



**FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA**  
**CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**MARIA CAROLINA FERREIRA CIRNE RAMALHO**

**PROTOCOLOS DE TRATAMENTO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA  
(LVC) NO MUNDO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

JOAO PESSOA  
2022

MARIA CAROLINA FERREIRA CIRNE RAMALHO

**PROTOCOLOS DE TRATAMENTO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA  
(LVC) NO MUNDO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Coordenação do Curso de Graduação em Medicina  
Veterinária da Faculdade de Enfermagem Nova  
Esperança como exigência para obtenção do título  
de Bacharel em Medicina Veterinária.

**ORIENTADORA:** Prof.<sup>a</sup> Dra. Patricia Aguiar de Oliveira

JOAO PESSOA  
2022

R136p

Ramalho, Maria Carolina Ferreira Cirne

Protocolos de tratamento para Leishmaniose Visceral Canina (LVC) no mundo: Uma Revisão Integrativa / Maria Carolina Ferreira Cirne Ramalho. – João Pessoa, 2022.

30f.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. D<sup>ª</sup>. Patricia Aguiar de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Zoonose. 2. Flebotomíneo. 3. Doença Parasitária. 4. Protozoário. 5. Leishmania. I. Título.

CDU: 619:576.8

MARIA CAROLINA FERREIRA CIRNE RAMALHO

**PROTÓCOLOS DE TRATAMENTO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA  
(LVC) NO MUNDO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC apresentado pela aluna **MARIA CAROLINA FERREIRA CIRNE RAMALHO** do Curso de Bacharelado em Medicina Veterinária, tendo obtido o conceito **10,0 (Dez)**, conforme a apreciação da Banca Examinadora.

Aprovado em 05 de dezembro 2022.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Patricia Aguiar de Oliveira – Orientadora  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Sandra Batista dos Santos – Membro  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança

---

Prof. Dr. Artur da Nobrega Carreiro – Membro  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança

## RESUMO

A Leishmaniose visceral canina (LVC) é uma zoonose de extrema importância na saúde pública, de distribuição mundial, com grande escala de casos registrados no Brasil, sendo o único país que ainda utiliza como protocolo eutanásia. É causada pelo protozoário gênero *Leishmania* e tem como principal hospedeiro o cão doméstico. Para que ocorra a transmissão, é obrigatória a presença do vetor hematófago *Lutzomyia longipalpis*. O diagnóstico da doença é bastante difícil, já que 60 a 80% dos animais soropositivos são assintomáticos e as manifestações clínicas são muito inespecíficas. Após mudanças realizadas pelo Ministério da Saúde, atualmente é permitido realizar o tratamento dos animais positivos para LVC, no qual o medicamento mais aceito é a miltefosina, porém, independente do tratamento, o melhor método contra a LVC é a prevenção. Este estudo tem como objetivo destacar uma diversidade de protocolos que obtém remissão da doença pelo mundo, trazendo em forma de revisão bibliográfica 18 protocolos extraídos de 36 artigos selecionados. Justifica-se o estudo como uma possibilidade de intervenção para atuação do Médico Veterinário no tratamento e controle da LVC.

**Palavras chave:** zoonose; flebotomíneo; doença parasitária; protozoário *Leishmania*.

## ABSTRACT

Canine visceral leishmaniasis (CVL) is a zoonosis of extreme importance in public health, with worldwide distribution, with a large scale of cases registered in Brazil, being the only country that still uses euthanasia as a protocol. It is caused by the protozoan genus *Leishmania* and its main host is the domestic dog. For transmission to occur, the presence of the hematophagous vector *Lutzomyia longipalpis* is mandatory. The diagnosis of the disease is quite difficult, since 60 to 80% of seropositive animals are asymptomatic and the clinical manifestations are very nonspecific. After changes made by the Ministry of Health, it is currently allowed to treat animals positive for CVL, in which the most accepted drug is miltefosine, however, regardless of the treatment, the best method against CVL is prevention. This study aims to highlight a diversity of protocols that achieve remission of the disease around the world, bringing in the form of a bibliographical review 18 protocols extracted from 36 selected articles. The study is justified as a possibility of intervention for the veterinarian in the treatment and control of CVL.

**Keywords:** sand fly; parasitic disease; *Leishmania* protozoan.

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1-** Catalogação dos artigos aprovados nos critérios de inclusão, partindo do ano 2012 até 2021, contendo título, protocolo e país de origem.

**Quadro 2-** Associações terapêuticas dos estudos associados e suas frequências.

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

**LVC – Leishmaniose Visceral Canina**

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	9
<b>2.1. Objetivo Geral</b> .....	9
<b>2.2. Objetivos Específicos</b> .....	9
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	10
<b>3.1. Caracterização</b> .....	10
<b>3.2. Imunopatogênese</b> .....	11
<b>3.3. Diagnóstico</b> .....	12
<b>3.4. Tratamento</b> .....	12
<b>4. MÉTODOLOGIA</b> .....	14
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	16
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	22
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	23
<b>APENDICE</b> .....	26

## 1. INTRODUÇÃO

Leishmaniose Visceral Canina (LVC) é considerada uma doença frequentemente fatal em cães. A principal espécie responsável pela infecção nesses animais é a *Leishmania infantum*, onde a transmissão ocorre durante a alimentação de flebotomíneos infectados em áreas de pelo escasso. A maior parte dos infectados não desenvolvem sinais clínicos, no entanto, animais soropositivos podem apresentar essas manifestações, ainda alguns podem aparentar clinicamente saudáveis (SOLANO-GALLEGO et al., 2009).

