

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

GABRIELA PEREIRA DA SILVA CARTAXO

**ALTERAÇÕES RENAIS OCASIONADAS PELO TRATAMENTO DA
LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: Revisão de literatura**

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2024

GABRIELA PEREIRA DA SILVA CARTAXO

ALTERAÇÕES RENAIIS OCASIONADAS PELO TRATAMENTO DA
LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: Revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à
Coordenação do curso de Graduação em Medicina
Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, em cumprimento as exigências para
obtenção do grau Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador(a): Prof. Dr. Weibson Paz Pinheiro André

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2024

ALTERAÇÕES RENAIIS OCASIONADAS PELO TRATAMENTO DA
LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: Revisão de literatura

Este exemplar corresponde à redação final aprovada do Trabalho de Conclusão de Curso, apresentada a Coordenação de Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Data da aprovação: 04/ 06 /2024

BANCA EXAMINADORA

Orientador: DR. WEIBSON PAZ PINHEIRO ANDRÉ

Membro: ESP. LETICIA ALMEIDA CAVALCANTE / UNILEÃO

Membro: ESP. LARA GUIMARÃES / UNILEÃO

JUAZEIRO DO NORTE-CE

2024

ALTERAÇÕES RENAIIS OCACIONADAS PELO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: Revisão de literatura

Gabriela Pereira da Silva Cartaxo¹
Weibson Paz Pinheiro André²

RESUMO

A Leishmaniose Visceral Canina (LVC) é uma doença de distribuição mundial, tendo sua maior incidência na América Latina e grande maioria dos casos concentrada no Brasil, especificamente, no Nordeste brasileiro. Atualmente, não é permitido o uso de medicamentos humanos no tratamento da doença, sendo comumente utilizadas combinações de medicamentos com ação leishmanicida e leishmaniostática, como o alopurinol, miltefosina e Marbofloxacin. Os medicamentos atuam diretamente na síntese proteica do protozoário, mas apresentam efeito nefrotóxico para os animais quando administrado a longo prazo. Tendo isso em vista, o presente trabalho tem por objetivo fazer uma revisão de literatura sobre as alterações renais ocasionadas pelo tratamento da LVC. Foi realizada uma pesquisa qualitativa com abordagem sistemática de busca em fontes bibliográficas relevantes, incluindo livros e artigos científicos disponíveis em bases acadêmicas como PubMed, Google Scholar, Web of Science, Repositório Fiocruz e Scielo, utilizando descritores como leishmaniose, quadro renal, potencial nefrotóxico e tratamento da doença. Foram utilizados trabalhos entre 2001 e 2024, priorizando os materiais publicados no intervalo dos últimos cinco anos. Em seguida, os resultados foram filtrados de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, como qualidade do material apresentado e afinamento de conteúdo referente ao tema do trabalho, visando selecionar estudos que atendessem aos objetivos propostos. Na análise apresentada, foi possível identificar os impactos renais e em sistema geniturinário consequentes do uso dos medicamentos comumente utilizados, principalmente considerando sua capacidade nefrotóxica e hepatotóxica. Dentre as principais alterações encontradas estão quadros de urolitíase, especialmente pela administração do alopurinol, glomerulonefrite crônica, necrose tubular e perda de função renal, como nos casos dos demais medicamentos e associações. Os quadros se agravam em especial pelos mecanismos de ação e excreção dos fármacos utilizados para tratamento da LVC e à deposição de imunocomplexos induzida pela doença, que apresentam considerável potencial nefrotóxico. Foi possível concluir que independente do protocolo utilizado pelo médico veterinário, se faz necessário acompanhamento clínico frequente e utilização de exames de monitoramento, como o sumário de urina, SDMA e concentração sérica de proteínas, além do uso de medicação de suporte, para garantia de bem-estar do animal e o cumprimento das legislações vigentes, além da eficiência no tratamento da doença.

Palavras-chave: Endêmica. Leishmaniostático. Leishmaníase. Purinas. Renais.

ABSTRACT

¹ Discente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. Email: gabrielapcartaxo@gmail.com

² Docente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. Email: weibsonpaz@leaosampaio.com

Canine Visceral Leishmaniasis (CVL) is a worldwide disease, with its highest incidence in Latin America and the vast majority of cases concentrated in Brazil, specifically in the northeast of Brazil. Currently, the use of human drugs to treat the disease is not permitted. Combinations of drugs with leishmanicidal and leishmaniostatic action are commonly used, such as allopurinol, miltefosine and marbofloxacin. These drugs act directly on the protein synthesis of the protozoa, but have a nephrotoxic effect on the animals when administered over the long term. With this in mind, the aim of this study is to review the literature on the renal alterations caused by the treatment of CVL. A qualitative study was carried out with a systematic approach to searching relevant bibliographic sources, including books and scientific articles available on academic databases such as PubMed, Google Scholar, Web of Science, Fiocruz Repository and Scielo, using descriptors such as leishmaniasis, renal condition, nephrotoxic potential and treatment of the disease. Papers from 2001 to 2024 were used, prioritizing materials published in the last five years. The results were then filtered according to pre-defined inclusion and exclusion criteria, such as the quality of the material presented and the content related to the subject of the study, in order to select studies that met the proposed objectives. In the analysis presented, it was possible to identify the renal and genitourinary system impacts resulting from the use of commonly used drugs, especially considering their nephrotoxic and hepatotoxic capacity. Among the main alterations found were urolithiasis, especially due to the administration of allopurinol, chronic glomerulonephritis, tubular necrosis and loss of renal function, as in the case of the other drugs and associations. The conditions are aggravated in particular by the mechanisms of action and excretion of the drugs used to treat CVL and the deposition of immune complexes induced by the disease, which have considerable nephrotoxic potential. It was possible to conclude that regardless of the protocol used by the veterinarian, frequent clinical follow-up and the use of monitoring tests, such as urine summary, SDMA and serum protein concentration, as well as the use of supportive medication, are necessary to guarantee the animal's well-being and compliance with current legislation, in addition to efficient treatment of the disease.

Keywords: Endemic. Leishmaniostatic. Leishmaniasis. Purines. Renal.

