras medicações, destaca-se o custo, quando comparada à anfotericina B; a alta eficácia quando comparada ao antimoniato pentavalente, e ausência de diarreia como efeito colateral (KHADEM VATAN et al., 2011), comum em outros tratamentos leishmanicidas, embora Sundar e Olliaro (2007) afirmem que metade de seus pacientes tenham apresentado esse sintoma. Mateo et al. (2009) e Woerley et al. (2009), além de apontar a miltefosina como causador de diarreia, também atribuem a essa droga efeitos colaterais como vômitos, dor intestinal e anorexia, queda de hematócrito e de contagem total de leucócitos são relatados por Manna et al. (2009). Embora, não exista nenhum registro de fetotoxicidade em animais, esse efeito já foi observado em humanos, tornando o uso da miltefosina inapropriado para fêmeas gestantes (SINDERMANN; ENGEL, 2006).

2.3.4 ANFOTERICINA B

A anfotericina B é um polieno macrocíclico de ação antifúngica. Se insere como medicamento de segunda escolha no tratamento da leishmaniose visceral. Demanda alto custo, porém, possui boa eficácia (100%) (SUNDAR; OLLIARO, 2007) e é utilizada quando há resistência às drogas de primeira escolha. Sua ação consiste na formação de poros na membrana celular do parasita causando aumento na sua permeabilidade, o que resulta em distúrbios metabólicos, perda de moléculas intracelulares e consequente morte celular (RAMOS et al., 1996). Assim como o antimoniato de N-metil glucamina, sua via de administração se restringe a parenteral, tendo em vista que a absorção pelo epitélio gastrointestinal é deficiente. Serrano et al. (2013) cita a administração via oral como causadora de anemia hemolítica.

Embora a terapia baseada na anfotericina B apresente bons resultados, com rápida regressão de sinais clínicos, Noli e Auxilia (2005) relatam alta probabilidade de recidivas e ausência de acompanhamento quanto á seus efeitos renais. Devido aos riscos de

desenvolvimento de resistência humana e de nefrotoxicidade, seu uso foi proibido em áreas endêmicas (BEST et al., 2014).

2.3.5 ALOPURINOL

Raramente usado como monoterapia, o alopurinol é quase que restritamente combinado a outras drogas de primeira escolha no tratamento da leishmaniose visceral, onde seu efeito parasitostático é potencializado (BANETH; SHAW, 2002), sendo o fármaco eleito para suporte em sinergismo com drogas de primeira linha na Europa (MATTIN et al., 2014); Torres et al. (2011), coloca a associação entre alopurinol e SbV como a mais usada, no entanto, os mesmos autores consideram a combinação com a miltefosina interessante, tendo em vista a baixa resistência do parasita a essa droga. Quimicamente o alopurinol se configura como um análogo de hipoxantina, uma vez metabolizado pelo parasita torna-se inibidor de sua síntese proteica, consequentemente reduzindo seu o poder de toxidade (TORRES et al. 2011).

Usado na dosagem de 15 a 30 mg/kg, por via oral TID ou BID (NOLI; AUXILIA, 2005), com duração que varia de acordo com a evolução do quadro. Porém, normalmente entre 4 e 10 semanas de tratamento o quadro é estabilizado ocorrendo frequentemente recidivas após 2 a 4 semanas de retirada da medicação (CAVALIERO et al., 1999).

Embora não apresente toxidade á fígado nem rins diretamente, o alopurinol induz formação de cristais de xantina (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014 e TORRES et al. 2011), podendo causar consequentemente azotemia e insuficiência renal.