Respostas imunes e manifestações clínicas da Leishmaniose canina (Lcan) podem variar em quadros subclínicos (BOTTERO et al. 2006). ou em quadros mais graves (SOLANO-GALLEGO et al., 2009). A imunidade protetora é mediada por linfócitos TCD4 +, Th1 (T helper 1) (STRAUSS-AYALI, et al., 2007). Na *Leishmania infantum* as respostas Th1 e Th2 (T helper 2) determinam controle ou progressão da doença (BANETH et al., 2008). A maioria dos animais infectados desenvolvem imunidade mediada por células, durante a progressão da doença essas respostas diminuem e a Lcan é marcada por uma resposta humoral não protetora (BANETH et al., 2008).

De forma geral os principais sinais clínicos inerentes a LVC são: caquexia, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, hipergamaglobulinemia e linfadenopatia (SILVA; WINCK, 2018). Essa enfermidade envolve diversos órgãos, contudo apresenta diversas manifestações clínicas e inespecíficas, lesões cutâneas são muito comuns, podendo ser observadas simultaneamente a outros sinais, a doença renal é a principal causa de morte desses animais (SOLANO-GALLEGO et al., 2011).

As respostas ao tratamento são variáveis, os doentes renais podem apresentar menor taxa de recuperação quando comparados aos que não têm comprometimento renal (SOLANO-GALLEGO et al., 2011). Alguns medicamentos podem contribuir para a melhora dos sinais clínicos, mas não para cura estéril (HOSEIN; BLAKE; SOLANO-GALLEGO, 2017). As drogas utilizadas são miltefosina (Milteforan® Virbac), alopurinol (HOSEIN; BLAKE; SOLANO-GALLEGO, 2017). A domperidona demonstrou melhorar a imunidade mediada por células (GÓMEZ-OCHOA et al., 2009). Vacinas e terapias são importantes no tratamento, recuperam a imunidade, reduzem a progressão e transmissão da doença (TOEPP; PETERSEN, 2020).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Comparar os principais trabalhos publicados entre o ano de 2012 a 2021, afim de extrair os principais protocolos utilizados e seus países de origem, buscando-se oferecer uma visão mais ampla das possibilidades de escolha terapêuticas para os Médicos Veterinários atuantes nas áreas de clínica médica de pequenos animais.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Apresentar os protocolos identificados nos artigos selecionados pelo mundo
- Mostar as associações terapêuticas dos estudos associados e suas frequências.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. Caracterização

No Brasil, a Leishmaniose é considerada uma zoonose endêmica que se tornou um crescente problema de saúde pública (BRASIL., 2010). Essas enfermidades possuem características crônica, causadas por parasitas do gênero *Leishmania ssp.* (TOEPP; PETERSEN, 2020). Podem se apresentar em Leishmaniose Tegumentar (LT) divididas em cutânea, mucocutânea, cutânea difusa e Leishmaniose Visceral (LV), sendo essa última considerada a mais grave e fatal, e ainda a Leishmaniose Dérmica Pós-Calazar (LDPC) (JERICÓ, MÁRCIA MARQUES. KOGIKA; NETO, 2015)

A transmissão ocorre através da picada das fêmeas do flebotomíneo, podendo acometer o homem e hospedeiros mamíferos (GONTIJO; MELO, 2004). Esses vetores são do gênero *Lutzomyia*, onde o protozoário da *Leishmania infantum* é considerado o agente causador mais importante da LV em cães (DANTAS-TORRES, 2009).

O cão (*Canis familiaris*) é apontado como principal fonte de infecção sendo mais acometidos que os humanos (BRASIL, 2014). A doença nesses animais possui caráter sistêmico crônico com ampla variedade de sinais clínicos, passando desde assintomáticos, oligossintomáticos até estágios mais severos que podem ser fatais, esses fatores estão associados a fase em que patologia se encontra e condições imunológicas do hospedeiro (GONTIJO; MELO, 2004).

Dentre os principais sinais clínicos estão perda de peso, hipergamaglobulinemia, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia e linfadenopatia, no entanto o sistema celular pode desenvolver uma resposta imune efetiva e os parasitos vir a não desenvolver (SILVA; WINCK, 2018). Mas, se a resposta imune não for eficiente, o parasita pode se disseminar da pele para os órgãos via macrófagos. (GONTIJO; MELO, 2004).

As leishmanias necessitam de dois hospedeiros para completar o ciclo, onde promastigotas metacíclicas infectam o hospedeiro vertebrado (HOSEIN; BLAKE; SOLANO-GALLEGO, 2017). As formas flageladas são fagocitadas no local da picada (KAYE e SCOTT, 2011). Em macrófagos se diferenciam em amastigotas (FARIA et al, 2012). Onde se multiplicam causando o seu rompimento liberando amastigotas para futuras infecções em outras células fagocíticas (HOSEIN; BLAKE; SOLANO-GALLEGO, 2017).

### 3.2. Imunopatogênese

Os cães expostos a *L. infantum* podem desenvolver manifestações clínicas ou subclínicas, essas infecções são influenciadas por respostas imunes mediadas por células, que ativam macrófagos induzindo a eliminação dos parasitas intracelulares (HOSEIN; BLAKE; SOLANO-GALLEGO, 2017). Na Leishmaniose canina respostas protetoras foram associadas à produção de T helper 1 (Th1), Interferon gama (IFN- $\gamma$ ), Interleucina 2 (IL-2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (CARRILLO; MORENO, 2009). Esse mecanismo é envolvido na ativação macrófagos e produção de óxido nítrico que é conhecido por seu mecanismo microbicida importante na eliminação do parasita (HOSEIN; BLAKE; SOLANO-GALLEGO, 2017).