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é considerada atualmente uma doença endêmica no Brasil. Sua distribuição ocorre em mais de 76 países, tendo principal prevalência em território Latino-Americano com cerca de 90% dos casos concentrados no Brasil. No Nordeste brasileiro, a leishmaniose visceral canina (LVC) é uma preocupação significativa em termos de saúde pública e veterinária de acordo com o Ministério da Saúde (Gonçalves, 2014).

Hoje, há registro de dois espécies do agente etiológico da doença, *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, Nas Américas, encontramos a espécie *L. infantum*, além da denominação popular da doença como Calazar Neotropical, ou Leishmaniose Visceral Americana (Abreu-Silva *et al.*, 2008).

A doença é transmitida pelo vetor *Lutzomyia longipalpis*, conhecido popularmente como mosquito-palha, um flebotomíneo hematófago com ampla distribuição pela América do Norte, Central e do Sul e de alta adaptabilidade a cenários rurais e urbanos. A transmissão ocorre através do repasto do protozoário na forma promastigota durante a picada do inseto portador (Freitas, 2012).

A infecção por LV em cães causa várias alterações fisiológicas importantes, como deficiência do sistema imunológico, anemia, perda de peso, lesões cutâneas, aumento do volume abdominal devido à hepatomegalia e esplenomegalia, e sintomas como febre e letargia intermitentes. Além do quadro clássico, a doença é frequentemente associada a alterações hepáticas e renais significativas, que contribuem para a morbidade e mortalidade da doença (Oliveira, 2021).

A LVC pode causar lesões nos túbulos renais, resultando em proteinúria, hematuria e comprometimento da função renal, manifestado por poliúria, polidipsia e, em estágios avançados, insuficiência renal. Essas alterações fisiológicas podem resultar em uma redução acentuada na qualidade de vida do animal, manifestada por dor crônica, diminuição da atividade física e distúrbios comportamentais, contribuindo para uma expectativa de vida reduzida e um estado geral de debilidade (Marie, 2023; Hernandez, 2018; Oliveira, 2021).

Para diagnóstico, podem ser utilizados exames parasitológicos com técnicas de pesquisa parasitária em lâminas de esfregaço de aspiração medular ou dos linfonodos, bem como a análise de hemograma com pesquisa de hemoparasitose. Podem ser utilizados também testes sorológicos específicos, como o de Imunofluorescência Indireta (RIFI) ou o ELISA. (Lima *et al.*, 2024; Gomes *et al.*, 2014).

Apesar dos exames parasitológicos serem considerados padrão ouro para diagnóstico da LVC, eles serão dependentes de fatores como intensidade de parasitismo ou qualidade do material biológico utilizado. Atualmente, o teste de Reação em Cadeia Polimerase (PCR) tem se mostrado mais eficaz para a função, considerando que, hoje, o teste apresenta cem por cento de confiabilidade em seus resultados (Adamante, 2023).

A legislação brasileira estabelece diretrizes específicas para o tratamento e a eutanásia de animais positivos para LV, visando tanto à proteção da saúde pública quanto ao bem-estar

animal. O Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 1426/2008 e da Nota Técnica nº 11/2016, proíbe o tratamento com medicamentos de uso humano e regulamenta o tratamento da LVC, respectivamente, permitindo o uso de medicamentos específicos, desde que o animal esteja sob acompanhamento clínico e sorológico periódico. No entanto, a eutanásia é recomendada em casos de falha terapêutica, resistência aos medicamentos, presença de comorbidades graves ou comprometimento do bem-estar animal.

Atualmente, há diversas opções terapêuticas de baixa toxicidade, porém, que requerem monitoramento rigoroso devido aos potenciais efeitos colaterais, como distúrbios gastrointestinais, hematológicos, hepáticos e renais. (Carvalho, 2019).

Tais alterações são componentes importantes da fisiopatologia da leishmaniose visceral em cães, contribuindo para a progressão da doença e impactando negativamente a qualidade de vida dos animais afetados. O monitoramento regular do animal durante o tratamento é essencial para detectar precocemente qualquer sinal de toxicidade e ajustar a posologia conforme necessário, garantindo a eficácia do tratamento e minimizando os riscos para sua saúde (Oliveira, 2021; CFMV, 2021).

2 METODOLOGIA

A metodologia adotada para a realização desta revisão de literatura consistiu em uma pesquisa qualitativa com abordagem sistemática de pesquisa em fontes bibliográficas relevantes, incluindo livros e artigos científicos.

Inicialmente, uma combinação de palavras-chave pertinentes ao tema, como leishmaniose, quadro renal, potencial nefrotóxico e tratamento da doença, foi usada para realizar uma busca abrangente em bases de dados acadêmicas como PubMed, Google Scholar, Web of Science, Repositório Fiocruz e Scielo em um período que varia de 2001 a 2024, priorizando os trabalhos publicados nos últimos cinco anos.

Em seguida, os resultados foram filtrados de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, como qualidade do material apresentado e afinamento de material referente ao tema do trabalho, visando selecionar estudos que atendessem aos objetivos propostos.

A análise dos textos selecionados foi realizada de forma crítica e sistemática, identificando padrões, lacunas e tendências na literatura existente sobre o assunto, com o intuito de fornecer uma síntese coerente e abrangente do conhecimento atual.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 FISILOGIA RENAL

Os rins são considerados os principais responsáveis pela homeostase corporal, recebendo ao menos 25% do débito cardíaco e atuando diretamente na excreção e reabsorção de substâncias. O órgão é composto por uma série de estruturas particulares que formam os néfrons, a unidade funcional do rim, segmentada em glomérulos, onde o sangue é filtrado e as substâncias são reabsorvidas ou excretadas, tendo como principal função a regulação da composição e do volume do plasma sanguíneo por meio do controle de água e sais (Hill; Wyse; Anderson, 2012; Gasparotto *et al.* 2020; Klein, 2021).

