



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Rede credenciado pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U. nº 198, de 14/10/2016
AELBRA EDUCAÇÃO SUPERIOR - GRADUAÇÃO E PÓS-GRADUAÇÃO S.A.

Harielly Rodrigues Alves

INSUFICIÊNCIA RENAL EM CÃES COM LEISHMANIOSE: revisão de literatura

Palmas – TO

2021

Harielly Rodrigues Alves

INSUFICIÊNCIA RENAL EM CÃES COM LEISHMANIOSE: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) elaborado e apresentado como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientadora: Profa. Dra. Ana Luiza Silva Guimarães

Palmas – TO

2021

*Este trabalho é dedicado aos
meus pais, pois é graças aos seus esforços
que hoje posso concluir o meu curso.*

AGRADECIMENTOS

Ao longo destes 5 anos passei por momentos incríveis e também por alguns desesperadores. Momentos estes em que o único pensamento que me tomava era o de desistir, largar tudo e vender minhas artes na praia. Mas é como dizem “depois da tempestade sempre vem o arco-íris”.

Então eu gostaria de começar agradecendo a Deus por, ao longo destes 5 anos complicados e desgastantes, que me deu força, ânimo e crença para não desistir e continuar lutando pelo meu sonho e objetivo de vida.

Agradeço aos meus pais, Núbia e Renato, a quem eu devo a vida e todas as oportunidades e que nela espero um dia retribuir, agradeço por todo o incentivo e compressão, jamais teria chegado até aqui sem vocês.

Agradeço aos meus animais de estimação que alegam a minha casa, aos meus cães, gatos, força maior pela qual escolhi essa profissão tão admirável. Agradeço também aos meus animais de estimação que infelizmente não estão mais aqui, meus cães Gringo, Cristal e Luna.

Agradeço à minha querida e amável orientadora Dra. Ana Luiza Guimarães, que com paciência conseguiu corrigir os meus textinhos em amarelos e por ser uma excelente professora e profissional.

Agradeço aos docentes do curso de Medicina Veterinária por ter compartilhando seus conhecimentos, por ter acreditando num sonho que agora é de todos. Agradeço a todos do Hospital Veterinário, pois souberam me conduzir no estágio amplamente. Agradeço aos funcionários da Ulbra, que atenciosamente atendeu aos meus telefonemas e e-mails.

E por último, mas não menos importante, gostaria de a mim mesma, por ter me tornando líder da minha própria vida, por possuir força e coragem para realizar meus sonhos. Lembro de ouvir um comentário do músico *Jung Hoseok* do grupo BTS onde ele dizia: “Haverá momentos em sua vida em que você questionará suas próprias decisões, seja sua especialidade ou sua profissão, se você fez a escolha certa, se está indo bem ou caminhado no caminho da falha e quando você fizer isso, lembre-se de que você é o líder de sua própria vida”. À medida que nossa vida segue, vamos nos ver em situações fora do nosso controle. Só podemos controlar a nós mesmos. Concentrem-se no que podem mudar porque suas possibilidades são infinitas, uma pessoa pequena pode ter um sonho enorme, pintar um quadro gigante e realizar infinitas possibilidades, desencanem do que não conseguem foquem o que podem mudar.

“Permaneça inocente, seja ingênuo. Mas continue sonhando alto, sonhe tão alto ao ponto de estar além de sua habilidade e se esforce para alcançar seu sonho. Então sonhe alto e não perca sua inocência”

(Min Yoongi)

RESUMO

ALVES, Harielly Rodrigues. **Insuficiência renal em cães com Leishmaniose: relato de caso.** 2021. 39f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)- Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas- TO, 2021.

A Leishmaniose visceral canina (LVC), popularmente conhecida como Calazar, é uma enfermidade de grande relevância para saúde pública uma vez que é considerada uma doença endêmica em várias regiões do país e do mundo. Dentre as antropozoonoses causadas por protozoários, a LVC está entre as seis endemias com mais importância no mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde. Dentre as alterações clínicas observadas causadas pela LVC está presente a insuficiência renal, que pode progredir lentamente, de uma leve proteinúria, síndrome nefrótica a tromboembolismo, até o estágio de insuficiência renal. Este trabalho teve como objetivo revisar as manifestações da insuficiência renal em cães infectados com *Leishmania spp.*

Palavras-chave: Leishmaniose visceral canina (LVC), Insuficiência renal

ABSTRACT

ALVES, Harielly Rodrigues. **Renal failure in dogs with Leishmaniasis: case report.** 2021. 39f. Course Conclusion Paper (Undergraduate) - Veterinary Medicine Course, Lutheran University Center of Palmas, Palmas-TO, 2021.

Canine Visceral Leishmaniasis (CVL), popularly known as Calazar, is a disease of great public health relevance since it is considered an endemic disease in several regions of the country and the world. Among the anthroponosis caused by protozoa, CVL is among the six most important endemics in the world, according to the World Health Organization. Mild proteinuria, nephrotic syndrome to thromboembolism, up to the stage of renal failure. This study aimed to review the manifestations of renal failure in dogs infected with *Leishmania* spp.

Keywords: Canine visceral leishmaniasis (CVL), Renal failure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formas intracelulares e extracelulares de amastigotas de <i>Leishmania</i> proveniente de esfregaço de linfonodo reativo de um cão com leishmaniose (x 1000)	11
Figura 2 - Formas Promastigotas de <i>Leishmania sp.</i> em meio de cultura	11
Figura 3 - Esquema do ciclo biológico da leishmaniose, estágios no flebotomíneo e estágios no homem	15
Figura 4 - Flebotomíneo adulto	16
Figura 5 - Interação entre as respostas imunitária Th1 e Th2 na LCan	22
Figura 6 - Animal positivo para Leishmaniose, com manifestação clínica clássica, a onicogribose.....	23
Figura 7 - Alopecia multifocal em um cão acometido por Leishmaniose	24
Figura 8 - Descamação de pele na orelha e face de cão portador de leishmaniose	24
Figura 9 - Ulceração no focinho de um cão	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CEULP	Centro Universitário Luterano de Palmas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IgG	Imunoglobulina G
IL-2	Interleucina-2
IL-12	Interleucina-12
INF- γ	Interferon gama
LVC	Leishmaniose visceral canina
MAPA	Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
OMS	Organização mundial da saúde
ON	Óxido nítrico
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
SFM	Sistema fagocítico mononuclear
TAD	Teste de aglutinação direta
TCD4+	Linfócitos T auxiliares
Th1	Linfócitos T helper 1
μm	Micrometro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1. AGENTE ETIOLÓGICO.....	10
2.2. ASPECTO EPIDEMIOLÓGICO.....	12
2.3. CICLO BIOLÓGICO.....	15
2.3. VETOR E RESERVATÓRIO	16
2.4. TRANSMISSÃO DA LEISHMANIOSE.....	17
2.5 PATOLOGIA	18
2.6 MECANISMOS DE RESPOSTA IMUNE	20
2.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	23
2.8. ALTERAÇÕES SISTÊMICAS	25
2.9. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS	26
3. DIAGNÓSTICO PARA LEISHMANIOSE	27
3.1 ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS	28
3.2 FUNÇÃO RENAL E SUA IMPORTÂNCIA EM PACIENTES PORTADORES DE LVC.....	29
3.3. ALTERAÇÕES RENAIIS EM PACIENTES PORTADORES DE LVC.....	31
3.4. CONTROLE E TRATAMENTO	34
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
5. REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose visceral canina (LVC), popularmente conhecida como Calazar, é uma enfermidade de grande relevância para saúde pública uma vez que é considerada uma doença endêmica em várias regiões do país e do mundo. Dentre as antropozoonoses causadas por protozoários, a LVC está entre as seis endemias com mais importância no mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, por isso que deve ter uma política pública de controle efetivo de mosquitos e cães errantes nas cidades e principalmente nos locais de maior ocorrência (WHO, 2015). Os estados do Tocantins e Pará se sobressaem como os estados com maior índice de casos da doença (BRASIL, 2014). No estado do Tocantins as prevalências de LVC obtidas foram 51,35%, e de 40,7% (Santos et al. 2017).

A LVC é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania spp.*, cuja transmissão necessita do repasto sanguíneo dos mosquitos flebotomíneos do gênero *Lutzomyia spp.*, *Longiopalpis* infectados, dentre os animais domésticos, onde os caninos são apontados como o de maior importância a portar essa enfermidade, e, o diagnóstico tardio é o principal obstáculo para o tratamento da doença (VIANNA et al., 2016; ARAÚJO, 2016). Cães infectados apresentam diferentes quadros da doença tornando o diagnóstico clínico da enfermidade complexo, o que exige a realização de exames laboratoriais para que se possa confirmar o parasitismo (MONTEIRO et al., 2005; DANTAS-TORRES et al., 2006).

Uma vez infectados, os cães apresentam um amplo espectro de manifestações clínicas que varia do estado sadio à caquexia, a infecção pode evoluir do estado latente ou patente em curto período de tempo (SOLANO GALLEGO et al, 2009). A LVC também pode causar outras doenças, que pode ser o resultado de danos causados pela presença do parasita no tecido decorrente de formação de lesões inflamatórias na pele, olhos, ossos e rins (NOLI,1999), ou por dano indireto dos imunocomplexos nas membranas basais de rins, vasos sanguíneos levando a vasculite e arterites (Solano Gallego et al., 2011)

Os sinais clínicos mais comuns em cães com LVC, são emagrecimento progressivo, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, conjuntivite, onicogribose, lesões cutâneas como hiperqueratose e alopecias (ALMEIDA et al., 2005). Dentre as alterações clínicas observadas causadas pela LVC está presente a insuficiência renal, que pode progredir lentamente, de uma leve proteinúria, síndrome nefrótica a tromboembolismo, até o estágio de insuficiência renal (BORASCHI e NUNES, 2014; MICHELETTI e BEATRIZ, 2012).

Cães com LVC geralmente apresentam da alta prevalência de doença renal, só se confirma a azotemia típica da insuficiência renal quando aproximadamente 75% do tecido

renal funcional já se encontra comprometido (MOURA et al., 2002; PLEVRAKI et al., 2006). Segundo diferentes estudos, estas alterações acontecem porque cães sintomáticos apresentam uma frequência maior de lesões renais quando comparados aos sintomáticos.