Esse tipo de resposta caracteriza um estado subclínico da doença, baixos detecção de parasitas no teste de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), baixos títulos de anticorpos no Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) mas forte resposta celular, a exposição prolongada ao antígeno pode mudar as respostas T para uma resposta regulatória no qual o crescimento do parasito é irrestrito (TOEPP; PETERSEN, 2020). A exaustão das células T em cães, foi associada a redução de células Th1CD4+ e um aumento da IL-10 e diminuição de IFN- $\gamma$  (TOEPP; PETERSEN, 2020).

Durante a interação das células B e T, há ativação de células B com produção de anticorpos anti-leishmania, da mesma forma essas células B funcionam como células apresentadoras de antígeno, ativando células T auxiliares (TOEPP; PETERSEN, 2020). As células B exercem um papel significativo na resposta humoral, esse processo ocorre nas infecções subclínicas em níveis mais baixos (TOEPP; PETERSEN, 2020). A progressão da doença é marcada pela produção de anticorpos IgG não específicos (TOEPP; PETERSEN, 2020). Esses anticorpos se ligam aos antígenos da leishmania estimulando a produção de IL-10 por macrófagos (GIBSON et al., 2010; MILES et al., 2005).

As células B produzem IL-10 que atuam negativamente na proliferação de células T, essa proliferação causa um desequilíbrio no controle do crescimento do parasita (TOEPP; PETERSEN, 2020). A IL-10 inibe a resposta Th1 e favorece a resposta Th2 em consequência da ativação de linfócitos B e alta produção de anticorpos (DE FREITAS; NUNES-PINHEIRO, 2013).

Na resposta Th2 as citocinas como IL-10, Fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ) e IL-4 estão associadas a doença disseminada, aumento da atividade das células B e consequente hipergamaglobulinemia (BANETH et al., 2008). A evolução da doença é marcada

por propriedades imunossupressoras da IL-10 e células TCD4+ disfuncionais (BEASLEY et al., 2021)). Altos níveis de anticorpos são apresentados no ELISA (TOEPP; PETERSEN, 2020).

### **3.3. Diagnóstico**

No diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina são utilizados métodos sorológicos como Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) na triagem, e a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) como confirmatório (SILVA; WINCK, 2018). O resultado para ELISA considera-se soror reagente quando o valor da Densidade Ótica (OD) é igual ou superior a 3 desvios-padrões do ponto de corte (cut-off) do resultado do controle negativo (BRASIL, 2014). Para RIFI na diluição 1:40 são considerados suspeitos, necessitando de outros exames, títulos quatro vezes maiores devem ser considerados diagnósticos, consequentemente resultados 1:160 são considerados positivos em áreas endêmicas (RIBEIRO et al., 2013).

### **3.4. Tratamento**

Alguns medicamentos são utilizados nos tratamentos, capazes de melhorar a clínica do animal por um determinado tempo, mas não eliminam a doença definitivamente (MANNA et al., 2015). No manejo da LVC existe um ponto crítico relacionado a conduta da doença, por se tratar de uma zoonose, em razão disso, são necessárias opções terapêuticas que propiciem uma melhor resposta imune efetiva, onde se consiga combater o protozoário (KROLOW et al., 2022). Ainda se encontram muitas dificuldades durante o tratamento, a quimioterapia é a forma mais eficiente para beneficiar os animais doentes (MIRÓ et al., 2011).

No Brasil, atualmente o único medicamento legalizado para tratamento de animais soropositivos é a miltefosina (MAPA, 2016). O Brasileish é um grupo de pesquisadores fundado em 2011 com foco em Leishmaniose Visceral Canina que recomenda um protocolo de tratamento embasado nos sinais clínicos, exames laboratoriais e sorológicos, que auxilia a determinar qual melhor escolha de fármacos e suas associações, onde são citados a miltefosina, alopurinol, domperidona e vacina Leishtec que pode ser utilizada nos protocolos de tratamento (BRASILEISH, 2018).

A Miltefosina impede a formação do receptor glicosil fosfatidil inositol (GPI), responsável pela persistência das leishmanias intracelulares, afeta a biossíntese de fosfolípases e proteínas C, o metabolismo dessa ação pode prejudicar a formação de glicoproteínas e glicolípídeos membranares do parasita provocando apoptose, o que a torna potencialmente leishmanicida (NOGUEIRA et al., 2019). Apresenta lenta absorção, 94% de biodisponibilidade e eliminação plasmática em torno de 159 horas, resultando em uma concentração sanguínea 5 a 6 vezes mais alta (REGUERA et al., 2016).

O alopurinol pode ser utilizado em terapias de manutenção, monoterapia ou em associações, após a administração oral, ocorre a metabolização do fármaco pelas leishmanias, onde o subproduto desta ação é um análogo inativo da inosina, que ao integrar-se ao RNA do parasita ocasiona transcrição de proteína defeituosa (MANNA et al., 2009). Resultando na inibição do crescimento do parasita (SEGARRA et al., 2017).

A Domperidona bloqueia os receptores de dopamina (PALTRINIERI et al., 2020). Essa ação resulta na liberação de serotonina e conseqüentemente prolactina (GÓMEZ-OCHOA et al., 2009). Habitualmente conhecida como hormônio da lactação, em níveis circulantes maiores são capazes de promover respostas imunes do tipo Th1 (KROLOW et al., 2022). Resposta importante no combate intracelular das leishmanias (TOEPP; PETERSEN, 2020).