Cada rim é formado por uma série de túbulos de parede epitelial única com fácil permeabilidade para controle dos fluxos sanguíneos. O processo de filtração inicia-se no glomérulo, uma cápsula circular com uma rica rede de capilares que, por meio do processo de filtração glomerular através do peso molecular dos componentes sanguíneos, excreta o filtrado glomerular. Essa estrutura é formada a partir da artéria renal, rica em musculatura lisa, que se ramifica formando uma estrutura excretora chamada justaglomerular, responsável principalmente pela excreção da renina (Eaton; Pooler, 2016; Klein, 2021; Gasparotto *et al.*, 2020). Dentro do glomérulo, cada formação de vasos é chamada de tufo glomerular, que são envoltos da cápsula de Bowman e formam a estrutura conhecida por corpúsculo renal. Esses vasos se unem e dão origem à artéria eferente, responsável por conduzir o sangue para fora do glomérulo (Vilela *et al.*, 2022).

Esses mesmos vasos se dividem formando uma rede de outros vasos que circundam o córtex renal, suprimindo a ausência dos néfrons na região de medula renal. Eles se organizam em uma série de veias, as perilobulares e interlobulares, realizando a comunicação do sangue renal com as veias renais esquerda e direita, sendo a segunda responsável por encaminhar o sangue venoso à circulação sistêmica (Eaton; Pooler, 2016; Almeida, 2021).

O líquido excretado no primeiro momento, após o processo inicial de filtração do sangue, é denominado urina primária e a taxa de formação desse líquido é denominada Taxa de Filtração Glomerular (TFG), que seria o tempo necessário para filtração de determinada quantidade de líquido por uma determinada quantidade de tempo – filtrado/tempo/peso. A pressão hidrostática nos vasos glomerulares chega a ser quatro vezes maior que da rede peritubular, facilitando a absorção de líquidos (Gasparotto *et al.* 2020; Klein, 2021).

O filtrado presente nos túbulos dos néfrons se assemelha ao plasma sanguíneo, isso porque os capilares glomerulares são parcialmente impermeáveis a proteínas e outros componentes celulares. Um glomérulo que permite a permeabilidade de proteínas não está desempenhando corretamente a sua função. Por vezes, quadros de proteinúria podem ser acidentalmente encontrados, indicando danos na estrutura. A extensão do dano e desenvolvimento dos sinais clínicos é observada conforme a proteinúria aumenta, expondo o animal a quadros de azotemia (Almeida, 2021; Vilela *et al.*, 2022).

Tendo isso em vista, o processo de filtração renal está diretamente ligado com o controle de líquidos e exceções do corpo, bem como o funcionamento e síntese correta das funções e proteínas hepáticas e renais. Nos quadros de LV, a glomerulonefrite e distúrbios de filtração sanguínea estão associados ao quadro autoimune provocado pela doença. Pelo alto parasitismo no órgão, o corpo inicia um processo de deposição de imunocomplexos, que levam ao dano tecidual e desencadeiam as demais consequências associadas ao mau funcionamento das estruturas glomerulares (Vilela *et al.*, 2022).

3.2 ETIOPATOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

Apesar de intitulada como Leishmaniose Visceral, o quadro não traz apenas lesões viscerais nos animais, bem como lesões tegumentares. A transmissão da doença é mediada pelo vetor *L. longipalpis*, popularmente conhecido como mosquito-palha, um flebotomíneo hematófago amplamente distribuído pela América do Norte, Central e do Sul, demonstrando alta adaptabilidade tanto em ambientes rurais quanto urbanos (Brasil, 2006; Freitas, 2012).

Após a inoculação do parasita no cão pelo repasto sanguíneo da picada do flebotomíneo, as formas promastigotas são fagocitadas por macrófagos residentes na pele e migram para os linfonodos regionais, onde se multiplicam. Posteriormente, as formas amastigotas, que são formas intracelulares do parasito, se disseminam para outros tecidos e órgãos, como baço, fígado, medula óssea e linfonodos, por meio da circulação sanguínea e linfática (Souza, 2022; Lima *et al.*, 2024).

A resposta imune do hospedeiro desempenha um papel crucial na progressão da infecção, podendo resultar em uma variedade de manifestações clínicas, desde infecções subclínicas até formas graves da doença. A interação complexa entre os parasitos e o sistema imunológico do cão influencia o curso da infecção e determina a apresentação clínica do quadro (Leishvet, 2018; Carvalho, 2019).

A LVC é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e, muitas vezes, fatal. O quadro vem composto por uma variedade de sintomas que afetam diferentes sistemas do organismo do animal. Os principais sinais clínicos incluem perda de peso progressiva, fraqueza, letargia, febre intermitente, anorexia, linfadenomegalia (aumento dos gânglios linfáticos), hepatoesplenomegalia (aumento do fígado e do baço), lesões cutâneas, distúrbios oculares, como uveíte e ceratite, além de sinais renais como poliúria e polidipsia. O comprometimento imunológico induzido pelo parasito contribui para a gravidade e a progressão da doença, podendo levar a complicações graves e, em estágios avançados, à insuficiência de múltiplos órgãos (Souza, 2022; Lima *et al.*, 2024; Carvalho, 2019).

Apesar disso, o quadro se desenvolve com a capacidade do organismo animal de desencadear resposta imunológica. Alguns animais podem desenvolver o quadro assintomático, no qual não haverá qualquer indício da presença do parasita no organismo se não através da realização de exames, aligossintomáticos, onde haverá poucos sintomas podendo ser inespecíficos, e sintomáticos, com apresentação do quadro clássico da doença (Siebra; Lima, 2020; Oliveira, 2021).

Além dos sintomas comuns da doença, podemos encontrar alterações hematológicas significativas, incluindo hiperproteinemia, trombocitopenia e resposta leucocitária atípica. A hiperproteinemia, caracterizada pelo aumento das proteínas totais no sangue, resulta principalmente da produção excessiva de anticorpos contra o parasita. A trombocitopenia, uma diminuição no número de plaquetas sanguíneas, é frequentemente observada devido à sequestro esplênico, destruição imune e disfunção medular induzidas pela infecção (Souza, 2022; Moreira; Teixeira; Spada, 2020).

Quanto à resposta leucocitária, ocorre uma linfocitose relativa, com linfócitos T ativados e células B produtoras de anticorpos, enquanto a contagem absoluta de leucócitos pode estar normal ou diminuída devido à linfopenia e neutropenia. Essas alterações hematológicas são marcadores importantes da resposta imunológica e da gravidade da infecção por *Leishmania spp.* em cães, contribuindo para o diagnóstico e monitoramento da doença (Siebra; Lima, 2020).