2.4 MÉTODOS COMPLEMENTARES DE PREVENÇÃO DA LVC

2.4.1 INSETICIDAS DE USO AMBIENTAL E TÓPICO

Uma estratégia de prevenção eficiente, baseia-se no diagnóstico preciso por meio de um teste de ELISA, teste de aglutinação direta ou o parasitológico de baço, medula e linfonodos, com posterior tratamento dos doentes, descoberta do foco, e a mais importante medida, que é o combate aos vetores através de pulverização e impregnação de mosquiteiros com inseticidas a base de piretróides, visto que os flebótomos apresentam alta sensibilidade a esses produtos (DESJEUX, 2004). Segundo Reguera et al. (2016), o

tratamento tópico realizado com permetrina, deltametrina e imidacloprida resultou em redução superior a 90% na população de possíveis vetores (insetos) entre duas semanas e 4 meses após a aplicação do produto, caindo para 84% após 6 meses. Os mesmos autores também colocam o uso de coleiras impregnadas com os piretróides acima citados como outro método eficaz de repelir os insetos vetores da leishmaniose visceral. Esses produtos contêm cerca de 4% de permetrina ou deltametrina em sua composição com efeito durando entre 4 e 6 meses, apresentando baixa absorção pelos animais, uma vez que esta só foi correspondente a 10% em testes realizados em ratos.

Produtos de uso tópico contendo 65% de permetrina conferem boa proteção contra os vetores invertebrados da leishmaniose com período de duração de 3 a 4 semanas, tendo ação de repelente iniciada 24 horas após a aplicação (FERROGLIO; POGGI; TRISCIUGLIO, 2008), já a deltametrina foi usada na concentração de 50% adicionada de 10% de imidacloprida, resultando em efeito semelhante (OTRANTO et al., 2010). Liénard et al. (2013), no entanto, relatam o uso do produto Vectra 3D®, cuja fórmula corresponde a 36,08% de permetrina, 4,95% de dinotefuran, e 0,44% de pyriproxifeno como recomendável na prevenção da leishmaniose visceral canina, e Otranto e Dantas-torres (2013) afirmam em seu estudo que a coleira impregnada em solução a 10% de imidacloprida adicionada de 4,5% de flumetrina atingem resultados próximos á 100% quando empregados na prevenção da leishmaniose. Em estudo realizado em região endêmica do Irã, Gavnagi et al. (2002) reporta que a taxa de incidência de leishmaniose visceral sofreu sensível redução após a utilização desse tipo de material, sendo a baixa toxicidade e ausência de efeitos colaterais graves, grandes vantagens observadas nesses produtos. Além do uso tópico e em coleiras, Picado et al. (2010) também sugere o uso dos piretróides em telas, redes ou ambientes prováveis de prevalência de insetos como método de prevenção, potencializando assim os efeitos dos métodos de utilização anteriormente citados.

Solano-gallego et al. (2009) citam como forma de prevenção que se evite o contato dos cães com meio externo, onde haja risco de presença do mosquito flebótomo no horário desde crepúsculo até o amanhecer, pois é o momento em que esse vetor se encontra em maior atividade.

2.4.2 VACINAS

Há décadas realiza-se estudos na tentativa de obtenção de uma vacina segura, e atualmente existem algumas em fase experimental (SOLANO-GALLEGO et al., 2009). No entanto, o mercado já disponibiliza esses produtos, embora atinjam um resultado limitado como método de profilaxia. Vacinas a base de frações de *Leishmania* purificada inativada parecem ter ação mais satisfatória, com destaque para os antígenos vacinais de glicoproteína GP63 enriquecida de *Leishmania donovani* inativada, também conhecidos como “fucose mannose ligand” (FML). No Brasil, esse tipo de vacina foi testado e comercializado sob o nome comercial de Leishmune®. Em testes de campo obteve resultados satisfatórios e chegou a ser usada terapêuticamente em cães infectados (BORJA-CABRERA et al., 2002), chegando a 80% de eficácia segundo Miró et al. (2008) e 92% de acordo com Otranto e Dantas-torres (2013). Em contrapartida, houve relutância dos médicos veterinários em usarem essa vacina, devido à dificuldade em diferenciar cães infectados de cães vacinados, uma vez que o resultado de exame sorológico seria o mesmo nos dois casos (BORJA-CABRERA et al., 2002, MIRÓ et al., 2008).