Durante o progresso da doença do estágio subclínica para doença manifesta ocorre a exaustão das células T, ocasionalmente, devido à longa exposição aos parasitas da leishmania, a resposta relacionada ao controle da doença pode ser recuperada (TOEPP; PETERSEN, 2020). A LeishTec foi capaz de demonstrar que a vacinação como imunoterapia, foi capaz de prevenir a progressão e mortalidade dos animais infectados (TOEPP et al., 2018).

#### 4. MÉTODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura integrativa, sendo esta definida como uma busca mais abrangente objetivando a síntese de sintetização dos conhecimentos e a introdução da aplicabilidade dos resultados de estudos significativos na prática (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2019)(SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2019). Orientado por Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (MOHER et al., 2009).

No desenvolvimento do trabalho, foram executadas seis etapas, relacionadas a busca do material da pesquisa: (1) estabelecimento da pergunta norteadora; (2) pesquisa da amostra com base no referido assunto e critérios de inclusão e exclusão empregados; (3) coleta dos dados nos referidos artigos; (4) busca crítica dos artigos incluídos, evidenciando as conclusões de cada estudo; (5) resultados dos estudos selecionados, destacando-se principais objetivos avaliados e descritos; (6) síntese dos achados para construção da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2019).

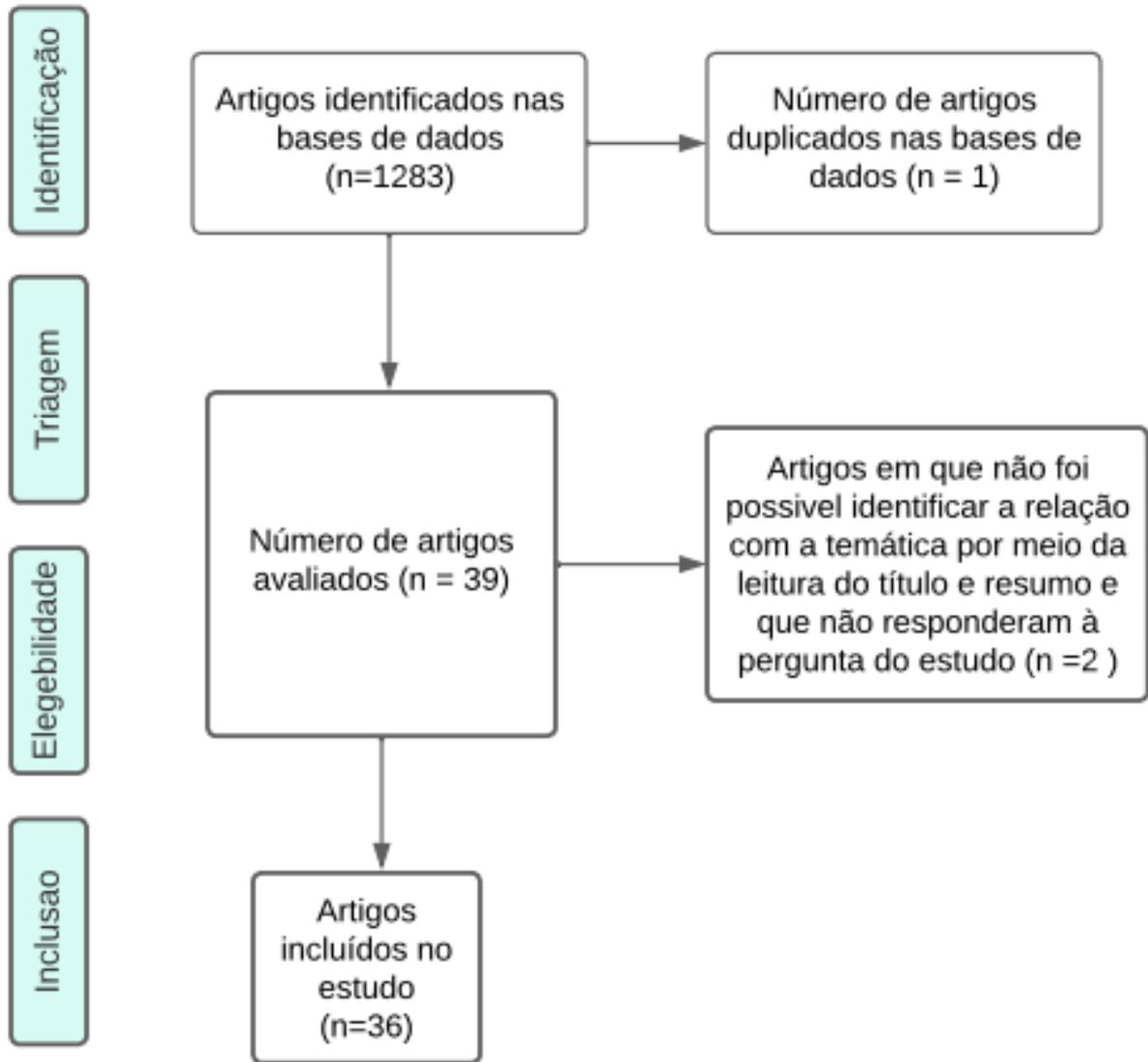
Na primeira fase, estabeleceu-se o questionamento que direcionou a realização do estudo: Quais as intervenções terapêuticas mais utilizadas nos tratamentos da LVC dos últimos 10 anos?