Dentre as alterações imunológicas causadas pela LV, uma das mais preocupantes é a deposição de imunocomplexos, que são complexos antígeno-anticorpo que não são corretamente depurados pelo corpo. Essas estruturas circulam na corrente sanguínea e têm tendência à deposição nos rins por seu tamanho e carga molecular, que impossibilitam que sejam excretados nos glomérulos. Ao serem depositados na parede dos capilares, aumentam a resposta inflamatória local e induzem o dano nas células que constituem esse tecido. Tais danos

aumentam a permeabilidade glomerular e levam ao desequilíbrio de proteínas renais (Vilela *et al.*, 2022).

As alterações bioquímicas observadas em cães com leishmaniose desempenham um papel crucial no diagnóstico e na avaliação da gravidade da doença. Os principais achados incluem hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, hiperproteinemia, aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST) e renais (ureia e creatinina), hiperglicemia e hipocolesterolemia. Essas alterações bioquímicas são frequentemente atribuídas à resposta inflamatória sistêmica induzida pela infecção (Moreira; Teixeira; Spada, 2020; Souza, 2022).

A hipoalbuminemia resulta da perda proteica e da síntese hepática reduzida, enquanto a hiperglobulinemia reflete a produção excessiva de imunoglobulinas. O aumento das enzimas hepáticas e renais é indicativo de disfunção orgânica, enquanto as alterações nos níveis de glicose e colesterol podem estar relacionadas ao metabolismo alterado durante a doença (Leishvet, 2018; Rocha *et al.*, 2022).

O acompanhamento desses indicadores é de suma importância no quadro, principalmente durante o período de estadiamento da doença, no qual não há aumento da carga parasitária do animal ou qualquer nova manifestação clínica da doença. (OPAS, 2022).

3.3 ALTERAÇÕES RENAIIS OCACIONADAS PELA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

Pela sua alta letalidade no Brasil, a LVC ganha cada vez mais importância quando se trata do controle e tratamento de zoonoses, principalmente por ser considerada uma doença endêmica em todo o território brasileiro (Brasil, 2022; Freitas, 2021).

Seu quadro clínico apresenta características multissistêmicas, onde os órgãos mais afetados são rins e fígado, podendo ser a principal causa da morte de animais positivos para a doença. Dentre as alterações renais macroscópicas, é possível a visualização de alterações como aumento de tamanho do órgão, causadas comumente pela presença do parasita que provoca hiperplasia e hipertrofia celular, região medular avermelhada, área cortical pálida com estrias esbranquiçadas, perda de definição da região cortico-medular e áreas puntiformes esbranquiçadas (Rocha *et al.*, 2022).

As alterações macroscópicas citadas podem ser indicativas de diversas alterações microscópicas comumente encontradas no quadro de LVC, como nefrite intersticial intensa, onde os parasitas infectam o rim e induzem a uma resposta inflamatória no interstício,

glomerulonefrite, que consiste na inflamação do glomérulo, reduzindo a capacidade de filtração do sangue, além do rompimento de túbulos renais e necrose tubular, que caracterizam um cenário de insuficiência renal pelo extravasamento do ultrafiltrado tubular e isquemia da região tubular, respectivamente. O quadro caracteriza-se frequentemente como uma glomerulonefrite crônica associada à presença da *Leishmania spp.* no rim, ocasionada pela deposição de imunocomplexos nos glomérulos (Alvim, 2005; Vilela, 2022; Rosa, 2022; Rocha *et al.*, 2022).

Para avaliação bioquímica, podemos verificar a dosagem da concentração plasmática de ureia e creatinina, que apresentam aumento em seus valores conforme a extensão do dano renal. Quando em associação, caracterizam um quadro de azotemia, indicando o dano renal e diminuição da excreção de ureia, associados diretamente à diminuição da taxa do fluxo do filtrado. Tais alterações interferem diretamente na qualidade de vida do animal positivo para LVC e devem ser levadas em consideração na avaliação para tratamento do quadro (Souza, 2022; Vilela, 2022; Oliveira, 2021; Rocha *et al.*, 2022).

Apesar da creatinina ser um importante marcador no monitoramento da função renal, seu aumento considerável só é presente após perda de cerca de 75% da função do órgão. Atualmente, a dosagem de SDMA (dimetilarginina simétrica) vem se tornando um método de escolha para diagnóstico precoce de danos renais. Se trata de um biomarcador livremente excretado pelo rim capaz de indicar insuficiências leves a moderadas, apresentando aumento após cerca de 25% de perda da função renal, enquanto a creatinina indica apenas quadros graves de insuficiência. O benefício da sua escolha está associado à possibilidade de prevenção e tratamento precoce do quadro de insuficiência (Vilela, 2022; Oliveira, 2021).

Além da SDMA, também é indicado o acompanhamento da Gama Glutamil Transferase (GGT) — que pode indicar a presença de parasitas hepáticos e a extensão do dano renal — e do Sumário de Urina, que apresenta uma visão mais ampla do cenário e nos fornece maiores detalhes acerca de quadros de proteinúria, causada pela concentração de proteínas de baixo peso molecular no filtrado glomerular e urina, indicando dano nas estruturas glomerulares, considerando a capacidade de filtração de permeabilidade glomerular (Souza, 2022; Vilela, 2022).

3.4 TERAPÊUTICA DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

O aumento das áreas urbanizadas e periurbanas tem contribuído para a expansão do vetor da LVC e, conseqüentemente, para a disseminação da doença. Além disso, condições socioeconômicas desfavoráveis em muitas áreas do Nordeste podem dificultar o controle da LV, incluindo acesso limitado a serviços veterinários e de saúde, bem como condições de moradia propícias à proliferação do vetor (São Paulo, 2022).