Na França, uma segunda vacina (CaniLeish®) baseada em parasitas purificados foi testada, onde foi obtida boa resposta em relação a proteção contra *Leishmania infantum*, com resultados satisfatórios (MIRÓ et al., 2008), após ser licenciada, seu protótipo lançado no mercado, atingiu eficácia de 92% (OTRANTO; DANTAS-TORRES, 2013); E uma terceira vacina, baseada em subunidades de glicoproteínas de *Leishmania* recombinante conhecida como Leish-111f chegou a ser desenvolvida, porém falhou no teste de campo.

As vacinas de DNA se incluem como um método alternativo, este tipo de imunização consiste na utilização de um plasmídeo que carrega o gene, ou DNA antigênico ao ser administrada por meio de vacina no animal. Foi realizado estudo com esse método de vacinação, com um grupo de cães recebendo a vacina seguido por um reforço recombinante contendo o mesmo gene, após 17 meses de contato entre os cães e a fonte infecção, foi obtido um resultado de 60% de proteção. Um segundo estudo envolvendo esse tipo de imunização foi realizado usando-se uma combinação de DNA e imunização por proteína de *Leishmania infantum*, onde os animais vacinados, eram desafiados durante 12 meses e posteriormente a esse período, submetidos ao teste medular, resultando todos negativos para presença de amastigotas (MIRÓ et al., 2008).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho reportou o uso terapêutico das 5 drogas mais citadas no tratamento da LVC, onde somente duas apresentam eficácia quando usadas em monoterapia: O antimoniato de N-metil glucamina e a miltefosina. No entanto os autores foram unânimes em afirmar que quando usadas em conjunto com outros medicamentos, os resultados melhoram significativamente em vários aspectos. Considerado como primeira escolha por muitos autores, o antimoniato pentavalente, ainda é o fármaco mais usado, seja em consórcio com outras drogas ou como monoterapia. Porém, problemas como recaídas, decorrentes da resistência parasitária causada por uso indevido dessa droga, nefrotoxicidade e efeitos adversos, reportados com frequência, além da dificuldade da administração, visto que esta se dá exclusivamente por via parenteral, tornam o antimoniato pentavalente cada vez menos usado, tornando-o em muitos casos preterido em relação a miltefosina. Esta por sua vez, destaca-se pela fácil administração (via oral), ausência de nefrotoxicidade, efeitos colaterais mais brandos e alta atividade leishmanicida, pois não encontra resistência por parte do parasita. Baseado nisso, essa droga se insere como o tratamento de escolha na leishmaniose visceral canina, principalmente quando administrada em conjunto com outras medicações como alopurinol, marbofloxacina e anfotericina B.

Considerada como a principal ação em se tratando de leishmaniose visceral canina, a profilaxia invariavelmente deve estar inserida em um programa bem-sucedido de combate a esta patologia. Isso envolve desde a utilização de piretróides de uso tópico e ambiental, dos quais destaca-se a deltametrina, permetrina, imidacloprida e flumetrina, até imunização por meio de vacinas. Coleiras e telas impregnadas com esses inseticidas, bem como sua aplicação no ambiente apresentam ótimos resultados contra o inseto vetor, de forma que se faz necessário o emprego desses produtos nos animais infectados tratados, com o objetivo de evitar a transmissão á pessoas ou animais sadios, uma vez que dependendo do estágio da doença, esses animais podem se comportar como vetores. A vacinação é outro meio profilático de extrema importância, e que vem sendo desenvolvido em países europeus com resultados bastante satisfatórios em testes de campo. E muito embora, não existam muitos trabalhos envolvendo a vacina usada atualmente no Brasil, de 2002 a 2013 foi disponibilizada uma vacina no país, capaz de fornecer proteção de até 92%, sendo posteriormente proibida, por causar soropositividade em cães vacinados, dificultando assim a diferenciação entre cães doentes e imunizados.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. B. P. F. **Inquérito soropidemiológico e caracterização da leishmaniose canina por PCR-RFLP em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil**. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, 2009.