A segunda fase, consistiu na busca da amostra através das bases de dados eletrônicas: Google acadêmico, periódicos da CAPES, seguindo os seguintes descritores: Tratamento Leishmaniose Visceral Canina OR (*Tratament Canine Visceral Leishmaniasis*) OR Terapêutica Leishmaniose Visceral Canina, OR (*Terapy Canine Visceral*).

Para a coleta de dados do referido trabalho, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: pesquisas que foram publicados entre os anos 2012 a 2021, que correspondessem a pergunta responsável por nortear o presente trabalho, onde foram utilizados termos em inglês e português como indexadores das bases de dados: “Leishmaniose Visceral Canina” e “Protocolo de Tratamento Leishmaniose Visceral Canina”. Foram excluídos os demais tipos de revisões, notas editoriais, relatos de casos e publicações duplicadas nas bases de dados.

Primariamente os estudos foram selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos por um pesquisador autônomo. Os dados foram coletados no mês de agosto de 2022, a partir da elaboração de uma tabela para tal finalidade, contendo número de identificação, título dos artigos, protocolo terapêuticos, país de origem e ano de publicação (Apêndice A).

Por fim, realizou-se a análise crítica dos estudos aprovados nos critérios de inclusão aqui estabelecidos, a partir da leitura na íntegra por 1 pesquisador independente. Figura 1 descreve-se o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos.



**Figura 1-** Flowchart dos estudos. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2022.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram extraídos 18 protocolos de tratamento, coletados a partir da análise de 36 artigos, sendo estes originados dos seguintes países: Brasil, Itália, França, Grécia, Espanha, Israel, Estados Unidos, Portugal e Argentina. Estes mesmos artigos foram catalogados, afim de identificar os principais protocolos utilizados (Quadro 1).

**Quadro 1-** Catalogação dos artigos aprovados nos critérios de inclusão, partindo do ano 2012 até 2021, contendo título, protocolo e país de origem.

Nº	Título	Protocolo	Ano	País
1	Efficacy of Combined Therapy with Liposome-Encapsulated Meglumine Antimoniate and Allopurinol in Treatment of Canine Visceral Leishmaniasis	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2012	Brasil
2	Monitoring the reverse to normal of clinicopathological findings and the disease free interval time using four different treatment protocols for canine leishmaniosis in an endemic area	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2012	Itália
3	One-year clinical and parasitological follow-up of dogs treated with marbofloxacin for canine leishmaniosis	Marbofloxacina	2012	França
4	Treatment of canine leishmaniosis with aminosidine at an optimized dosage regimen: A pilot open clinical trial	Aminosidina	2012	Grécia
5	A single-centre, open-label, controlled, randomized clinical trial to assess the preventive efficacy of a domperidone-based treatment programme against clinical canine leishmaniasis in a high prevalence area	Domperidona	2014	Espanha
6	Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2015	Itália
7	Proteinuria reduction after treatment with miltefosine and allopurinol in dogs naturally infected with leishmaniasis	Miltefosina + Alopurinol	2016	Itália
8	Changes in serum biomarkers of oxidative stress after treatment for canine leishmaniosis in sick dogs	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2016	Espanha
9	Serum apolipoprotein-A1 as a possible biomarker for monitoring treatment of canine leishmaniosis	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2016	Espanha
10	TLR-2 and TLR-4 transcriptions in unstimulated blood from dogs with leishmaniosis due to <i>Leishmania infantum</i> at the time of diagnosis and during follow-up treatment	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2016	Espanha

11	Early reduction of Leishmania infantum-specific antibodies and blood parasitemia during treatment in dogs with moderate or severe disease	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2016	Espanha
12	Allopurinol Resistance in Leishmania infantum from Dogs with Disease Relapse	Alopurinol	2016	Israel
13	Treatment of canine leishmaniasis with marbofloxacin in dogs with renal disease	Marbofloxacin	2017	Espanha
14	Randomized, allopurinol-controlled trial of the effects of dietary nucleotides and active hexose correlated compound in the treatment of canine leishmaniosis	Antimoniato de meglumina + Alopurinol + Impromune	2017	Espanha
15	Prevention of disease progression in Leishmania infantum-infected dogs with dietary nucleotides and active hexose correlated compound	Cetazonazol + Metronidazol + Alopurinol	2017	Brasil
16	Prevention of disease progression in Leishmania infantum-infected dogs with dietary nucleotides and active hexose correlated compound	Suplemento alimentar Impromune	2018	Espanha
17	Randomized, controlled, double-blinded field trial to assess Leishmania vaccine effectiveness as immunotherapy for canine leishmaniosis	Vacina LeishTec	2018	EUA
18	Hepatic fibropoiesis in dogs naturally infected with Leishmania (Leishmania) infantum treated with liposome-encapsulated meglumine antimoniate and allopurinol	Alopurinol	2018	Brasil
19	Changes in the concentration of anti-Leishmania antibodies in saliva of dogs with clinical leishmaniosis after short-term treatment	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2018	Espanha
20	Meglumine antimoniate and Miltefosine Combined With Allopurinol Sustain Pro-inflammatory Immune Environments During Canine Leishmaniosis Treatment	1. Miltefosina + Alopurinol 2. Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2019	Portugal
21	Short term impacts of meglumine antimoniate treatment on kidney function in dogs with clinical leishmaniosis	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2019	Espanha
22	Clinical and Immunological Response in Dogs Naturally Infected by L. infantum Treated with a Nutritional Supplement	Nutracético	2019	Itália
23	Evaluation of nephrotoxicity and ototoxicity of aminosidine (paromomycin)-allopurinol combination in dogs with leishmaniosis due to Leishmania infantum: A randomized, blinded, controlled study	Antimoniato de meglumina + alopurinol	2019	Espanha