Na Leishmaniose canina pode-se observar poliúria e/ou polidipsia, as quais podem indicar lesão renal, e esta pode ser a única alteração clínica, podendo variar desde proteinúria moderada até insuficiência renal crônica (SOLANO-GALLEGO et al., 2011). Tardamente aparecem as lesões glomerulares, com manifestações variadas, sendo a glomerulonefrite membrano proliferativa a mais notável, onde acontece espessamento da membrana basal dos glomérulos, pela proliferação de células endoteliais e mesangiais e também pelo depósito de substância. Desta forma, é essencial a avaliação da função renal como um prognóstico em cães portadores da leishmaniose visceral, para um diagnóstico e tratamento precoce da doença, assim podendo aumentar sua expectativa de vida (SILVA, 2007).

O objetivo deste trabalho foi revisar as manifestações da insuficiência renal em cães infectados com *Leishmania spp.*

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. AGENTE ETIOLÓGICO

A leishmaniose é uma zoonose que acomete seres humanos e animais causada pelos protozoários da família *Trypanosomatidae*, do gênero *Leishmania spp.*, os principais vetores da LVC são, *L. infantum*, *L. donovani* e *L. chagasi*, sendo que no Brasil a *L. chagasi* e *L. infantum* são consideradas as de maior ocorrência. A *L. donovani* e a *L. infantum* são mais encontradas na Europa, Ásia e África (CAMARGO et al., 2007).

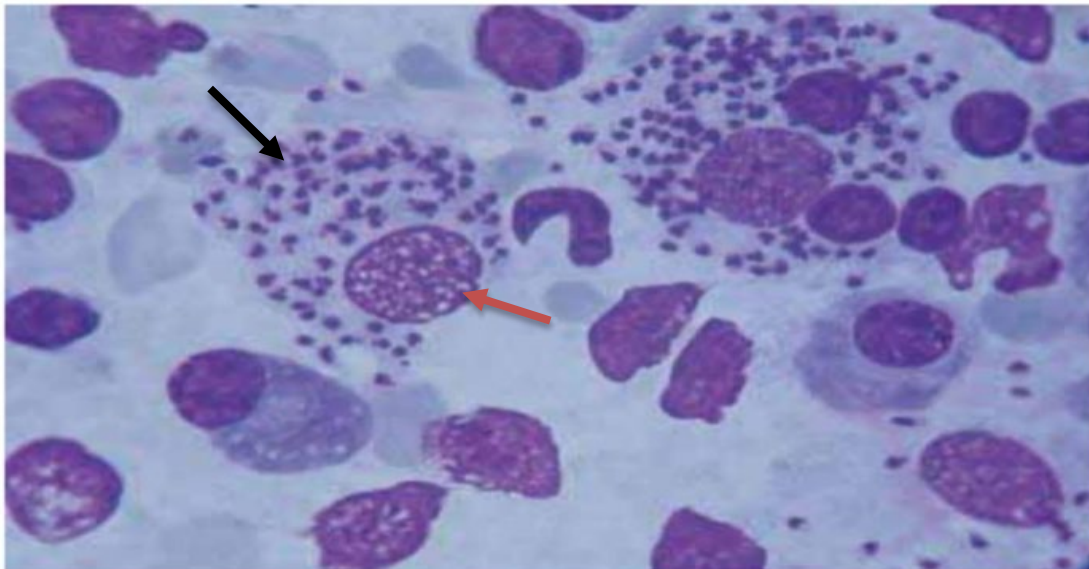
No Brasil foi retratado diversos casos de LVC principalmente nas regiões do Nordeste, Norte, Sudeste e Centro-Oeste (BRASIL, 2010), os estados do Tocantins e Pará se sobressai como os estados com maior índice de caso da doença (BRASIL, 2014). A possível causa está ligada a fatores ambientais como temperatura e vegetação, que contribuem para disseminação da doença (GREENE, 2015).

Em hospedeiros definitivos, o protozoário está presente na forma amastigota dentro dos leucócitos e das células do sistema fagocítico mononuclear (SFM) Dentro destas células, o parasito se divide por cissiparidade simples destruindo as células. Já o hospedeiro intermediário, que são as fêmeas dos flebotomíneos, se infectam através da ingestão das formas amastigotas presentes no sangue do vertebrado (GREENE, 2015). Após a

inoculação das formas promastigotas nos cães, estas são fagocitadas pelas células do SFM, que são representadas principalmente pelos macrófagos. Dentro dos leucócitos, as promastigotas se transformam em amastigotas, as quais se multiplicam rapidamente através de sucessivas divisões binárias. Quando os macrófagos estão densamente parasitados, se rompem liberando várias amastigotas que são fagocitadas novamente por outros macrófagos (NEVES, 2000). Os protozoários do gênero *Leishmania sp.* são considerados hemoparasitas, pois podem ser transmitidos através da transfusão sanguínea de animais doadores infectados (APICELLA, 2009)

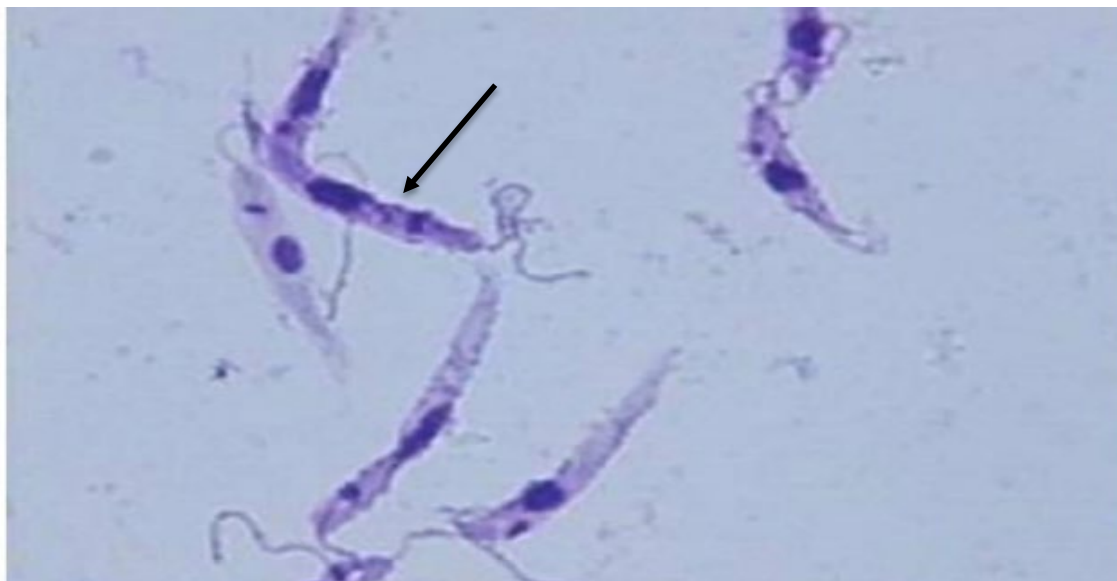
Os protozoários da *Leishmania* apresentam duas morfologias importantes, e as amastigotas que tem a forma redonda ou ovoide (FIGURA 1), que é encontrada no hospedeiro vertebrado, medindo cerca de 1,5 a 2 μm de largura e 2,5 a 5 μm de comprimento, sendo vista principalmente dentro das células do sistema fagocitário mononuclear dos hospedeiros definitivos (GREENE, 2015), já as promastigotas tem o corpo alongado e com flagelo (FIGURA 2), encontradas no hospedeiros invertebrado, vista dentro do tubo digestivo das fêmeas dos flebotomíneos (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

Figura 1-Formas intracelulares (seta vermelha) e extracelulares (seta preta) de amastigotas de *Leishmania* proveniente de esfregaço de linfonodo reativo de um cão com leishmaniose (x 1000)



Fonte: Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A., Cardoso, L., Pennisi, M.G., Ferrer, L., Bourdeau, P., Oliva G., Baneth, G., 2011. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. Parasites & Vectors.

Figura 2- Formas Promastigotas (seta) de *Leishmania sp.* em meio de cultura.



Fonte: BRASIL (2016)

2.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE

A LVC passou a ser uma doença de grande importância, visto que é conhecida como uma doença endêmica em várias regiões do país e do mundo, destacando também sua relevância na saúde pública por ser uma zoonose de vasta ocorrência. É encontrada em quase todos os continentes como na Ásia, Europa, Oriente Médio, África e Américas. Na América Latina, a LVC foi retratada em quase doze países, sendo que 90% dos casos foram registradas ocorrência no Brasil (BRASIL, 2016). Em 19 anos de notificação, de 1984 a 2002, os casos de LVC somaram 48.455 casos E, nos últimos dez anos, a média anual de casos no País foi de 3.156 casos (Ministério da saúde 2020). Anualmente é responsável por 59.000 óbitos (CORTES et al., 2012; DA SILVA et al., 2010). Nos últimos anos a média de casos registrados da LVC foi de 55.3317 (BRASIL,2019).

Na década de 80, vários estudos passaram a ser desenvolvidos para esclarecer a epidemiologia associada a várias formas de LVC e os resultados promove a compreensão atual desta ecologia e epidemiologia das doenças parasitárias, onde teve a descoberta, identificação e convicção de novas espécies de *Leishmania* e seus principais reservatórios e transportadores envolvidos. O primeiro estudo do parasita da leishmaniose foi executado na Índia em 1882 por Cunningham, e, em 1903 seu agente etiológico foi retratado por Willian Leishman junto com Charles Donovan, a onde foi confirmado o primeiro caso da doença nos seres humanos (BARATA et al., 2005).

Em 1908, Nicole Comte registrou pela primeira vez a presença do parasita em cães a onde passaram a ser considerados os principais reservatórios da patologia. Somente em

1913 que foi constatado que a transmissão da doença era causada pela picada do mosquito, assim sendo o principal vetor responsável. No ano de 1934, Penna fez sua primeira descrição sobre a ocorrência de Leishmaniose no Brasil, depois de examinar 47.000 lâminas, onde foram detectadas 41 lâminas com parasitos. Seguindo os estudos de Penna, Evandro Chagas relatou em 1936 o primeiro caso in vivo no Brasil (NEVES, 2000).

Na década de 1990, aproximadamente 90% dos casos notificados ocorreram no estado do Nordeste. Na década de 2000, com características rurais óbvias, o vetor se adaptou a grandes e pequenos centros urbanos (Brasil, 2016). Mudanças no ambiente afetam a dinâmica de vida de flebotomíneos como hábitos, comportamentos e a capacidade de colonizar em outros ambientes. Devido a essa heterogeneidade, diferentes perfis foram observados, quanto a circulação e manutenção desta doença endêmica, pois dependerão da área de circulação do parasita (NASCIMENTO et al., 2020; BRASIL, 2017).