A falta de medidas eficazes de controle populacional de cães infectados e a ausência de vacinas disponíveis exacerbam o problema. Os casos de LV crescem gradativamente, saindo do ambiente silvestre para o cenário urbano e aumentando seus índices de letalidade. Em 2000, os casos de morte por Leishmaniose não ultrapassavam 3,1%, atingindo mais de 7,1% registrados em 2012. Em 2022, apenas na Região Nordeste, foram notificadas 91 mortes por LV, atualmente o maior índice brasileiro (Freitas, 2021; Brasil, 2006).

O tratamento da LV tem sido um desafio, devido à complexidade do parasito e à falta de vacinas eficazes. Dentre as opções terapêuticas disponíveis, destacam-se o uso do alopurinol, do antimoniato de meglumina, não utilizado no Brasil para o tratamento de animais, a miltefosina e a Marbofloxacina, sendo o último o fármaco de eleição pela sua eficácia (Carvalho, 2019).

O alopurinol é popularmente utilizado no tratamento da LVC por sua capacidade inibidora da enzima xantina oxidase, reduzindo a síntese de DNA do parasita e, conseqüentemente, sua replicação. O antimoniato de meglumina é outro fármaco amplamente utilizado no combate à LV. Sua ação se dá pela interferência no metabolismo do parasita, levando à sua destruição. Embora seja eficaz, o medicamento não é utilizado para tratamento da LVC no Brasil (Araujo *et al.* 2018; Silva, 2001).

Uma alternativa mais recente no tratamento da leishmaniose canina é a miltefosina, um medicamento de administração oral que atua inibindo a síntese de DNA do parasita. Sua vantagem reside na praticidade de administração e na menor incidência de efeitos colaterais graves em comparação com outras opções terapêuticas. A Marbofloxacina, um antimicrobiano da classe das fluoroquinolonas, tem sido estudado para o tratamento da LVC no Brasil. Este medicamento possui atividade antimicrobiana contra uma variedade de patógenos, incluindo o parasita *Leishmania spp.* (Farca, 2012).

De acordo com a Lei nº 12.873/2013 e a Portaria Interministerial nº 1426/2008, o tratamento da leishmaniose canina deve ser realizado sob supervisão de médicos veterinários e de acordo com protocolos terapêuticos estabelecidos pelo Ministério da Saúde. O uso de medicamentos como o alopurinol, a miltefosina e a marbofloxacina é permitido, porém, restrito

a animais diagnosticados com a doença e com acompanhamento clínico regular. Também é mencionada a proibição do tratamento em animais com medicamentos humanos, que é o caso do antimoniato de meglumina. O Manual de Controle da Leishmaniose de 2014 defende a tentativa de reduzir a carga parasitária no animal, minimizar os sintomas clínicos e interromper a transmissão da doença, sendo o alopurinol o fármaco indicado para o tratamento.

Além disso, a legislação prevê medidas de controle populacional de cães infectados, como a eutanásia em casos específicos e a proibição de reprodução de animais doentes. A eutanásia de cães positivos para LV é autorizada em áreas endêmicas pela Lei nº 12.873/2013, desde que realizada por profissional habilitado e de acordo com os princípios éticos e sanitários estabelecidos. Essas diretrizes visam não apenas o tratamento individual dos animais, mas também a prevenção da disseminação da leishmaniose visceral canina e a proteção da saúde pública.

3.4.1 Alopurinol

O alopurinol, popularmente utilizado no tratamento pelos seus efeitos leishmanioestáticos e de menor toxicidade que a miltefosina, atua diretamente na síntese de ácido úrico, isso porque interfere na ação das xantinas oxidases - não permitindo o fluxo da quebra de Hipoxantina em Xantina e da Xantina em Ácido úrico - o que confere sua eficácia no tratamento. No entanto, o uso contínuo e a longo prazo do alopurinol podem estar associados a efeitos adversos, incluindo distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, reações cutâneas e hematológicas (Araujo *et al.* 2018; Freitas, 2021).

O processo de inibição de enzimas implica no não funcionamento da hipoxantina oxidase e da xantina oxidase, inibindo também a síntese de urato em ácido úrico. Esse processo é necessário para excreção correta dos produtos da xantina, presente no organismo animal principalmente através das purinas, componente essencial do DNA e RNA e consumida, por exemplo, em proteínas derivadas de carnes vermelhas. Esse quadro leva a cenários de alta concentração de hipoxantina e xantina, que caracterizam o que chamamos de hiperxantinúria, podendo desencadear urolitíases por sedimentação e formação de cálculos de xantina, contribuindo para degradação renal e perda da função do órgão (Fidelis, 2019).

No parasita, a inibição da xantina oxidase pelo alopurinol interfere na produção de guanossina trifosfato (GTP), um nucleotídeo essencial para a replicação do DNA parasitário.

Essa interrupção leva à inibição do crescimento e proliferação do parasita, resultando na redução da carga parasitária no hospedeiro. Além disso, o alopurinol também pode induzir a formação de espécies reativas de oxigênio no interior do parasita, contribuindo para sua morte celular. Esses efeitos combinados do fármaco resultam na supressão da infecção por *Leishmania spp.* e na melhoria do estado clínico do animal (Carvalho, 2019; Jesus, 2017).

O protocolo terapêutico usualmente envolve a administração diária de alopurinol por via oral, em doses que variam de acordo com a condição do paciente. É fundamental que o tratamento seja supervisionado com análises clínicas e laboratoriais periódicas para monitorar a eficácia do tratamento e detectar possíveis efeitos adversos, como hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Geralmente, a dose recomendada é de 10 a 20 mg/kg uma ou duas vezes ao dia por administração contínua até o estadiamento o quadro, mantendo o animal assintomático (Araujo *et al.*, 2018; Jesus, 2017; Carvalho, 2019).

O fármaco é frequentemente utilizado em conjunto com outros medicamentos e medidas de suporte, visando melhorar os resultados terapêuticos e o bem-estar do paciente. A duração do tratamento pode variar, mas geralmente é prolongada, podendo se estender por vários meses ou até mesmo anos, dependendo da resposta clínica do animal e da persistência da infecção (Jesus, 2017; Araujo *et al.*, 2018).

3.4.2 Antimoniato de Meglumina

O tratamento eficaz da LV é crucial não apenas para a saúde do cão, mas também para prevenir a transmissão da doença para humanos, uma vez que os cães são hospedeiros reservatórios importantes (Carvalho, 2019).