24	Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by <i>Leishmania infantum</i> in Brazil	Miltefosina	2019	Brasil
25	Clinical and Immunological Response in Dogs Naturally Infected by <i>L. infantum</i> Treated with a Nutritional Supplement	Nutracêutico	2019	Itália
26	A randomized, blinded, controlled clinical trial comparing the efficacy of aminosidine (paromomycin)-allopurinol combination with the efficacy of meglumine antimoniate-allopurinol combination for the treatment of canine leishmaniasis due to <i>Leishmania infantum</i>	1. Aminosidina + Alopurinol 2. Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2020	Grécia
27	Monitoring of serum and urinary biomarkers during treatment of canine visceral leishmaniasis	Miltefosina + Alopurinol	2020	Brasil
28	Therapeutic Efficacy of a Mixed Formulation of Conventional and PEGylated Liposomes Containing Meglumine Antimoniate, Combined with Allopurinol, in Dogs Naturally Infected with <i>Leishmania infantum</i>	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2020	Brasil
29	Potential of Artesunate in the treatment of visceral leishmaniasis in dogs naturally infected by <i>Leishmania infantum</i> : Efficacy evidence from a randomized field trial	1. Artemisina 2. Antimoniato de meglumina + Alopurinol	2020	França
30	Comparison of Two Dosing Regimens of Miltefosine, Both in Combination With Allopurinol, on Clinical and Parasitological Findings of Dogs With Leishmaniasis: A Pilot Study	Miltefosina + Alopurinol	2020	França
31	Allopurinol y domperidona en el tratamiento de leishmaniosis visceral canina	Alopurinol + Domperidona	2020	Argentina
32	Immunophenotyping of Peripheral Blood, Lymph Node, and Bone Marrow T Lymphocytes During Canine Leishmaniasis and the Impact of Antileishmanial Chemotherapy	1. Miltefosina + Alopurinol 2. Antimoniato de Meglumina + Alopurinol	2020	Portugal
33	Comparative study of the use of miltefosine, miltefosine plus allopurinol, and allopurinol in dogs with visceral leishmaniasis	Miltefosina + Alopurinol	2020	Brasil
34	Nutritional adjuvants with antioxidant properties in the treatment of canine leishmaniasis	Metronidazol + cetoconazol + Alopurinol + Adjuvantes nutricionais	2021	Brasil
35	Antileishmanial efficacy and tolerability of combined treatment with non-ionic surfactant vesicle formulations of sodium stibogluconate and paromomycin in dogs	Estibogluconato de sódio + Paramomicina	2021	Espanha

36	Effect of domperidone (leisguard®) on antibody titers, inflammatory markers and creatinine in dogs with leishmaniosis and chronic kidney disease	Domperidona	2021	Itália
----	--	-------------	------	--------

Fonte: Elaboração própria, 2020.

A partir da coleta de dados, foi possível identificar os principais protocolos utilizados no controle e tratamento dos animais soropositivos para Leishmaniose Visceral Canina. Posto isso, o protocolo que apresentou em maior frequência, em torno 37,5%, foi o Antimoniato de meglumina + Alopurinol, relatos nos países: Brasil, Itália, Espanha, Grécia, Portugal e França (Figura 2).

Segundo Silva et al., 2012, o protocolo de Antimoniato de meglumina + Alopurinol no ano em que seu trabalho foi publicado, era definido como o protocolo de primeira escolha para o tratamento da LVC. Neste mesmo trabalho de origem brasileira, o autor relatou que o uso concomitante destes dois fármacos citados acima resultou em uma melhora significativa no quadro clínico dos animais infectados estudados no mesmo (Silva et al., 2012).

Apesar do espaço de tempo considerável, trabalhos mais recentes publicados na França fizeram a utilização deste mesmo protocolo (Antimoniato de meglumina + Alopurinol), de modo que os resultados acurados nos trabalhos mais atuais foram semelhantes ao inicialmente citado por Silva et al., 2012, vale-se ressaltar que, estes mesmos autores identificaram uma diminuição considerável na carga parasitária identificada nos animais avaliados após 2 meses deste mesmo tratamento (Larussi et al., 2020; Silva et al., 2012).

O Alopurinol é um medicamento parasiticida, que se destaca por ser um medicamento de apresentação oral, além de sua eficiência no controle dos sinais clínicos provocados pela LVC ter sido relatada em diversos trabalhos, posto que este mesmo medicamento é utilizado nas terapias de manutenção (Miró., 2008). Contudo, a eliminação completa do parasita não é possível (Silva et al., 2012).

O antimoniato de meglumina é caracterizado por ser um medicamento leishmanicida de uso humano, que quando utilizado em cães contaminados por LVC foi capaz de demonstrar redução da infecção dos flebotomíneos (Miró et al., 2011).

No entanto, em 11 de julho de 2008 a portaria de nº 1.426, publicada pelo Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) proibiu no território Brasileiro a utilização de medicamentos de uso humano no tratamento da LVC, alegando que as utilizações dos mesmos

podem levar a formação de cepas mais resistentes, implicando nos tratamentos humanos (MAPA, 2008).