Áreas onde ocorre desmatamento para construção de estradas e instalações de reassentamento; exploração madeireira, atividades agrícolas e pecuárias e áreas protegidas com cobertura de vegetação em pequena escala e áreas criadas pelo processo de urbanização são propícios para o desenvolvimento do vetor. Ainda sobre as características mencionadas acima, na década de 90, os Estados de Minas Gerais, Tocantins, Pará, Mato Grosso do Sul e São Paulo teve aumento em sua participação nas estatísticas da LVC no Brasil (Ministério da Saúde, 2005).

A LVC se tornou endêmica em Brasília (CARRANZA TAMAYO et al, 2010), tendo em setembro de 2005 o primeiro caso de LVC em humanos registrado. Foram realizados inquéritos sorológicos cães, constatados soropositivos, e a presença do vetor foi confirmada em diversas áreas do Distrito Federal (DF). Desde 2008 foram registrados 207 casos de LVC em humanos. Em 2011 foram 42 confirmações de casos com 4 óbitos. Dos casos humanos diagnosticados, 81% são de origem de outros estados, 12% autóctones e 7% de locais não determinados (GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL, 2012). A forma assintomática da LVC, no Brasil, está entre 40 a 60% da população de soropositivos (BRASIL, 2014).

Os Estados do Pará e Tocantins se distinguem como os Estados que tiveram o maior aumento nas estatísticas envolvendo a LVC (BRASIL, 2014). O município de Araguaína-TO, teve o maior registro de número de casos da doença no Estado, assim sendo

classificado pelo Ministério da Saúde como área endêmica de transmissão intensa (WERNECK, 2014).

A presença de animais infectados em regiões onde a doença não é endêmica pode contribuir para a manutenção do parasita na população canina através de modos de transmissão potencialmente não dependentes de vetor (SOLANO-GALLEGO et al., 2009). Como vias de transmissão não vetoriais sendo a transmissão vertical (SILVA et al., 2009a), venérea (SILVA et al., 2009b), horizontal por contato direto com sangue infetado e iatrogênica por transfusão foram citadas em regiões de onde o vetor não estava presente. Porém, estes tipos e vias de transmissão são relativamente raros e desempenham um papel secundário na epidemiologia da leishmaniose (ANDRADE et al., 2002; BANETH et al., 2008; SOLANO-GALLEGO et al., 2009 FREEMAN, 2010).

Existem alguns fatores predisponentes como a idade, a raça e a constituição genética também têm sido associadas ao desenvolvimento da doença. Raças como o *Boxer*, o *Cocker Spaniel*, o *Rottweiler* e o *Pastor Alemão* parecem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento da doença enquanto o *Podengo de Ibiza* raramente desenvolve sinais clínicos de leishmaniose, isso acontece porque a raça parece ter desenvolvido uma resposta de anticorpos mais forte contra a leishmaniose canina causada por *Leishmania infantum*. Segundo os investigadores, esta imunocompetência pode ser atribuída a uma exposição mais frequente a vetores flebotómicos (não infetados) de *Leishmania*, como o *Phlebotomus perniciosus*, permitindo a produção de uma resposta mais forte dos anticorpos à saliva de flebotomos. (SOLANO GALLEGO et al., 2011).

Em um estudo realizado pela Universidade Autónoma de Barcelona, observou que entre a população doente uma quantidade significativa de machos comparada com fêmeas, e maioria dos cães pertencentes à raça *Pastor Alemão*, *Rottweiler* e *Boxer* e quando a menor proporção de cães pertencentes à raça *Yorkshire Terrier* e *Caniche* (Miranda et al., 2008). Já em estudos realizados em Portugal, verificou-se que em média, 6,3% dos cães apresentavam anticorpos anti-*Leishmania* e que mais de metade dos animais soropositivos (53,7%) não apresentavam sinais clínicos. Nesse mesmo estudo, Beja (12,1%), Castelo Branco (17,4%) e Portalegre (12,5%) foram identificados como os distritos com maior número de casos.

Esses distritos são conhecidos por apresentar dias quentes com temperaturas mais altas durante a época de transmissão, o que pode favorecer a atividade vetorial (Cortes et al., 2012). No ano de 2019 em Palmas - TO, foram examinados 4.978 animais e 965 deles

tiveram resultado positivo, o número é menor que o registrado no ano de 2018, quando foram feitos 1.318 diagnósticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A idade também é um fator importante para o aparecimento da doença, apresentando está uma distribuição bimodal, com um primeiro pico formado por animais com idade próxima dos 3 anos e um segundo pico menos evidente formado por animais com idade próxima dos 8 anos (MORENO e ALVAR, 2002; MIRANDA et al., 2008).

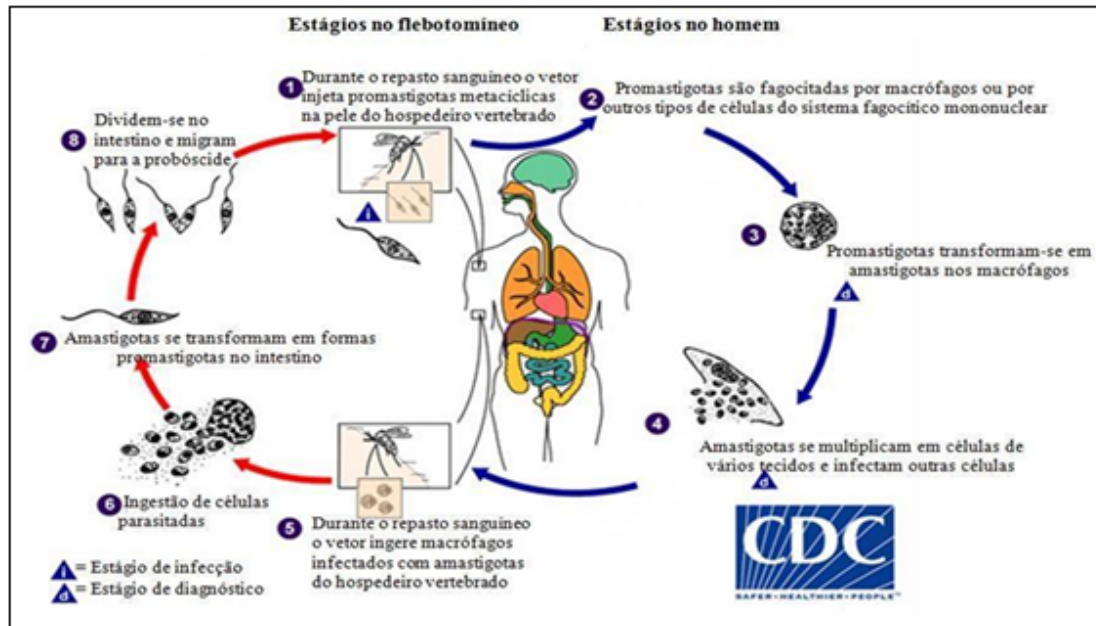
2.3. CICLO BIOLÓGICO

Os insetos da espécie *Lutzomyia longipalpis* têm o hábito de se reproduzir em locais que tenham muita matéria orgânica, eles apresentam ciclo de vida dividido em quatro fases (FIGURA 3), as fases de ovo, larva, pupa e adultos. As formas imaturas são terrestres, elas se desenvolvem em ambiente úmido e se alimentam de matéria orgânica, geralmente vegetal em decomposição, já os adultos são conhecidos como criptozoários, e exibem pequeno porte, entre 2 e 3 mm, e possuem corpo intensamente piloso (NOVO, 2011). As fêmeas são hematófagas, preferido para se alimentar à noite e repousam em áreas sombreadas durante o dia.

A *Leishmania* completa seu ciclo biológico em dois hospedeiros onde envolve uma interação complexa com os parasitas, vetores e hospedeiros susceptíveis. É um parasita de ciclo heteroxênico, contando com a participação de um hospedeiro vertebrado e um invertebrado. Primeiro, com os flebotomíneos ao se alimentarem de sangue do hospedeiro infectado, onde ingerem as formas infectantes não-flageladas que são conhecidas como amastigotas que vivem livres ou no interior do macrófago. As amastigotas se multiplicam por fissão binária, rompem os macrófagos quando eles se tornam ingurgitados com sangue do hospedeiro infectado. No interior do tubo digestivo do inseto, o protozoário evolui para a forma flagelada denominada promastigota, que é inoculada na pele de outro hospedeiro vertebrado sadio no momento do repasto sanguíneo do mosquito. Depois da inoculação dentro do hospedeiro, as promastigotas perdem seus flagelos e se transformam novamente em amastigotas. (LITTLE, 2006).

A transmissão acontece quando as fêmeas infectadas se alimentam em invertebrados susceptíveis, a saliva do *Lutzomyia* é inoculada com as formas promastigotas do parasito, que caem na circulação e migram para os órgãos do sistema retículo endotelial, como fígado, baço, medula óssea e linfonodos, sendo fagocitados pelos macrófagos.

Figura 3- Esquema do ciclo biológico da leishmaniose, estágios no flebotomíneo e estágios no homem.



Fonte: www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html

2.4. VETOR E RESERVATÓRIO

Os vetores da *leishmania* são os insetos da espécie *Lutzomyia longipalpis* (FIGURA 4) conhecidos popularmente como flebotomíneos, mosquito-palha, cangalhinha, arrepiado, assadura, asa-da-palha, birigui, orelha-de-veado e tatuíra. É um inseto pequeno, com asas pilosas voltadas para trás e para cima e com a cabeça direcionada para baixo. Estes insetos possuem hábitos crepusculares e vivem em áreas domiciliares e peridomiciliares, sendo as fêmeas hematófagas (FORTES, 2004).

Em regiões onde o clima é mais quente e úmido, o número de flebotomíneos aumenta principalmente durante ou depois dos períodos chuvosos, uma vez que esses períodos de alta umidade favorecem a eclosão das pupas (ALMEIDA et al., 2010).

Já os mosquitos machos se alimentam principalmente de sucos vegetais oriundos do néctar das flores, ou até de secreções de afídeos ricos em carboidrato (NOVO, 2011).

Figura 4- Flebotomíneo adulto.



Fonte: Brasil (2006b).