O Antimoniato de Meglumina é um fármaco amplamente utilizado no tratamento da leishmaniose devido à sua eficácia comprovada contra o parasita. Este composto age interferindo no metabolismo do protozoário, levando à sua destruição. Além disso, o medicamento demonstrou ser relativamente seguro quando administrado corretamente, com efeitos colaterais geralmente controláveis (Silva, 2001; Gonçalves *et al.*, 2022).

O fármaco exerce sua ação terapêutica através de um mecanismo de ação complexo que visa tanto o parasita *L. infantum* quanto a resposta imunológica do hospedeiro. A nível molecular, atua interferindo em processos metabólicos essenciais do parasita. Ao ser administrado, o fármaco é internalizado pelas células parasitárias, onde sofre uma série de

transformações bioquímicas. Dentro do parasita, o Antimoniato de Meglumina se liga a grupos sulfidrilos presentes em diversas enzimas, inibindo sua atividade (Gomes, 2023; Costa, 2021).

Os grupos sulfidrilos estão envolvidos em uma variedade de funções biológicas essenciais. Esses grupos consistem em átomos de enxofre ligados a átomos de hidrogênio em resíduos de cisteína presentes em proteínas específicas do parasita, que são cruciais para o metabolismo celular, a replicação do DNA, a síntese de proteínas e outras atividades vitais para a sobrevivência do parasita. Além disso, desempenham um papel importante na regulação da atividade enzimática. Muitas enzimas da *Leishmania spp.* requerem a presença de grupos sulfidrilos em seus sítios ativos para funcionar corretamente. Esses grupos podem estar envolvidos em processos catalíticos, modulando a velocidade das reações químicas dentro do parasita (Costa, 2021; Cardoso, 2018)

Por fim, os grupos sulfidrilos estão envolvidos na regulação do redox intracelular, ou seja, no equilíbrio entre as formas reduzidas e oxidadas de moléculas dentro das células parasitárias. Esse equilíbrio é crucial para manter a integridade das proteínas, regular a atividade enzimática e proteger o parasita contra o estresse oxidativo induzido por fatores ambientais hostis ou pelo sistema imunológico do hospedeiro. Essas enzimas são cruciais para o metabolismo e sobrevivência da *Leishmania spp.*, e sua inibição leva à desorganização metabólica e, conseqüentemente, à morte do parasita (Cardoso, 2018; Frézard; Demicheli; Ribeiro, 2009).

Além do processo antiparasitário, o Antimoniato de Meglumina também desempenha um papel na modulação da resposta imunológica do hospedeiro. Estudos indicam que o fármaco pode induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o interferon-gama e o fator de necrose tumoral alfa, que são importantes na defesa contra a infecção por *Leishmania spp.* Essas citocinas estimulam a atividade microbicida de células do sistema imune, como macrófagos, contribuindo para a eliminação do parasita (Costa, 2021).

Quanto à fisiologia do hospedeiro, o Antimoniato de Meglumina é administrado por via intramuscular, o que permite sua absorção e distribuição pelo organismo do cão. No entanto, o fármaco não é seletivamente tóxico apenas para o parasita, podendo afetar também células hospedeiras. Portanto, a administração do medicamento requer monitoramento cuidadoso para evitar efeitos adversos (Cardoso, 2018; Costa, 2021).

Após a administração, o antimoniato de meglumina é absorvido e distribuído pelos tecidos do organismo. No plasma, o fármaco sofre metabolização parcial, resultando na formação de compostos ativos, como o antimônio trivalente. Este é filtrado pelos glomérulos

renais e excretado na urina, sendo esta a principal via de eliminação do medicamento (Costa, 2021, Friedrich, 2008).

O acúmulo de antimônio nos túbulos renais pode causar lesões nos tecidos renais, incluindo nefrite intersticial e necrose tubular. A nefrotoxicidade induzida pelo fármaco pode ser agravada pela presença de condições pré-existentes, como a deposição de imunocomplexos induzida pela *Leishmania spp.* Medidas preventivas, como a hiper-hidratação do animal ou o uso de protetores renais, podem ser aplicadas conforme a necessidade e viabilidade durante o tratamento. Além da via renal, pequenas quantidades do antimônio podem ser excretadas pela bile e subsequentemente eliminadas nas fezes, contribuindo de maneira secundária para a depuração do fármaco do organismo. É importante ressaltar que a excreção renal do antimônio pode ser afetada por variáveis, como a diminuição da função renal do animal e a presença de condições que interferem no processo de excreção de enzimas renais e hepáticas (Friedrich, 2008).

A sua posologia no tratamento da LV é determinada com base em uma série de fatores, incluindo a gravidade da infecção, o peso do animal, sua condição clínica e a resposta individual ao medicamento. A dosagem usualmente recomendada varia entre 20 e 40 mg/kg/dia, administrada por via intramuscular ou subcutânea, geralmente uma vez ao dia. No entanto, é importante ressaltar que a posologia exata pode variar de acordo com as diretrizes específicas do protocolo de tratamento adotado. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose com base na resposta clínica do animal ao tratamento, bem como em quaisquer efeitos colaterais observados (Costa, 2021; Gomes, 2023; Moreira; Teixeira; Spada, 2020).

O tratamento geralmente é realizado por um período prolongado, podendo variar de algumas semanas a meses, dependendo da gravidade da infecção e da eficácia do medicamento. Durante todo o curso do tratamento, é essencial monitorar de perto a resposta do animal, realizando exames clínicos e laboratoriais regulares para avaliar a progressão da doença e quaisquer efeitos adversos associados (Gomes, 2023; Costa, 2021).

Devem ser observadas alterações tais como o aumento da concentração sérica de ureia e creatinina, que podem indicar dano renal e perda de função do órgão, alterações em ALT e AST, indicando dano hepático, e reações locais após aplicação, como aumento de volume ou processo inflamatório. Como se trata de um quimioterápico, alguns animais podem apresentar sensibilidade com presença de reações alérgicas, como urticárias, edema facial, dificuldade respiratória e choque anafilático, em casos graves. Além disso, podem ser observados efeitos

gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e anorexia, como efeito colateral do tratamento (Cardoso, 2018).