Em segundo lugar destacou-se o protocolo de Miltefosina + Alopurinol, na frequência de 12,5% tendo este sido utilizado em países como: Itália, Portugal, Brasil e França (Figura 2). O protocolo Miltefosina + Alopurinol foi o segundo mais utilizado, sendo este protocolo uma boa alternativa para cães que são diagnosticados com quadro clínico de insuficiência renal, as principais vantagens destes fármacos é que ambos possuem baixa toxicidade e consequentemente sobrecarregam menos os rins (Proverbio et al., 2016).

Segundo Bianciardi et al., 2009, é de suma importância que o protocolo escolhido para o tratamento da LVC atenda às necessidades clínicas particulares de cada animal, principalmente aqueles que já estejam em um estágio mais avançado da doença e consequentemente apresentem comprometimento renal

**Figura 2.** Protocolos identificados nos artigos selecionados pelo mundo



Percebeu-se também que os protocolos que continham apenas um único fármaco sem associações concomitantemente, apresentaram-se todos com a mesma baixa frequência de utilização, no percentual de 5%, nos estudos acurados. Entre eles estão: Marbofloxacina, Alopurinol, Nutraceutico, Domperidona (Quadro 2).

**Quadro 2-** Associações terapêuticas dos estudos associados e suas frequências.

Nº	Associações terapêuticas	Nº	%	Países
1	Antimoniato de meglumina + Alopurinol	15	37,5	Brasil, Itália, Espanha, Grécia, Portugal, França
2	Miltefosina + Alopurinol	05	12,5	Itália, Portugal, Brasil, França
3	Marbofloxacina	02	5	França, Espanha
4	Alopurinol	02	5	Israel, Brasil
5	Nutraceutico	02	5	Itália
6	Domperidona	02	5	Espanha, Itália
7	Aminosidina	01	2,5	Grécia
8	Antimoniato de meglumina + Alopurinol + Impromune	01	2,5	Espanha
9	Cetoconazol + Metronidazol + Alopurinol	01	2,5	Brasil
10	Estibogluconato de sódio + paramomicina	01	2,5	Espanha
11	Impromune	01	2,5	Espanha
12	Metronidazol + Cetoconazol + Alopurinol + Adjuvantes nutricionais	01	2,5	Brasil
13	Miltefosina	01	2,5	Brasil
14	Leishtec	01	2,5	Estados Unidos
15	Metronidazol + cetoconazol + Alopurinol	01	2,5	Brasil
16	Aminosidina + Alopurinol	01	2,5	Grécia
17	Artemisina	01	2,5	França
18	Alopurinol + Domperidona	01	2,5	Argentina

Fonte: Elaboração própria, 2022.

Por fim, é possível compreender o porquê de a frequência de fármacos utilizados em monoterapias como: Marbofloxacina, Alopurinol, Nutracêutico, Domperidona terem resultado em frequências de utilizações baixas, quando comparadas aos fármacos aqui já citados. O autor Ribeiro, 2017, em uma de suas publicações, ressaltou a importância de os tratamentos para a doença aqui estudada serem compostos por uma combinação de drogas imunomoduladoras, leishmanicidas e leishmaniostáticas.

## 6. CONCLUSÃO

Dentre os artigos avaliados observou-se uma heterogeneidade dos protocolos, destacou-se principalmente o Antimoniato de meglumina + Alopurinol e a Miltefosina + Alopurinol apresentados em maior frequência, onde ambos os tratamentos possuem a facilidade de administração oral, como também classificados como fármacos com baixo nível de toxicidade e boa remissão para ambos.

Concluindo-se que, os resultados aqui encontrados poderão nortear qual a melhor conduta terapêutica os Médicos Veterinários deverão adotar mediante a individualidade de cada paciente, ressaltando-se que serão necessárias pesquisas mais aprofundadas na área para conseguir um resultado fidedigno.

## REFERÊNCIAS

- BANETH, G. et al. Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. **Trends in Parasitology**, v. 24, n. 7, p. 324–330, 2008.
- BEASLEY, E. A. et al. Epidemiologic, Clinical and Immunological Consequences of Co-Infections during Canine Leishmaniosis. **Animals**, v. 11, n. 11, p. 3206, 2021.
- BIANCIARDI, P., BROVIDA, C., VALENTE, M., ARESU, L., CAVICCHIOLI, L., VISCHER, C., GIROUD, L.; CASTAGNARO, M. Administration of miltefosine and meglumine antimoniate in healthy dogs: Clinicopathological evaluation of the impact on the Kidney. **Toxicol. Pathol.**, n. 37, p. 770-775, 2009.
- BOTTERO, E.; POGGI, M.; VIGLIONE, M. Lesioni papulari indotte da *Leishmania* spp. in 8 cani giovani. **Veterinaria**, v. 20, n. January 2006, p. 33–36, 2006.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Ed.1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL; SAÚDE, M. DA. Doenças infecciosas e parasitárias. **Ministério da Saúde**, v. 8º edição, p. 192, 2010.
- BRASILEISH, G. DE E. EM L. A. **Diretrizes Para o Diagnóstico, Estadiamento, Tratamento e Prevenção da Leishmaniose Canina**. p. 16, 2018.
- CARRILLO, E.; MORENO, J. Cytokine profiles in canine visceral leishmaniasis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 128, n. 1–3, p. 67–70, 2009.
- DANTAS-TORRES, F. Canine leishmaniosis in South America. **Parasites and Vectors**, v. 2, n. SUPPL.1, p. 1–8, 2009.
- DE FREITAS, J. C. C.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S. Leishmanioses: Uma abordagem sobre as imunoglobulinas e as citocinas envolvidas na infecção e na vacinação. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 7, n. 3, p. 193–204, 2013.
- DOS SANTOS NOGUEIRA, F. et al. Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil. **Parasites and Vectors**, v. 12, n. 1, p. 1–11, 2019.
- FARIA, M. S.; REIS, F. C. G.; LIMA, A. P. C. A. Toll-like receptors in *Leishmania* infections: Guardians or promoters? **Journal of Parasitology Research**, v. 2012, 2012.
- GIBSON-CORLEY, K. N. et al. A deficiency in the B cell response of C57BL/6 mice correlates with loss of macrophage-mediated killing of *Leishmania amazonensis*. **International Journal for Parasitology**, v. 40, n. 2, p. 157–161, 2010.
- GÓMEZ-OCHOA, P. et al. Use of domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniasis: A clinical trial. **Veterinary Journal**, v. 179, n. 2, p. 259–263, 2009.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 338–349, 2004.