Os cães são os principais reservatórios domésticos da leishmaniose, estão encarregados pela manutenção do ciclo no ambiente domiciliar e peridomiciliar. Quando infectado, apresenta intenso parasitismo cutâneo, o que o torna uma fonte rica de infecção para o vetor, contribuindo para a transmissão da LVC para o homem. Diferente do cão, o homem, acaba desenvolvendo a doença por ser um hospedeiro acidental do parasito (LAINSON & SHAW, 1992). Porém, estudos apontam os felinos como possíveis hospedeiros acidentais, principalmente em regiões endêmicas, já os roedores, equinos e animais silvestres como o *Speothos venaticus* (cachorro-vinagre), *Cerdocyon thous* (cachorro-do-mato), *Didelphis albiventris* (gambá-de-orelha-branca) e *Lycalopex vetulus* (raposa-do-mato), também podem atuar como hospedeiros (SOUSA, 2017; BARATA et al., 2005).

2.5 TRANSMISSÃO DA LEISHMANIOSE

A transmissão ocorre através da picada da fêmea dos mosquitos flebotomíneos, quando o vetor, suga o sangue de um mamífero infectado e ingere macrófagos parasitados da forma amastigota, o parasita se reproduz coloniza o esôfago e a faringe do vetor ele se mantém aderido ao epitélio (MICHALICK, 2004 REY, 1991).

A infecção do hospedeiro vertebrado ocorre quando as formas promastigotas são ingeridas pelas fêmeas do vetor durante o repasto sanguíneo, onde o inseto ingere sua saliva, que contém presença de anticoagulante que acaba causando vasodilatação e antiagregação plaquetária e efeitos quimiotáticos, para que os monócitos e imunorreguladores tenha a capacidade de interagir com os macrófagos, assim aumentando

sua proliferação e impedindo a ação efetiva das células na destruição dos parasitos (MICHALICK, 2004 REY, 1991).

Quando um cão é picado por um flebotomíneos, haverá um período de incubação, desde de algumas semanas até alguns meses. Pode ocorrer também a transmissão via transplacentária, transmissão venérea e através de transfusões sanguíneas (BOGGIATTO et al, 2011). A transmissão via transplacentária pode ocorre pela passagem de formas amastigotas para o feto pela placenta, o que pode causar graves consequências fetais suspeita-se que essa seja uma importante forma de manutenção da LVC. Durante a gestação ocorre a mudança da resposta Th1 para Th2, o que pode determinar maior gravidade da infecção e risco aumentado para o filhote (BOGGIATTO et al, 2011). A transmissão venérea é possível, e foi descrita em um estudo, no qual 54,5% das fêmeas que acasalaram com machos portadores apresentaram positividade para *Leishmania* sp pela técnica de PCR, e 22% apresentaram soroconversão pelas técnicas de ELISA e RIFI (Silva et al. 2002). Freitas e colaboradores comprovaram que o parasita pode ser experimentalmente transmitido pelo sangue total, ou frações de células mononucleares de cães infectados para animais receptores, independente da condição clínica do doador. Grogl e colaboradores demonstraram que a *L. donovani* é capaz de sobreviver por pelo menos 25 dias de armazenamento no banco de sangue. Portanto, o risco de transmissão de *Leishmania* sp. deve ser considerado mesmo em doadores aparentemente saudáveis, especialmente para obtenção de sangue total e concentrado de hemácias, onde estão presentes células mononucleares.

2.5 PATOLOGIA

A patologia da LVC tem como ponto principal o mecanismo da relação parasito-hospedeiro que estimula a resposta imune específica, em cães acometidos pela doença e observados alterações hematológicas, como a diminuição no número de eritrócitos, porcentagem do hematócrito e concentração de hemoglobina, que define a anemia que é comum em cães sintomáticos, sendo a anemia normocítica e normocrômica a mais encontrada. As manifestações clínicas podem ser variáveis e vai depender da resposta imune do animal e da cepa do parasita inoculado pela picada do inseto vetor (FEITOSA 2006).

É necessário um período de 2 a 12 meses para o cão apresenta os primeiros sintomas, segundo experimentos pode levar até 25 meses (OLIVEIRA et al., 1993).

Alguns animais apresentam um quadro assintomático da doença, já outros podem apresentar a doença de forma progressiva com sinais clínicos diferentes, como linfadenomegalia local ou generalizada, perda de peso, hepatoesplenomegalia, onicogribose, lesões cutâneas como dermatites, ulcerações e alopecia e glomerulonefrite imunomediada em decorrência da falência renal crônica na maioria dos animais infectados (LIMA et al., 2014).

As lesões da LVC caracterizam por uma infiltração maciça de vários sistemas do organismo com enormes macrófagos, cujo citoplasma está repleto de leishmania. A arquitetura dos linfonodos e do baço, que são particularmente afetados, pode estar completamente obscurecida pelas células fagocitárias. Habitualmente também estão presentes grandes quantidades de plasmócitos (NELSON e COUTO, 2015; FREITAS et al., 2012). Os animais com LVC são divididos em estágios clínicos, existindo diferentes sistemas de classificação clínica no mundo. Dentre esses, segue distribuição por classes baseada no tipo e intensidade das alterações clínicas e laboratoriais, baseada e adaptada a partir da classificação proposta pelo grupo LeishVet: Estágio I (doença branda): sem manifestações clínicas detectáveis (exceto por possível linfadenopatia periférica ou dermatite papular), com diagnóstico sorológico negativo ou positivo (ELISA em baixos títulos, com densidade ótica menos que duas vezes acima do ponto de corte da reação; RIFI com resultado até 1:80; teste rápido qualitativo negativo ou positivo), mas sem anormalidades laboratoriais e sem confirmação por outros métodos diagnósticos (parasitológico/molecular), o que é considerado como animal suspeito para LVC por alguns autores; Estágio II (doença moderada): manifestações do estágio I além de outras lesões cutâneas (disqueratinização, onicogribose, ulcerações) ou sistêmicas associadas (anorexia, perda de peso, febre, epistaxe), com alterações laboratoriais (anemia arregenerativa branda, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia), diagnóstico sorológico (ELISA ou RIFI com títulos baixos ou elevados; teste rápido qualitativo positivo), parasitológico ou molecular positivo. Cães nesse estágio podem, ainda, ser classificados em dois subestágios: a) ausência de anormalidades no perfil bioquímico renal e ausência de proteinúria; b) creatinina sérica inferior a 1,4mg/dL e RPC entre 0,5 e 1; Estágio III (doença grave): manifestações clínicas dos estágios I e II associadas a alterações imunomediadas (vasculite, artrite, glomerulonefrite, uveíte) e laboratoriais (anemia arregenerativa, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, creatinina sérica inferior a 1,4mg/dL e RPC superior a 1 ou creatinina sérica entre 1,4 e 2mg/dL), além de diagnóstico sorológico

(ELISA ou RIFI com títulos elevados; teste rápido qualitativo positivo), parasitológico e/ou molecular positivos; Estágio IV (doença muito grave): evidências clínicas dos estágios I a III associado a tromboembolismo pulmonar, síndrome nefrótica ou insuficiência renal terminal, além de alterações laboratoriais (anemia arregenerativa, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, creatinina sérica superior a 2mg/dL, elevada proteinúria e RPC superior 5), diagnóstico sorológico (ELISA ou RIFI com títulos médios a elevados; teste rápido qualitativo positivo), parasitológico ou molecular positivos.

O fígado, medula óssea, rins, pulmões, trato gastrointestinal e, menos frequentemente, outras vísceras e a pele podem ter sido afetados. Os achados macroscópicos por ocasião da necropsia consistem de: emaciação intensa; linfonodos, baço e fígados aumentados, às vezes, palidez das mucosas e superfícies serosas, medula óssea vermelha amolecida e úlceras intestinais. Alguns focos de fibroses podem acompanhar os infiltrados, mas esse não é um achado notável, e nem a necrose também pode apresentar uma glomerulonefrite de deposição de complexo imune (NELSON e COUTO, 2015; FREITAS et al., 2012).

2.6 MECANISMOS DE RESPOSTA IMUNE

A LVC é conhecida por promover hiperplasia de células do sistema fagocítico mononuclear, mais precisamente no baço, fígado e na medula óssea, onde o parasita se multiplica (CORBETT; LAURENTI, 1998). Uma das características da infecção por *Leishmania spp.* está na capacidade de invasão do parasita ao sistema imune do hospedeiro, levando a ter uma susceptibilidade no estabelecimento dos sintomas característicos da doença (SRIVASTAVA et al., 2016; DE MORAIS et al., 2015).

A reação da infecção por *L. infantum* em cães vai depender da resposta imune do hospedeiro, e a multiplicação do parasita (COSTA-PEREIRA et al., 2015). Os macrófagos e as células dendríticas, células da imunidade inata, possuem um papel importante medindo resistência ou susceptibilidade à infecção por *Leishmania spp.* (SRIVASTAVA et al., 2016).

No início da infecção ocorre o envolvimento dos neutrófilos, estas células ao serem recrutadas para o local da picada do flebotomíneo, são infectadas por *Leishmania spp.* e levadas à apoptose (ALMEIDA et al., 2013; DE MORAIS et al., 2015; RIBEIRO-GOMES; SACKS, 2012). Macrófagos envolvidos no processo fagocitam os corpos apoptóticos

desencadeando a sinalização de vias anti-inflamatórias (DE MORAIS, et al., 2015). Esse método permite a entrada dos parasitos de forma silenciosa, e assim a infecção tendo sucesso (CARLSEN et al., 2015).

Embora a necessidade de melhor entendimento sobre a função dos neutrófilos na LVC, o fenótipo dessas células varia de acordo com a gravidade da doença em cães (Almeida et al. 2013). Em cães com quadro clínico grave, são mais predispostos à apoptose por terem um fraco processo oxidativo, beneficiando a multiplicação parasitária (ALMEIDA et al., 2013). Já cães que não apresentam manifestações clínicas, há um melhor processo oxidativo, auxiliando os macrófagos no processo de eliminação do parasito.