Os efeitos e danos do medicamento ao organismo do paciente devem ser observados e acompanhados para estudo da viabilidade de continuidade do tratamento, além da aplicação de associados capazes de mitigar tais efeitos (Gomes, 2023).

Apesar dos resultados apresentados pelo Antimoniato de Meglumina no tratamento da Leishmaniose Visceral, por questões legais, o medicamento não pode ser aplicado em cães no Brasil, senão por autorização judicial. A proibição ocorre pelo uso do fármaco no tratamento da leishmaniose em humanos, impossibilitando o uso do fármaco em animais de acordo a Portaria Interministerial nº 1.426/2008. A justificativa é evitar o surgimento de protozoários resistentes pelo uso do medicamento em animais.

3.4.3 Miltefosina

A miltefosina, um agente alquilfosfolipídio, tem sido amplamente estudada devido à sua eficácia no combate à LV, tanto em humanos quanto em cães. Este composto atua interferindo nas vias metabólicas do parasita, resultando em sua morte. No entanto, o tratamento com miltefosina requer monitoramento rigoroso devido à possibilidade de efeitos adversos intensos. Portanto, a administração deste medicamento em pacientes com LVC deve ser cuidadosamente avaliada, considerando-se os potenciais benefícios terapêuticos e os riscos associados (Araujo *et al.*, 2018).

O mecanismo de ação do fármaco está associado à sua capacidade de interferir nas membranas celulares dos parasitas, atuando como um inibidor da síntese de fosfolipídios e como modulador da permeabilidade das membranas celulares. Ao ser administrada, a miltefosina é incorporada pelas células parasitárias, onde interfere na biossíntese de fosfatidilcolina, um componente essencial das membranas celulares. Essa interferência leva a alterações na composição e na integridade das membranas, comprometendo sua função e levando à disfunção metabólica e à morte celular dos parasitas (Costa, 2021).

Além disso, a miltefosina pode afetar a fosforilação de proteínas intracelulares, interferindo nos processos metabólicos vitais para a sobrevivência do parasita. Esse efeito contribui para a eficácia do tratamento, impedindo a replicação e a proliferação dos parasitas no organismo do hospedeiro. Seu mecanismo envolve múltiplos efeitos sobre as células

parasitárias, culminando na supressão do parasita e na redução da carga parasitária no hospedeiro, contribuindo para o tratamento eficaz da leishmaniose (Farca, 2012).

A posologia do fármaco é determinada com base em vários fatores, incluindo o peso do cão, a gravidade da infecção e a resposta individual ao tratamento. Geralmente, a miltefosina é administrada por via oral, em forma de cápsulas ou comprimidos, e a dosagem recomendada varia entre 2 e 4 mg/kg/dia. O tratamento costuma ter uma duração prolongada, geralmente de quatro a seis semanas, mas pode se estender por até três meses em casos mais graves, sendo necessário acompanhamento da resposta e efeitos bioquímicos para análise da necessidade de continuidade ou não do tratamento (Gomes, 2023)

Além disso, é importante seguir rigorosamente o protocolo estabelecido para manejo da medicação, garantindo que o cão receba a dose correta e no horário adequado diariamente. Interrupções no tratamento ou administração inadequada da miltefosina podem comprometer a eficácia do tratamento e aumentar o risco de resistência do parasita (Farca, 2012).

Ao longo do tratamento, a miltefosina é metabolizada no fígado e excretada pelos rins, sendo a segunda a via responsável pela excreção da sua forma não alterada e seus metabólitos, como os fosfolipídios anfifílicos. Essas substâncias apresentam potencial cumulativo em túbulos renais, podendo causar danos ao tecido e conferindo à miltefosina seu potencial nefrotóxico. Tais distúrbios em túbulos renais podem atuar interferindo na função de transporte e na homeostase iônica, potencialmente afetando a reabsorção de eletrólitos essenciais como sódio, potássio e cálcio. Além dos efeitos diretos nos túbulos renais, o medicamento pode influenciar a microcirculação renal, afetando a perfusão renal e a hemodinâmica glomerular, o que pode contribuir para a diminuição do fluxo sanguíneo renal e para a ocorrência de lesão isquêmica (Barioni, 2014).

A monitorização dos níveis plasmáticos da droga e de seus metabólitos é essencial para garantir sua eficácia terapêutica e controle dos danos que seu acúmulo pode causar. O fármaco pode causar efeitos adversos hepáticos, como aumento das enzimas hepáticas e hepatite. Estes efeitos podem ser detectados através de exames laboratoriais de função hepática e podem requerer a suspensão temporária ou permanente do tratamento caso seja identificada resposta adversa ou dano hepático intenso. Durante o tratamento, diversos efeitos colaterais podem ser observados. Entre os mais comuns estão distúrbios gastrointestinais, como vômitos, diarreia e anorexia. Esses sintomas podem ocorrer devido à irritação do trato gastrointestinal pela droga (Gomes, 2023; Martins, 2016).

Outros efeitos colaterais menos comuns incluem reações cutâneas, como rash cutâneo e prurido, bem como distúrbios neurológicos, como ataxia e convulsões. É importante estar ciente desses possíveis efeitos adversos para qualquer adaptação de manejo caso necessário (Santos *et al.*, 2020).

Vale ressaltar que a miltefosina pode causar toxicidade em gatos pela alta sensibilidade apresentada por esses animais ao fármaco, sendo necessária a orientação quanto a possíveis acidentes, mantendo o medicamento fora do alcance desses animais. Mecanismos específicos de toxicidade incluem possíveis interações com componentes celulares essenciais, resultando em disfunção celular e subsequente dano tecidual. O quadro manifesta-se principalmente como uma síndrome gastrointestinal grave, incluindo vômitos intensos, anorexia, desidratação, e em casos mais severos, pode levar ao óbito (Leishvet, 2018; Gomes, 2023).

A segurança do medicamento em cães prenhes ou lactantes ainda não foi totalmente estabelecida, portanto, seu uso nesses casos deve ser cuidadosamente avaliado, mantendo o protocolo e riscos claros ao tutor (Santos *et al.*, 2020; Gomes, 2023).