HOSEIN, S.; BLAKE, D. P.; SOLANO-GALLEGO, L. Insights on adaptive and innate immunity in canine leishmaniosis. **Parasitology**, v. 144, n. 1, p. 95–115, 2017.

JERICÓ, MÁRCIA MARQUES. KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. DE A. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Ed.Roca, 2015.

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

LARUSSI, F. et al. Comparison of Two Dosing Regimens of Miltefosine, Both in Combination With Allopurinol, on Clinical and Parasitological Findings of Dogs With Leishmaniosis: A Pilot Study. v. 7, n. December, p. 2–11, 2020. MANNA, L. et al. Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. **Veterinary Journal**, v. 182, n. 3, p. 441–445, 2009.

MANNA, L. et al. Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. **Parasites and Vectors**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2015.

MAPA. Nota Técnica Nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA - Autorização para uso de milteforan no tratamento de leishmaniose visceral canina. **Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento**, v. 11, n. 0923759, p. 1, 2016.

MAPA. **Portaria Interministerial Nº 1.426, de 11 de julho de 2008** - Proíbe o tratamento de leishmaniose visceral canina com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. 2008.

MILES, S. A. et al. A role for IgG immune complexes during infection with the intracellular pathogen *Leishmania*. **Journal of Experimental Medicine**, v. 201, n. 5, p. 747–754, 2005.

MIRÓ, G. et al. Infectivity to *Phlebotomus perniciosus* of dogs naturally parasitized with *Leishmania infantum* after different treatments. **Parasites and Vectors**, v. 4, n. 1, p. 1–7, 2011.

MIRÓ G, CARDOSO L, PENNISI MG, OLIVA G, BANETH G. *Canine leishmaniosis* - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. **Trends Parasitol**. 2008.

MOHER, D. et al. Academia and Clinic Annals of Internal Medicine Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : **Annals of Internal Medicine**, v. 151, n. 4, p. 264–269, 2009.

PALTRINIERI, S. et al. Influence of domperidone supplementation on short-term changes in C-reactive protein and paraoxonase-1 in dogs with leishmaniasis undergoing meglumine antimoniate and allopurinol therapy. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 49, n. 4, p. 618–623, 2020.

- PROVERBIO, D. et al. Proteinuria reduction after treatment with miltefosine and allopurinol in dogs naturally infected with leishmaniasis. **Veterinary World**, v. 9, n. 8, p. 904–908, 2016.
- REGUERA, R. M. et al. Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v. 227, p. 98–114, 2016.
- RIBEIRO, V. M. et al. Control of visceral leishmaniasis in Brazil: Recommendations from Brasileish. **Parasites and Vectors**, v. 6, n. 1, p. 6–8, 2013.
- SEGARRA, S. et al. Randomized, allopurinol-controlled trial of the effects of dietary nucleotides and active hexose correlated compound in the treatment of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, v. 239, n. March, p. 50–56, 2017.
- SILVA, S. M. et al. Efficacy of combined therapy with liposome-encapsulated meglumine antimoniate and allopurinol in treatment of canine visceral leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 2858–2867, 2012.
- SILVA, C. M. H. S.; WINCK, C. A. Leishmaniose Visceral Canina. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, p. 82–87, 2018.
- SOLANO-GALLEGO, L. et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, v. 165, n. 1–2, p. 1–18, 2009.
- SOLANO-GALLEGO, L. et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites and Vectors**, v. 4, n. 1, p. 86, 2011.
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? **Pediatric Diabetes**, v. 20, n. 1, p. 107–112, 2019.
- STRAUSS-AYALI, D. et al. **Splenic immune responses during canine visceral leishmaniasis** To cite this version: HAL Id : hal-00902870 Original article Splenic immune responses during canine visceral leishmaniasis. 2007.
- TABANEZ P, Ribeiro V. **Estadiamento e tratamento da LVC**. Belo Horizonte: Brasileish; 2017.
- TOEPP, A. et al. Randomized, controlled, double-blinded field trial to assess Leishmania vaccine effectiveness as immunotherapy for canine leishmaniosis. **Vaccine**, v. 36, n. 43, p. 6433–6441, 2018.
- TOEPP, A. J.; PETERSEN, C. A. The balancing act: Immunology of leishmaniosis. **Research in Veterinary Science**, v. 130, n. April 2018, p. 19–25, 2020.

**APENDICE****APÊNDICE A** – Quadro formulado para organização dos dados coletados

Nº	Título	Protocolo	Ano	País