ANDRADE, H. M. et al. Evaluation of miltefosine for the treatment of dogs naturally infected with *L. infantum* (*L. chagasi*) in Brazil. **Veterinary Parasitology**. [s.i], p. 83-90. set. 2011.

BALANÑA-FOUCE, R. et al. Indotecan (LMP400) and AM13-55: two novel indenoisoquinolines show potential for treating visceral leishmaniasis. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**. [s.i], p. 5264-5270. jul. 2012.

BANETH, G.; SHAW, S. E. Chemotherapy of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**. [s.i], p. 315-324. jul. 2002.

BEST, P. M. et al. The diagnosis and management of a case of leishmaniasis in a dog imported to Australia. **Veterinary Parasitology**. [s.i], p. 292-295. maio 2014.

BIANCIARDI, C. et al. Administration of miltefosine and meglumine antimoniate in healthy dogs: clinicopathological evaluation of the impact on the kidneys. **Toxicologic Pathology**. [s.i], p. 770-775. out. 2009.

BORJA-CABRERA, G. P. et al. Long lasting protection against canine kala-azar using the FML-QuilA saponin vaccine in an endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amarante, RN). **Vaccine**, [s.i], v.10, n. 20, p.3277–3284. Set. 2002.

BRASIL. **Nota Técnica Nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA** (2016). Disponível em: <http://www.sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf>. Acesso em: 17 de outubro de 2016.

CAVALIERO, T. et al. Clinical, serologic, and parasitologic follow-up after long-term allopurinol therapy of dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. **Journal Of Veterinary Internal Medicine/ American College of Veterinary Internal Medicine**. [s.i], p. 330-334. ago. 1999.

CHAKRAVARTY, J.; SUNDAR, S. Drug resistance in leishmaniasis. **Journal of Global Infectious Diseases**. [s.i], p. 167-176. abr. 2010.

COJEAN, S. et al. Leishmania Resistance to Miltefosine Associated with Genetic Marker. **Emerging Infectious Diseases**, [s.i.], v. 18, n. 4, p.704-706. Abr. 2012. Disponível em: <www.cdc.gov/eid>. Acesso em: 20 mar. 2016.

COSTA FILHO, A. V.; LUCAS, Í. C.; SAMPAIO, R. N. R. Estudo comparativo entre miltefosina oral e antimoniate de N-metil glucamina parenteral no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania amazonenses)*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 4, n. 41, p.424-427, 2008.

- DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative Immunology Microbiology e Infectious Diseases**, [s.i.], v. 27, p.305-318. Mar. 2004. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/cimid>. Acesso em: 31 mar. 2016.
- DORLO, T. P. C. et al. Pharmacokinetics of Miltefosine in Old World Cutaneous Leishmaniasis Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 8, p.2855-2860, 2008.
- FERREIRA, E. C. et al. Comparison of serological assays for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis in animals presenting different clinical manifestations. **Veterinary Parasitology**, [s.i], p. 235–241. Mai. 2007.
- FERROGLIO, E.; POGGI, M.; TRISCIUGLIO, A. Evaluation of 65% Permethrin Spot-on and Deltamethrin impregnated Collars for Canine *Leishmania infantum* Infection Prevention. **Zoonoses Public Health**, [s.i], p. 145-148. Mai. 2008. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/5519754>>. Acesso em: 15 ago. 2016.
- GAVNAGI, A. S. et al. Effect of insecticide impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial. **Lancet**, [s.i] p. 374-379. Ago. 2002.
- GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 7, n. 3, p.338-349, set. 2004.
- GRIEWANK, K. et al. Miltefosine Efficiently Eliminates *Leishmania major* Amastigotes from Infected Murine Dendritic Cells without Altering Their Immune Functions. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**. [s.i.], v. 2, n. 54, p.652-659, dez. 2009.
- HERMONT, V. J. Leish-Tec. Vacina Recombinante contra Leishmaniose Visceral Canina. **Manual Técnico**.1 ed., 2008.
- KEYNAN, Y. et al. Use of oral miltefosine for cutaneous leishmaniasis in Canadian soldiers returning from Afghanistan. **Canadian Journal of Infectious Diseases And Medical Microbiology**. [s.i.], p. 394-396. Nov. 2008.
- KHADEM VATAN, S. et al. Miltefosine-Induced Apoptotic Cell Death on *Leishmania major* and *L. tropica* Strains. **Korean Journal Parasitology**. [s.i.], p. 17-23. Mar. 2011.
- LIÉNARD, E. et al. Efficacy of dinotefuran, permethrin and pyriproxyfen combination spot-on on dogs against *Phlebotomus perniciosus* and *Ctenocephalides canis*. **Parasitology Res**. [s.i], p. 3799-3805. Nov. 2013.
- LUPPI, M. M. et al. Visceral leishmaniasis in captive wild canids in Brazil. **Veterinary Parasitology**. [s.i] p. 146-151. Ago. 2008.