A imunidade protetora gerada pela resistência à infecção é predominantemente mediada por imunidade celular, e esta tem sido associada com a ativação do perfil de resposta do tipo *Th1* (Figura 5), por meio da secreção de citocinas como *IFN-γ* e *IL-2*. Estas citocinas, agem na ativação de macrófagos, onde produzem óxido nítrico (ON), promovendo a atividade leishmanicida para o controle da disseminação parasitária (DUARTE et al., 2016; MORENO et al., 2014; REIS et al., 2010; SRIVASTAVA et al., 2016). A resposta imunológica pode se desenvolver por duas formas distintas, com a ativação dos linfócitos T helper 1 (Th1) ou ativação dos linfócitos T helper 2 (Th2). Quando ocorre a ativação da resposta Th1 mediada pelos linfócitos T auxiliares (LT CD4+), acontece a produção de interferon gama ($INF-\gamma$), fator de necrose tumoral ($TNF-\alpha$) e Interleucina-2 (IL-2) e Interleucina-12 (IL-12) que promoverá a condição de resistência à doença. Porém, quando é ativada a resposta Th2 ocorre a proliferação de linfócitos B e a produção de Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-10 (IL-10) que promovem a alta de níveis séricos de imunoglobulinas favorecendo a formação de imunocomplexos que irão se depositar em diferentes órgãos gerando danos teciduais (LUVIZOTTO, 2006). Deste modo observa-se a ativação da resposta humoral, onde é responsável pelo aumento dos níveis séricos de imunoglobulinas, contribuindo para a formação de imunocomplexos e deposição em diferentes órgãos, especialmente nos rins, causando danos teciduais graves. (LUVIZOTTO, 2006). Dependendo do nível da progressão da doença, a medula óssea pode apresentar hipertrofia e hiperplasia ou hipocelularidade das linhagens eritrocitárias e leucocitárias, resultando em anemia e trombocitopenia (LUVIZOTTO, 2006; SILVA, 2007).

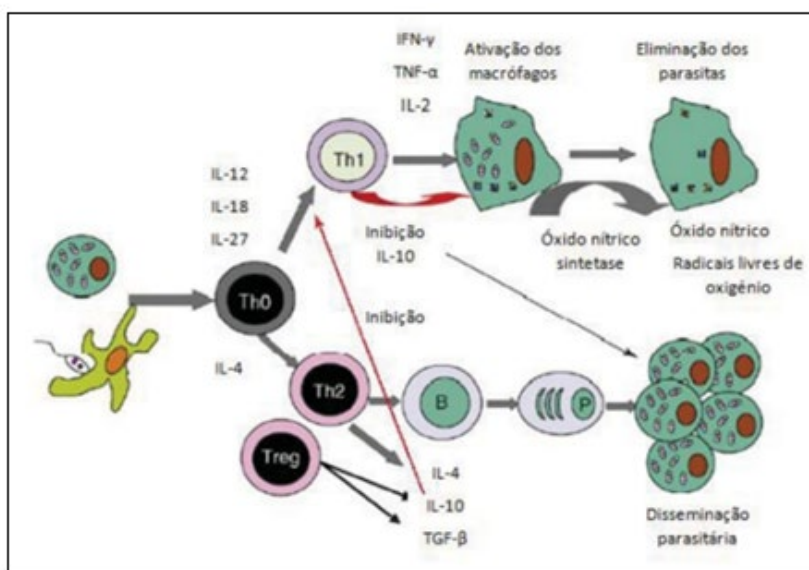
A produção de *IL-12* por células dendríticas ajuda na diferenciação das células T para células do tipo *Th1*, e estimulam o aumento de secreção de *IFN-γ* por estas células

(DUARTE et al., 2016; SRIVASTAVA et al., 2016). Cães assintomáticos têm elevados níveis de *IFN- γ* , sendo esta citocina considerada protetora impedindo o aparecimento de sintomas (REIS et al., 2010). Além da proliferação de células *TCD4+*, a inclusão de células *TCD8+* no processo de proteção e controle da infecção, também foi vista em cães assintomáticos infectados experimentalmente por *L. infantum*, sendo que esse envolvimento está ligado ao aumento e manutenção da resposta do tipo *Th1* (BARBIÉRI, 2006; DUARTE et al., 2016; SCHAUT et al., 2016).

Já o perfil de resposta celular, que leva a secreção de citocinas como *IL-4* e *TGF- β* , causa uma resposta predominantemente humoral, levando ao aparecimento dos sintomas da doença, sendo associada a alterações imunológicas envolvendo células T. Como consequência da produção dessas citocinas, acaba tendo a inibição da produção de ON por macrófagos e diferenciação dos linfócitos T para um perfil *Th1*, e assim acaba acontecendo uma diminuição na produção de *IFN- γ* e *TNF* (CARNEIRO-DE-FREITAS et al., 2013; COSTA-PEREIRA et al 2015; DUARTE et al., 2016).

Além dessas citocinas-inflamatórias, a *IL-10* e *TGF- β* está presente tanto em animais assintomáticos quanto sintomáticos, a contribuição de *IL-6* é muito importante na fase aguda se mostrando bastante expressiva em animais sintomáticos de LVC, é encontrada em grande concentração no baço, levando à formação de um granuloma celular que auxilia na manutenção e sobrevivência do parasito no hospedeiro (SRIVASTAVA et al., 2016).

Figura 5- Interação entre as respostas imunitária Th1 e Th2 na LCan



Fonte: Baneth et al., 2008

2.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A LVC é considerada uma doença de caráter sistêmico e crônico, que pode causar lesões no tecido cutâneo e nas vísceras. Os cães infectados podem não apresentar sinais clínicos aparentes, mas quando sintomáticos podem apresentar mais de um sinal clínico (FREITAS, 2012).

Os sinais clínicos em animais assintomáticos não são evidentes da infecção, mas exames sorológicos podem indicar a presença do parasita (BRASIL, 2006a). As manifestações clínicas observadas podem ser linfadenopatia localizada ou generalizada, polidipsia, poliúria, êmese, polimiosite, poliartrite, neuralgia, febre, onicogribose (FIGURA 6), esplenomegalia, ascite, anemia, emagrecimento exagerado, perda de apetite (TILLEY; SMITH JÚNIOR, 2008), hiperqueratose, alopecia (FIGURA 7), descamação da pele (FIGURA 8), eczema nas orelhas e focinho, ulcerações (FIGURA 9), epistaxe, uveíte, ceratoconjuntivite, blefarite, diarreia, apatia, sonolência, edema nas patas e periostite (MATSUMOTO, 2014).

Figura 6- Animal positivo para Leishmaniose, com manifestação clínica clássica, a Onicogribose.



Fonte: Brasil (2006b).

Figura 7- Alopecia multifocal em um cão acometido por Leishmaniose.



Fonte: Jerico, Neto e Kogika (2015).

Figura 8 – Descamação de pele na orelha e face de cão portador de leishmaniose.



Fonte: Greene (2015).

Figura 9 – Ulceração no focinho de um cão



Fonte: Jerico, Neto e Kogika (2015).

2.8. ALTERAÇÕES SISTÊMICAS

Entre as alterações sistêmicas é possível observar hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia generalizada, uveíte anterior, conjuntivite, blefarite, pneumonia intersticial, rinite, poliartrite neutrofílica e glomerulonefrite. São alterações que podem causar sinais clínicos como secreção ocular, tosse, epistaxe, poliúria/polidipsia, icterícia, letargia, intolerância a exercícios, febre, perda de peso progressiva, caquexia, perda muscular, vômito, diarreia, melena (GONÇALVES, 2003; SHERDING, 2006; LAPPIN, 2009). As hemorragias podem ocorrer quando há a deposição de imunocomplexos nos vasos sanguíneos e nos rins tendo como consequências, respectivamente, a vasculite e a insuficiência renal. A insuficiência renal contribui para o aparecimento de hemorragias por ocasionar o aumento dos níveis de ureia no sangue, interferindo no mecanismo de ação das plaquetas. Pode ocorrer ainda, como motivo de redução plaquetária, o sequestro de plaquetas pelo baço e trombocitopenia por aplasia medular causada pela ação de replicação do parasito (GONÇALVES et al., 2003). O olho e a região periocular também sofrem com ação proliferativa do parasita. O infiltrado inflamatório gerado na glândula lacrimal promove a obstrução dos ductos lacrimais responsáveis por produzir a lágrima, ocorrendo a ceratoconjuntivite devido a insuficiência da produção lacrimal (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015). Outra alteração ocular é a inflamação da úvea provocada pela presença do protozoário no tecido ou por causada deposição de imunocomplexos na íris e no corpo ciliar (FEITOSA, 2006).

Segundo alguns estudos descrever o envolvimento do sistema nervoso central causando sinais neurológicos, como convulsões generalizada alterações visuais, sinais de paresia de nervos cranianos, sinais de envolvimento vestibular e cerebelar, tetraparesia e tetraplegia, mioclonias, vocalização, andar em círculos e episódios de perseguição à cauda (FEITOSA, 2005).

2.9. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS

As alterações observadas no hemograma são trombocitopenia, anemia, linfopenia, leucocitose com desvio à esquerda e teste de *Coombs* positivo. A anemia pode ser relacionada a diversos fatores como sequestro esplênico, hemólise, hemorragia, causas imunes, infecções concomitantes e nutrição. Já a trombocitopenia é frequente em cães com LVC devido às vasculites e por destruição plaquetária. A redução do número de plaquetas e hemácias está relacionada às lesões causadas pelo parasita na medula óssea que podem resultar em uma medula hipoplásica ou aplásica (CIARAMELLA et al., 1997; MEDEIROS et al., 2008).

No leucograma as alterações observadas podem ser instáveis, sendo possível analisar de acordo com a resposta do animal, leucocitose com desvio à esquerda, leucopenia ou até o leucograma sem alterações (COSTA VAL et al., 2007). A leucocitose pode ocorrer devido a neutrofilia com desvio à esquerda quando o animal com LVC apresenta infecções secundárias coexistentes (MEDEIROS et al., 2008). A causa da leucopenia em cães com LV pode ser relacionada a vários fatores como a alterações no mecanismo de hematopoese em decorrência do intenso parasitismo da medula óssea ou devido ao recrutamento de leucócitos para diferentes órgãos (TROPICIA 2008). Já a trombocitopenia está relacionada com a vasculite causada no endotélio vascular em decorrência de imunocomplexos circulantes, distúrbios na medula óssea causados pelo parasitismo do protozoário afetando a trombocitopoese, danos hepáticos e a presença de reações imunes antiplaquetárias (MEDEIROS et al., 2008).

No exame bioquímico são encontradas as seguintes alterações: níveis aumentados de ureia, creatina normal ou aumentada e baixa concentração de albumina, hiperproteinemia (SHERDING, 2006). A ureia e creatina aumentada ocorre devido a ativação de linfócitos B que resulta no aumento da produção de anticorpos que acabar elevando os níveis de ureia e creatinina, como reflexo da insuficiência renal. A hiperproteinemia pode ocorrer devido a desidratação causada pelas lesões renais, a desidratação é um processo que leva à perda de líquidos do organismo. Com isso, o

volume de sangue presente no vaso diminui e, conseqüentemente, a quantidade de proteína presente no volume disponível aumenta, o que gera a hiperproteinemia.