MANNA, L. et al. Interferon-gamma (INF-gamma), IL4 expression levels and Leishmania DNA load as prognostic markers for monitoring response to treatment of leishmaniotic dogs with miltefosine and allopurinol. **Cytokine**. [s.i], p. 288-292. Out. 2008.

MANNA, L. et al. Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniasis. **Veterinary Journal**. [s.i], p. 141-145. dez. 2009.

MANNA, L. et al. Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. **Parasites Vectors**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.288-289, maio, 2015. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0896-0>.

MATEO, M. et al. Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniasis. **Parasitology Research**. [s.i], p. 155-162. fev. 2009.

MATTIN, M. J. et al. The frequency and distribution of canine leishmaniasis diagnosed by veterinary practitioners in Europe. **Veterinary Journal**. [s.i], p. 410-419. abr. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1 ed., série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília-DF. 2006. 62 p.

MIRÓ, Guadalupe et al. Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. **Trends Parasitology**. [s.i], p. 371-377. Ago. 2008.

MOHEBALI, M. et al. Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran. **Acta Tropica**, [s.i.], v. 103, p.33-40, 2007. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/actatropica>. Acesso em: 22 mar. 2016.

MONDELAERS, A. et al. Genomic and molecular characterization of miltefosine resistance in *Leishmania infantum* strains with either natural or acquired resistance through experimental selection of intracellular amastigotes. **Plos One**. [s.i], p. 11-14. abr. 2016.

NOLI, C.; AUXILIA, S. T. Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. **Veterinary Dermatology**. [s.i], p. 213-232. ago. 2005

NOLI, C.; SARIDOMICHELAKIS, M.N.. An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*). **Veterinary journal**. [s.i], p. 425-435. Dez. 2014.

NTAIS, P. et al. Will the introduction of *Leishmania tropica* MON-58, in the island of Crete, lead to the settlement and spread of this rare zymodeme. **Acta Tropica**. [s.i.], p. 125-130. Abr. 2014. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/actatropica>. Acesso em: 22 mar. 2016.

NUNES, C. M. et al. Avaliação da reação em cadeia pela polimerase para diagnóstico da Leishmaniose Visceral em sangue de cães. Revista Brasileira de **Parasitologia Veterinária**, v. 16, n. 1, p. 5-9, 2007.