Segundo Bruno Guimarães (2020) após a análise do o perfil hematológico dos cães diagnosticados com leishmaniose no hospital veterinário do Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA) em Palmas-TO no período entre 2018 e 2021, cerca de 14 animais (41,7%) apresentaram anemia, 7 animais (20,58%) apresentaram leucopenia, 1 animal (2,94%) apresentou leucocitose por neutrofilia, 2 animais (5,88%) apresentaram neutrofilia, 8 (23,52%) animais apresentaram linfopenia, 8 animais (23,52%) apresentaram eosinopenia, 3 animais (8,82%) apresentaram trombocitopenia, 1 animal (2,94%) apresentou monocitose, 2 animais (5,88%) apresentaram desvio a esquerda. Cerca de 2 (5,88%) animais apresentaram anemia arregenerativa, normocrômica e normocítica, 3 (8,82%) anemia regenerativa, normocrômica e normocítica, 3 (8,82%) animais apresentaram anemia regenerativa, hipocrômica e normocítica, 5 (14,7%) animais apresentaram anemia regenerativa, hipocrômica e microcítica e 1 (2,94%) animais apresentaram anemia regenerativa, normocrômica e microcítica.

3. DIAGNÓSTICO PARA LEISHMANIOSE

O diagnóstico da leishmaniose muitas vezes pode ser um problema por ser uma enfermidade que tem sintomas comuns com outras doenças, assim o diagnóstico não pode ser baseado apenas na sintomatologia apresentada. Além das manifestações clínicas, o histórico médico do animal também deve ser considerado, assim como os dados epidemiológicos da região, se o animal atende a suspeitas cíclicas será necessário a realização de outros tipos de testes. Dentre os testes mais utilizados, estão os moleculares, sorológicos e parasitológicos (FREITAS, 2017).

Os testes sorológicos são os métodos mais utilizados pois apresentam uma alta sensibilidade e especificidade por causa da grande quantidade de anticorpos, especialmente a imunoglobulina G (IgG), entretanto ainda pode ocorrer reação cruzadas com outras doenças como erlichiose, babesiose, borreliose e tripanossomíase causando um resultado falso-positivo, ou falso-negativo. Em animais que foram infectados recentemente ou que estão no período pré-patente também podem apresentar um resultado falso-negativo (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Os testes sorológicos mais utilizados, são testes de aglutinação direta (TAD), RIFI, ELISA (SOUSA, 2017).

Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) esse teste utiliza o parasito íntegro como antígeno, é bastante útil em estudos epidemiológicos. Porém, sua aplicação requer

alto nível de habilidade, experiência e também equipamento especializado e de alto custo (SOLANO-GALLEGO et al., 2004). Tem uma alta especificidade e considerado um método padrão para o diagnóstico de LVC, porém uma das suas limitações são a ocorrência de reações cruzadas por causa de doenças concomitantes (SOUSA, 2017). O RIFI de diluição total e o teste mais indicado, pois tem maior especificidade e sensibilidade comparado ao teste de reação de imunofluorescência indireta, o teste de diluição total também tem importância na identificação do estadiamento da LVC.

O teste em cães com LVC só é considerado reagente, quando são presenciados anticorpos iguais ou superiores a diluição de 1/120, mas o teste deve ser repetido dentro de 30 dias para a confirmação do diagnóstico (BRASIL, 2006b). O teste de ELISA a sensibilidade e especificidade vai depende do tipo sanguíneo utilizados ou a forma evolutiva do parasita, e um dos testes mais utilizado no diagnóstico da LVC pois tem a facilidade de realizar muitos exames em curto período de tempo se comparado ao RIFI (SOUZA et al., 2013), porém sua especificidade é menor comparada ao RIFI no que pode resultar em maior número de reações cruzadas, a técnica quem usar antígenos totais são limitadas quando se trata de especificidade (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015) uma de suas vantagens é que sua sensibilidade permite a detecção de baixos títulos de anticorpos, mas ela diminui em casos assintomáticos e oligossintomáticos (GONTIJO; MELO, 2004).

No diagnóstico molecular é realizado o teste de PCR que pode apresentar os melhores resultados de sensibilidade e especificidade, mas sua desvantagem é que tem o custo elevado. O teste de PCR consiste na identificação de fragmentos do Ácido desoxirribonucleico (DNA) presentes nos tecidos do animal infectado (MARQUES, 2008). Os materiais biológicos que podem ser utilizados como amostras para ser analisados são sangue, líquidos corporais, aspirados de baço, medula óssea e linfonodos (GONTIJO; MELO, 2004). Segundo Greene (2015), o teste de PCR tem maior especificidade e sensibilidade para amostras de materiais obtidos de linfonodos, baço, medula óssea e pele, podendo chegar a 100%.

Como existem muitas enfermidades que apresentam as mesmas manifestações clínicas e necessário a realização do diagnóstico diferencial, demodicose, piodermite, alopecia, descamação de pele, infecção fúngica, lúpus, eritematoso, para doenças sistêmicas como erliquiose, babesiose e hepatozoonose, são doenças que apresentam similaridade com LVC (FERNANDES, 2018).

3.1 ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Os achados histopatológicos que podem ser observados no fígado e múltiplos granulomas sem localização de predileção, com a visualização do parasito. Inflamação portal linfohistioplasmocitária, às vezes com compressão do parênquima, e hiperplasia de *células de Kupffer* com formas amastigotas no seu interior. Também pode ser observada a presença de infiltrado inflamatório crônico, envolvendo cápsula, região portal, da veia central e parênquima. Formações granulomatosas, sobretudo intrassinusoidais, com células epitelióides presentes, mas sem a visualização de células gigantes (MEDEIROS et al., 2008; REIS et al., 2006).

No baço pode ser observado em região capsular, subcapsular e na zona marginal, de intensidade discreta em animais assintomáticos e, intensa em sintomático. Alterações na polpa branca com modificação da morfologia dos folículos linfóides que não mais exibem morfologia típica em seus centros germinativos. Há atrofia do manguito periarteriolar com reduzido número de linfócitos circundando a artéria central (TAFURI et al, 2001; PINTO et al. 2013).

Nos linfonodos são observados espessamento da cápsula e presença de uma reação inflamatória crônica, predominantemente macrófágica associado à deposição de colágeno (LIMA et al., 2004). O colágeno presente no tecido que originalmente é do tipo III, em animais doentes é substituído por colágeno por tipo I (KONDO et al., 2009). Cães com LVC podem exibir alterações nos segmentos intestinais e, quando analisados macroscopicamente, os intestinos dos portadores da LVC, exibem desde nenhuma alteração (SILVA et al, 2002; GHINATO et al, 2011) a hiperemia em variados graus, e erosões focais em algumas porções, ou ainda, graves lesões nas mucosas (FERRER et al., 1991; PINTO et al., 2013).

Nos pulmões pode ser observado espessamento de septos associado à presença de fibroplasia, células epiteliais e infiltrado inflamatório composto predominantemente por macrófagos, linfócitos e plasmócitos (GONÇALVES et al., 2003). Fibroblastos e polimorfonucleares são encontrados em menor proporção também é possível observa infiltrado peribronquial e peribronquiolar mononuclear, exsudato bronquiolar, degeneração hidrópica e metaplasia escamosa de brônquios e bronquíolos.

3.2 FUNÇÃO RENAL E SUA IMPORTÂNCIA EM PACIENTES PORTADORES DE LVC.

Os rins são órgãos glandulares secretores, situados na cavidade abdominal, apresentando duas faces (dorsal e renal), dois polos, cranial e caudal e duas margens, lateral

convexa e medial côncava. Na margem medial encontra-se o hilo renal local onde penetram e saem as estruturas do pedículo renal: artéria renal, veia renal, linfáticas, ureteres e nervos. Os mamíferos possuem dois rins, localizados na parede abdominal dorsal, envolvidos pela dobra peritoneal e pelos vasos sanguíneos que o irrigam. Em decorrência de serem órgãos separados da cavidade abdominal, através do peritônio, são denominados de estruturas retro peritoneais (RANDALL, et al, 2000; REECE, 2006).

Histologicamente os rins é dividido em medular e zona cortical, contém uma cápsula que envolve um estreitamento onde ocorre a comunicação com os vasos e ureter. A zona cortical e onde está presente a maior parte dos néfrons diferente da zona medular que tem poucos néfrons, a zona cortical e a estrutura funcional que permite a formação da urina (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2008; VERLANDER,2004).

O nefro é dividido em glomérulo, túbulos proximal e distal, alça de *Henle* e ducto coletor. O primeiro é um emaranhado de capilares fenestrados revestidos pela cápsula de *Bowman* onde permite a passagem de pequenas partículas e água, o que forma o filtrado glomerular de *Bowman*. O sangue arterial entra no glomérulo, a pressão hidrostática força a formação de líquido no espaço, denominado de filtrado glomerular, que por sua vez é encaminhado para os túbulos (CINGOLANI et al.,2004).

Os rins desempenham diversas funções no organismo, como excreção de toxinas, muitas consideradas subprodutos do metabolismo de proteínas, além de regularem o volume de líquidos através da produção de urina. Por isso, são órgãos de grande importância no organismo (CREPALDI, 2008). Também são responsáveis pela produção e liberação de hormônios para o controle da pressão sanguínea sistêmica, produção de hemácias, dentre outras funções (Camargo 2002).

A regulação do pH do plasma ocorre em consequência da eliminação de volumes adequados de água, produtos orgânicos e inorgânicos, através da produção de urina pelos rins (FERREIRA, et al, 2005).

A insuficiência renal tem por definição a perda da função renal, de forma rápida, e consequentemente provoca acúmulo de composto nitrogenados, como ureia e creatinina (COSTA et al., 2003). A insuficiência renal é consequência de nefrose (necrose tubular aguda) e, com menor frequência de nefrite (inflamação renal) (FORRESTER, 2003). Os rins começam a reter a creatinina, fósforo, ureia, e outras substâncias que deveriam ser excretadas pelos glomérulos, por conta da perda da função excretora. Por falharem em não conseguir realizar sua função normalmente, os rins diminuem a síntese de eritropoietina e

calcitriol, o que resulta em anemia não regenerativa e hiperparatireoidismo secundário renal no paciente (MEAK, 2003).

A insuficiência renal acontece mais frequentemente em animais mais velhos e a ocorrência aumenta com a idade, apesar de afetar animais de todas as idades. Em um estudo realizado em cães, a média de idade foi de 6,5 a 7 anos (RUBIN, 1997).