- OTRANTO, D. et al. Prevention of endemic canine vector-borne diseases using imidacloprid 10% and permethrin 50% in young dogs: a longitudinal field study. **Veterinary Parasitology**, [s.i], p. 323-332. Set. 2010.
- OTRANTO, D.; DANTAS-TORRES, F. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. **Trends Parasitology**. [s.i], p. 339-345. Jun. 2013.
- PICADO, A. et al. Longlasting insecticidal nets for prevention of *Leishmania donovani* infection in India and Nepal: paired cluster randomised trial. **BMJ**. [s.i], p. 341. Dez.. 2010.
- PROVERBIO, D. et al. Failure of Miltefosine Treatment in Two Dogs with Natural *Leishmania infantum* Infection. **Case Reports in Veterinary Medicine**, [s.l.], v. 2014, p.1-6, ago. 2014. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/640151>.
- RAKOTOMANGA, M. et al. Alteration of fatty acid and sterol metabolism in miltefosine-resistant *Leishmania donovani* promastigotes and consequences for drug-membrane interactions. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. [s.i], p. 2677-2686. fev. 2005.
- RAKOTOMANGA, M. et al. Miltefosine affects lipid metabolism in *Leishmania donovani* promastigotes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. [s.i], p. 1425-1430. jan. 2007.
- RAMOS, H. et al. Amphotericin B kills unicellular leishmanias by forming aqueous pores permeable to small cations and anions. **The Journal of Membrane Biology**. [s.i], p. 65-75. jul. 1996.
- RATH, S. et al. Antimonias empregados no tratamento da leishmaniose: Estado da arte. **Química Nova**, [s.i], v. 26, n. 4, p.550-555, jan. 2003.
- REGUERA, R. M. et al. Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**. [s.i], p. 1-62. Jul. 2016.
- ROUGIER, S. et al. One-year clinical and parasitological follow-up of dogs treated with marbofloxacin for canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**. [s.i.], p. 245-253. Nov. 2011. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/vetpar>. Acesso em: 12 mar. 2016.
- ROURA, X. et al. Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dogs: A working group report. **The Veterinary Journal**. [s.i], p. 43-47. Abr. 2013. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/tvj>. Acesso em: 30 jul. 2016.
- SAMPAIO, R. N. R.; LUCAS I. C.; TAKAMI H.L. Inefficacy of the association n-methyl glucamine and topical miltefosine in the treatment of experimental cutaneous leishmaniasis by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**. [s.i] p. 599-606. Ago. 2007.
- SERRANO, D. R. et al. Hemolytic and pharmacokinetic studies of liposomal and particulate amphotericin B formulations. **International Journal of Pharmaceutics**. [s.i], p. 38-46. abr. 2013.

SIDDIG, R. et al. Visceral leishmaniasis in Sudan: comparative parasitological methods of diagnosis. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** [s.i], v. 82, n. 1, p. 66-68, 1988.

SINDERMANN, H.; ENGEL, J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicina and Hygiene.** [s.i] p. 17-20. dez. 2006.

SOLANO-GALLEGO, L. et al. Prevalence of *Leishmania infantum* infection in dogs living in an area of canine leishmaniasis endemicity using PCR on several tissues and serology. **Journal of Clinical Microbiology.** p. 560–563. Fev. 2001.

SOLANO-GALLEGO, L. et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology.** [s.i], p. 1-18. Mai. 2009. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/vetpar>. Acesso em: 9 jul. 2016.

SOTO, J. et al. Short Report: Efficacy of Miltefosine for Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Higiene,** [s.i.] p. 210-211. fev. 2008.

SUNDAR, S.; RAI, M. Laboratory diagnosis of Visceral Leishmaniasis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology,** [s.i], v. 9, n. 5, p. 951–958, set. 2002.

SUNDAR, S.; OLLIARO, P. L. Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management. **Therapeutics And Clinical Risk Management,** [s.i.], p. 733-740. out. 2007.

TORRES, M. et al. Long term follow-up of dogs diagnosed with leishmaniosis (clinical stage II) and treated with meglumine antimoniate and allopurinol. **The Veterinary Journal.** [s.i], p. 346-351. jun. 2011.

TRONCARELLI, M. Z. et al. Análise clínica e laboratorial em cães eutanasiados no Centro de Controle de Zoonoses de Bauru - SP, com vistas ao diagnóstico da leishmaniose visceral (LV). **Veterinária e Zootecnia,** v. 16, n. 2, p. 343-353, jun. 2009.

VERMA, N. K.; DEY, C. S. Possible Mechanism of Miltefosine-Mediated Death of *Leishmania donovani*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** [s.i], p. 3010-3015. abr. 2004.

WOERLEY, V. et al. Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniasis. **Parasitology Research.** [s.i], p. 463-469. mar. 2009.