Um dos primeiros sinais clínicos da insuficiência renal e a poliúria e polidipsia, a perda de peso excessiva e a desidratação também são achados frequentemente, e o paciente aparenta uma ruim condição corporal, com palidez das mucosas, pelagem com aspecto ruim, com perda de brilho, fraqueza e atrofia muscular (RUBIN, 1997). Os cães também apresentar aumento de creatinina sérica, uréia, fósforo, hipertensão, anemia não regenerativa moderada a grave, acidose metabólica conforme ocorra diminuição da função renal, também pode ser observada osteoporose por conta da diminuição da absorção do cálcio pelos rins, consequência do aumento do fósforo circulante que faz com o que o fígado não converte a vitamina D (COSTA, 2001).

3.3. ALTERAÇÕES RENAIIS EM PACIENTES PORTADORES DE LVC

Ao longo dos anos, diferentes estudos têm mostrado diversas alterações renais causadas pela LVC. O estudo das alterações renais na LVC no Brasil começou na década de 50 por Alencar J.E. do Departamento de Patologia e Medicina Legal, do Centro de Ciências de Saúde - Universidade Federal do Ceará, no estado do Ceará (COSTA, 2001). O entendimento das nefropatias caninas e humanas em geral, incluindo a nefropatia da LVC, é dificultado pela falta de adoção de critérios padronizados, resultando em classificações e interpretações diversas em todo o mundo. Atualmente, os critérios de classificação das glomerulonefrites pela Organização Mundial de Saúde (WHO) vêm sendo adotados e incluem: glomerulopatia com alterações mínimas, glomeruloesclerose segmentar focal, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite proliferativa mesangial, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite crescêntica, e glomerulonefrite crônica (SOLANO-GALLEGO et al., 2009).

Os achados renais examinados nos cães com LVC apresentam quadros inflamatórios e degenerativos que podem acometer os túbulos, interstício e glomérulos (NIETO et al., 1992). A alteração glomerular que é frequentemente observada nos cães infectados é uma glomerulonefrite membranoproliferativa (COSTA et al, 2003; SOARES et al, 2005). Se caracteriza pela proliferação de células endoteliais, epiteliais e mesangiais, aonde ocorre um aumento numérico de células nos glomérulos associado a um processo de

espessamento da membrana basal e mesangial, sendo o tipo mais comum de glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos em cães (MCGAVIN e ZACHARY, 2013; SILVA et al. 2013).

No de 2003 o estudo realizado pelo ZATELLI et al. (2003) identificou glomerulonefrite segmentar focal em 8% dos animais, glomerulonefrite mesangial em 9%, glomerulonefrite membranosa em 11%, e glomerulonefrite membranoproliferativa em 12%, em 41 cães positivos para leishmania. Em 2005 SOARES e colaboradores compararam 34 cães sintomáticos e 17 assintomáticos portadores de LVC originários do estado do Piauí, onde, na avaliação histopatológica renal observou infiltrado inflamatório mononuclear em ambos os grupos 35%.

No estudo foi concluído que os cães sintomáticos apresentaram uma frequência maior de glomerulonefrite membranoproliferativa, e o grupo assintomático a glomerulonefrite mesangial proliferativa foi mais frequente. Foi observada também alterações tubulares em 11 cães sintomáticos e em 2 cães assintomáticos. As alterações observadas foram degeneração hidrópica, cilindúria, vacuolização tubular, fibrose intersticial e necrose tubular. As lesões, sinais clínicos e alterações bioquímicas no curso da LVC vem sendo amplamente descrita, na maioria das vezes são reportadas apenas pequenas diferenças de sinais e alterações (AMUSATEGUI et.al., 2003).

Sendo assim, importante avaliar a função renal em cães doentes para que possa ocorrer a classificação do estágio da doença renal, uma vez que a Leishmaniose está intimamente associada com uma prevalência de insuficiência renal crônica (SOLANO-GALLEGO et al., 2009). Os rins podem ser extremamente afetados, pela LVC alguns achados apontam como a provável causa de patologias renais uma deposição de complexos antígenos e anticorpos nas estruturas renais (MACHADO et al., 2007).

As lesões renais causadas pela LVC pode ser nefrite intersticial, podendo progredir para glomerulonefrite, nefrite tubulointersticial e amiloidose com insuficiência renal, a qual é uma das principais causas de morte entre os cães com leishmaniose visceral (LOPEZ et al. 1996; MOURA et al., 2002).

As alterações afetam os glomérulos, túbulos e tecido intersticial, Solano-Gallego et al. (2009) relatou que as alterações que acometem o sistema tubular, o que desencadeia uma tubulonefrose com degeneração das células da parede, perda de microvilosidades e degeneração vacuolar, podendo aparecer também processos de necrose isolados. Também existe evidências que a resposta imune celular esteja envolvida na patogênese da nefropatia da doença (COSTA et al.,2000).

As alterações glomerulares aparecem tardiamente, apresentando sinais clínicos variados, sendo a glomerulonefrite membrana proliferativa a mais notável, onde acontece espessamento da membrana basal e dos glomérulos, pela proliferação de células endoteliais e mesangiais. A deposição de imunocomplexos nos glomérulos, pode ser responsável também pela manifestação de glomerulonefrite (PLEVRAKI et al., 2006). Já a azotemia e uremia têm sido descritas com frequências variadas, sendo resultado da progressão da glomerulopatia provocada pela infecção com o protozoário da LVC (SOARES et al., 2005).

A proteinúria vem sendo frequentemente observada quando há doença glomerular e é reflexo do aumento da permeabilidade capilar glomerular a proteínas do plasma, especialmente à albumina, já que o padrão glomerular é caracterizado pela perda da albumina sérica na urina junto com proteínas de tamanho semelhante, como antitrombina, transferrina, pré-albumina, α 1-glicoproteína ácida e α 1-antitripsina, assim pode ser detectada a gravidade do dano glomerular quando da presença de proteínas maiores, como a α 2-macroglobulina e a lipoproteína b (POLI et al., 1991; NIETO et al., 1992; MOURA et al., 2002; COSTA et al., 2003; SOARES et al., 2005).

No exame de sedimento da urina podem estar presentes hemácias e leucócitos (MOURA et al., 2002; SOARES et al., 2005). Em um estudo realizado por Solano Gallego foi relatando que há de presença do DNA da *Leishmania spp.* na urina de cães acometidos com frequência de 25%, porém ainda não está esclarecida a origem desses fragmentos e nem o que define sua presença ou não na urina (FRANCESCHI et al., 2007).

O estudo realizado pelo Departamento de clínica Médica Veterinária (CLIMEV), Faculdade de Agronomia, Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEVZ), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) realizado por Torres e colaboradores (2013), buscou correlacionar a presença de parasitas nos rins ao desenvolvimento de alterações clínicas e laboratoriais, o PCR no tecido analisado se mostrou altamente sensível às lesões renais causadas pela LVC que são de ordem inflamatória .

Em estudo realizado por Solano Gallego (2009) foi possível verificar que a quantidade de parasitas não influencia nas características dessas lesões, mesmo em cães com diferentes classificações clínicas, onde a inflamação e a vasculite decorrentes da infecção podem influenciar no surgimento de tais alterações do que a presença do parasita no órgão. Mas como a insuficiência renal é a principal causa de morte na leishmaniose, é importante investigar os fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença renal nestes cães

Na urinálise nota-se a densidade urinária diminuída (entre 1,008 a 1,012) (AIELLO, 2001). A insuficiência renal é rápida e fatal, e muitas vezes sem presença de outros sinais clínicos, as lesões renais causadas pela LVC são similares em cães e humanos, mas suas patogêneses ainda não foram totalmente descritas (COSTA et al. 2003).

3.4. CONTROLE E TRATAMENTO

O método disponível para o controle da LVC, e a vacinação. Existem três tipos de vacina a da Primeira Geração, que consiste no antígeno de *Leishmania* morta, de Segunda Geração, que são as de antígenos atenuados purificados, e as de Terceira Geração, produzidas através do DNA do protozoário (NOQUEIRA; RIBEIRO, 2017). A vacina usada no protocolo de vacinação no Brasil é a Leish-Tec. Os cães que iniciam o protocolo de vacinação com Leish-Tec, deve respeitar o seguinte protocolo, primeiro vacinação em cães a partir de 4 meses de idade, com 3 doses da vacina em intervalos de 21 dias entre as doses, por via subcutânea. Caso ocorra atraso ou antecipação entre as doses da primeira vacinação (3 doses totais) de até 7 dias, não é necessária nenhuma dose adicional da vacina. Caso o atraso em qualquer uma das doses da primeira vacinação exceda 7 dias (e no máximo de 4 semanas), recomenda-se administrar uma 4ª dose adicional da vacina. Casos em qualquer uma das doses for superior a 4 (quatro) semanas, recomenda-se reiniciar o protocolo completo de vacinação (3 doses).

Deve ser assinado o certificado de vacinação pelo responsável do cão ao iniciar o protocolo vacinal, individualmente para cada animal, é necessário guardar o certificado por pelo menos 3 anos, por recomendação do MAPA. Na revacinação anual, deve-se aplicar uma dose de Leish-Tec (via subcutânea), sendo que se deve contar 1 ano a partir da data da primeira dose de vacina administrada na primeira vacinação. Em caso de atraso, o mesmo pode ser de até 4 semanas, mantendo-se a indicação de dose única nesse caso, mas se recomenda refazer o protocolo completo (3 doses) com atraso superior a 4 semanas da data ideal de revacinação anual.

Um dos métodos para prevenção é o uso de coleiras repelentes (*Scalibor*®, *leevre*®, *seresto*®) que proporciona proteção para os cães contra as picadas dos flebotômios ou repelente de uso tópico, e a realização de vigilância sorológica seguindo da eliminação dos animais soropositivos através de eutanásia, também pode ser método de prevenção, o controle do vetor também é importante na prevenção da doença, controle ambiental que consiste em medidas de ordenamento do meio, capazes de eliminar o criadouro através de

adequação do intra e peridomicílio, como áreas com vegetação, matéria orgânica acumulada e presença de animais domésticos (canídeos, galináceas, suínos, etc.) que possam servir de hábitat e alimento para o flebotomíneo, controle social é uma das táticas mais importantes para o sucesso do programa. A educação em saúde leva à sociedade o conhecimento dos possíveis locais de procriação do vetor. A sensibilização da população na adoção de medidas preventivas permite viabilizar o controle frente às dificuldades operacionais na execução das atividades, podendo resultar em redução significativa na incidência da doença.

Os protocolos terapêuticos aplicados juntos com as medidas de controle, prevenção e imunoprofilaxia são de máxima importância para que não ocorra a proliferação e disseminação do parasita, assim tendo um controle mais eficaz da doença.

O tratamento para a LVC, é realizado para o controle do parasita e redução do mesmo no hospedeiro vertebrado, através da NOTA TÉCNICA Nº 11/2016, assinada pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) e pelo MS, foi aprovado o registro do medicamento a base de *miltefosina* (*MILTEFORAN™*), como sendo único produto preconizado para o tratamento da leishmaniose visceral de cães no Brasil (BRASIL, 2016). Este medicamento foi originalmente desenvolvido para tratamento de metástases cutâneas em carcinomas mamários e posteriormente, em estudos realizados na Índia, descobriu a eficácia terapêutica no tratamento das leishmanioses, a miltefosina é um fosfolípídeo com uma estrutura similar aos compostos metabolizados pelo parasita da *Leishmania*, ela atua por inibição da síntese da membrana celular do parasito e por interrupção das vias de sinalização celulares presentes nessa membrana. Contudo, outros medicamentos são utilizados no auxílio do tratamento da leishmaniose, dentre eles estão o alopurinol e a domperidona (GREENE, 2015). O princípio ativo do *MILTEFORAN™*, o qual apresenta efeito tóxico sobre os protozoários da leishmaniose. Quanto a sua posologia, deve ser administrada pela via oral na dose de 2 Mg/Kg/dia durante 4 semanas (GREENE, 2015).

O alopurinol interrompe a síntese proteica do parasito, resultando na inibição da sua multiplicação e na morte (JERICO; NETO; KOGIKA, 2015). Este medicamento é comumente utilizado em associação a outros fármacos, uma vez que parece exercer efeitos leishmanioestáticos, é pouco tóxico e de baixo custo (ARTACHO, 2009). A sua administração é realizada por via oral na dose de 10 Mg/Kg duas vezes ao dia (BID), e resulta em melhora clínica dentro de 4 semanas. Causa poucos efeitos colaterais, dentre eles está a hiperxantínúria que pode resultar em urolitíase (GREENE, 2015).

A domperidona não tem um efeito direto sobre os hemoprotozoários, mas é utilizado em associação com outros medicamentos, devido ao seu efeito imunomodulador ajudar na redução das manifestações clínicas de animais infectados com leishmaniose (GÓMEZ-OCHOA *et al.*, 2007). O uso de novos fármacos para o tratamento da leishmaniose pode agravar ou não as lesões renais. É importante que todos os pacientes que sejam confirmados com leishmaniose sejam acompanhados para a investigação de possíveis alterações secundárias que possam trazer complicações ao animal.

A insuficiência renal é uma doença de caráter irreversível, então o tratamento tem por objetivo atrasar a progressão da doença, caso seja possível, e controlar a qualidade de vida do animal. Para isso a indicação é que haja controle dos sinais clínicos da uremia, manter os equilíbrios ácido básico, hídrico e eletrolítico, fornece nutrição adequada ao animal e diminuir a progressão da patologia tratando os distúrbios acidentais como hipertensão e infecções no trato urinário (MEAK, 2003). A hidratação correta é um fator de extrema importância no manejo dos animais com insuficiência renal, deve sempre haver água fresca disponível para esses animais (IRIS, 2019).

Cada paciente pode apresentar diferentes manifestações, por isso a terapêutica deve ser individualizada, considerando o modo de vida do paciente e dos tutores. O controle e redução do hiperparatireoidismo, hiperfosfatemia, proteinúria hipertensão, acidose metabólica e hipocalcemia pode diminuir a progressão da insuficiência renal (SENIOR 2017). Também é importante a correção da dieta é um fator muito importante no controle da insuficiência renal, já que alterações secundárias como a hipercalcemia estão diretamente ligadas com a ingestão inadequada de fósforo. Contudo a dieta deve ser prescrita pelo clínico de maneira individual e de acordo com as alterações secundárias de cada animal (BARBOSA *et al.*, 2019).

A terapia com células tronco também tem sido alvo de muitas pesquisas na medicina veterinária. O estudo realizado por Caragelasco (2017), apontou que cães com insuficiência renal, especialmente no estágio 2, podem se beneficiar com a utilização de células tronco mesenquimais, onde as células tronco mesenquimais alcançam o tecido renal e promovem sua reparação. Após a infusão as células tronco mesenquimais migram para os locais das lesões, pois expressa dois tipos de receptores de “homing” que o processo pelo qual células da medula óssea, incluindo as células tronco, as células progenitoras e células diferenciadas, o seu caminho para a medula óssea depois de ser injetado na corrente sanguínea ou na cavidade da medula óssea para o derivado de células do estroma e o ácido

hialurônico. Onde as células tronco mesenquimais vão liberar fatores de crescimento ou citocinas anti-inflamatórias no local das lesões.

As células tronco mesenquimais vão liberar micropartículas que transportam citocinas anti-inflamatórias e fatores de crescimento que promovem a reparação renal através da internalização nas células (ZHU; LERMAN 2013). Manobras como a diálise peritoneal e a hemodiálise tem sido o motivo de grandes discussões dentro da medicina veterinária, mas uma vez que apresentam alto custo, nem sempre mostram resultados significativos e muitas vezes podem causar grande estresse e desconforto aos animais (MACHADO et al., 2007).

O transplante renal tem sido alvo de grandes pesquisas, no entanto não se teve sucesso em cães devido a altas taxas de rejeição (SENIOR, 2017). Também há utilização de Ômega 3 para que o suplemento acelere o processo de filtração glomerular, de tal forma a auxiliar no tratamento e prevenção de danos renais.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A forma clínica mais comumente manifestada nos cães com LVC, é a forma sintomática, sendo que os principais sinais clínicos são, feridas ulceradas, alopecia multifocal, anorexia, apatia e descamação. O achado clínico mais frequente é a linfadenomegalia. Dentre as alterações hematológicas, a trombocitopenia é a anemia normocrômica e normocítica não regenerativa, são as de maior ocorrência.

As lesões renais na LVC são frequentes e são caracterizadas como glomerulopatias, nefrite intersticial, alterações tubulares e insuficiência renal, que podem implicar em um maior comprometimento da função renal. Em animais sintomáticos a perda de proteínas pela urina é mais elevada, do que em animais assintomáticos. Assim, as alterações renais e as tendências à alteração são mais intensas no grupo de animais sintomáticos, o que é compatível com a progressão da enfermidade em cães infectados por *Leishmania* spp. O tratamento de animais positivos para LVC é controverso, já que os quimioterápicos utilizados não são capazes de retirar totalmente o protozoário do organismo, resultando em animais persistentemente infectados, o que pode representar risco para a saúde animal e humana.

Os animais submetidos ao tratamento devem ser monitorados frequentemente, especialmente sua função renal por causa do alto potencial nefrotóxico desses fármacos em animais que podem apresentar afecção renal. O tratamento é capaz de controlar a infecção, podendo ocasionar a cura clínica do animal, ou seja, o animal deixa de apresentar sinais clínicos. Mas, recidivas dentro de meses ou anos após o final do tratamento são comuns.

E válido destacar que a LVC se trata de uma antropozoonoses de importância e de comunicação obrigatória por oferecer risco a população humana e canina local. A patologia deve receber a devida atenção para que através da sensibilização dos proprietários possam ser realizada de forma correta a fundamental medida de prevenção, tratamento e controle.

8. REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, BÁRBARA CNC DE et al. Alterações estruturais em rins de caninos naturalmente infectados por *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 15, n. 1, p. 03-05, 2008.

ALMEIDA, P. S.; MINZÃO, E. R.; MINZÃO, L. D.; SILVA, S. R.; FERREIRA, A. D.; FACCENDA, O.; FILHO, J. D. A. Aspectos ecológicos de flebotomíneos (**Diptera: Psychodidae**) em área urbana do município de Ponta Porã, estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.43, n.6, p.723-727,2010.

APICELLA, C. **Transfusão Sanguínea em Cães. 2009.** 52 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2009.

ARTACHO, N. S. **A Leishmaniose no Brasil e o Conflito Ideológico: Eutanásia ou Tratamento?** 2009. 57 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas São Paulo, 2009.

Baneth G., Koutinas A.F., Solano-Gallego L., Bourdeau P. & Ferrer L. 2008. Canine leishmaniosis: new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. **Trends Parasitol.** 24:324-330.

BARROS, R. M. **Caracterização Histopatológica da Leishmaniose Visceral Canina no Distrito Federal.** 2011. 116 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

BASTOS, T. S. A. **Estudos Introdutórios Sobre Flebotomíneos.** 2012. 36 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

BENETH, Gad; GALLEGO, Laia Solano. Doenças causadas por protozoário: Leishmanioses. IN: GREENE, Craig E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4^aed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015, p. 768-784

BOGGIATTO, P. M. ; Transplacental transmission of leishmania infantum as a means for continued disease incidence in north america. **PLoS. Negl. Trop. Dis.** 5(4) e1019. Abril 2011. Disponível em: Acesso em 10 de novembro de 2021.

BRASIL. **Guia de vigilância epidemiológica**, 7^a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Nota Técnica N° 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA**. 2016. Disponível em: <https://www.apipa10.org/images/apipa/downloads/nota-tecnica-milteforan.pdf>. Último acesso em 19 de maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Técnica n° 48 /2011**. Esclarecimentos sobre o diagnóstico sorológico da leishmaniose visceral canina utilizado na rede pública de saúde. Brasília, 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nt_48_2011_diagnostico_lvc_19_9_2011.pdf>. Acesso em: 20 de novembro de 2019.

COUTINHO, M. T.; LINARDI, P. M. Can fleas from dogs infected with canine visceral leishmaniasis transfer the infection to other mammals? **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 147, n. 3/4, p. 320-325. 2007.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Revista do Instituto de Medicina tropical**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 151-156, 2006.

DANTAS-TORRES, F. et al. Detection of leishmania infantum in rhipicephalus sanguineus ticks from Brazil and Italy. **Parasitol Res**, 2010: 857-860.

FEITOSA, M. M.; IKEDA, F. A.; LUVIZOTTO, M. C. R.; PERRI, S. H. V. Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba – São Paulo(Brasil). **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 5, n. 28, p. 36-44, 2000.

FEITOSA, M. M., et al. Avaliação liquórica de cães, com ou sem sintomatologia neurológica, naturalmente acometidos por leishmaniose visceral. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, 2005: 61-69.

GONTIJO, C. M. F. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista brasileira de epidemiologia**, 2004: 338-349.