3.4.4 Marbofloxacina

No Brasil, o uso da marbofloxacina no tratamento da LVC tem sido objeto de pesquisa e estudo por considerável parte da comunidade científica. Vários estudos têm sido conduzidos para avaliar a eficácia, segurança e viabilidade do uso deste antimicrobiano no controle da doença em cães, bem como seu potencial para reduzir a carga parasitária e melhorar os sintomas clínicos. Estudos *in vitro* e *in vivo* têm fornecido insights sobre o mecanismo de ação da Marbofloxacina contra o parasita e sua capacidade de penetrar nos tecidos afetados (Gomes, 2023).

Seu mecanismo de ação envolve a inibição seletiva da enzima topoisomerase II (DNA girase) e topoisomerase IV bacterianas, essenciais para a replicação e síntese do DNA bacteriano. No entanto, seu mecanismo de ação específico contra o parasita *Leishmania spp.* ainda não está totalmente esclarecido. Estudos sugerem que o fármaco pode interferir nos processos metabólicos essenciais para a sobrevivência do parasito, possivelmente através da interação com enzimas e proteínas parasitárias. Além disso, a Marbofloxacina pode afetar a integridade da membrana celular do parasito, interferindo na sua capacidade de interagir com o hospedeiro e se proliferar no ambiente intracelular (Amante *et al.*, 2020).

Embora os resultados dessas pesquisas tenham sido promissores, é importante ressaltar que o uso da Marbofloxacina no tratamento da LVC ainda não é amplamente aceito em consenso pelas autoridades de saúde veterinária, apesar de já ser utilizado e prescrito em diversos casos em que os demais tratamentos conhecidos não surtam efeitos favoráveis ou não haja viabilidade de prescrição dos fármacos. A prescrição nestes casos se torna de responsabilidade do veterinário responsável junto ao tutor, não podendo ser excluídos os riscos de se administrar um fármaco com mecanismos ainda não elucidados (Amante *et al.*, 2020).

A posologia comumente recomendada é de administração por via oral, na forma de comprimidos, e a dosagem varia entre 2 e 5 mg/kg/dia, administrada uma vez ao dia. A indicação vai depender do estado clínico do animal e de fatores como peso, idade ou histórico reprodutivo. O manejo do medicamento precisa ser realizado conforme orientado e dentro do intervalo estabelecido para aplicação, garantindo que o tratamento seja eficaz e que não haja efeitos adversos indesejados (Gomes, 2023).

O uso da marbofloxacina no tratamento da LVC apresenta diversas considerações importantes, tanto em relação aos seus benefícios potenciais quanto às suas limitações e contraindicações. Sua eficácia é variável, considerando os níveis de pesquisa da droga, e pode haver resistência microbiana e parasitária em casos de uso indiscriminado ou indevido, considerando também cenários de manejo incorreto (Krolow *et al.*, 2022).

assim como outros antimicrobianos, a marbofloxacina pode causar efeitos adversos em cães, incluindo distúrbios gastrointestinais, reações cutâneas, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e distúrbios musculoesqueléticos. Seu uso prolongado ou inadequado pode aumentar o risco de efeitos colaterais e toxicidade, que devem ser avaliados conforme a resposta do animal ao tratamento, bem como outras drogas citadas no presente trabalho (Amante *et al.*, 2020; Krolow *et al.*, 2022).

O medicamento é excretado por via biliar e, principalmente, renal. Estudos indicam que uma parte significativa da Marbofloxacina é excretada na forma inalterada na urina, o que indica que a depuração renal desempenha um papel crucial na eliminação do fármaco do organismo, portanto, sabe-se que sua excreção é diretamente influenciada por fatores como taxa de filtração glomerular, volume de distribuição e metabolismo hepático (Amante *et al.*, 2020).

Assim como na administração da miltefosina, esse tipo de excreção apresenta considerável potencial nefrotóxico pela deposição do medicamento em túbulos renais. Este acúmulo pode interferir com a função normal das células tubulares renais, comprometendo a reabsorção e secreção de solutos e levando à disfunção tubular. Além disso, a Marbofloxacina

pode induzir estresse oxidativo nos rins. Este fenômeno ocorre devido à produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ROS) e ao comprometimento dos mecanismos antioxidantes celulares. O estresse oxidativo resultante pode causar danos às estruturas celulares dos rins, incluindo membranas lipídicas, proteínas e DNA, levando à inflamação e apoptose das células renais (Farca, 2012).

Além desses pontos, o custo e acesso ao tratamento podem contar como um contra, já que o medicamento pode ser de difícil acesso em algumas regiões e o tratamento pode se tornar custoso dependendo das condições do animal. Tais pontos devem ser avaliados juntos ao proprietário para prescrição (Gomes, 2023).

Embora o mecanismo de ação exato da Marbofloxacin contra o parasita *Leishmania spp.* ainda precisem ser totalmente elucidado, evidências experimentais indicam que este antimicrobiano possui potencial para reduzir a carga parasitária e melhorar os sintomas em cães infectados com LV, garantindo os parâmetros de bem-estar exigidos pela lei para tratamento do quadro clínico (Amante *et al.*, 2020).

3.5 TERAPÊUTICAS ALTERNATIVAS DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

A necessidade de terapias alternativas para o tratamento da Leishmaniose torna-se cada vez mais necessário diante do surgimento de quadros de perda de função renal, uma complicação frequentemente observada na progressão da doença. A perda de função renal nos quadros de LVC pode ser agravada por diversos fatores, como a toxicidade direta dos medicamentos utilizados, como o alopurinol e a miltefosina, e o próprio processo inflamatório e imunopatológico desencadeado pela infecção por *Leishmania spp.* Tendo isso em vista, a busca por terapias alternativas visa mitigar esses desafios, priorizando abordagens que minimizem o risco de toxicidade renal e otimizem a eficácia terapêutica (Melo, 2024; Araujo, 2018; Silva, 2021).

Entre as terapias alternativas exploradas, estão estratégias combinadas de medicamentos, como a associação de alopurinol com outros agentes leishmanicidas, além do uso de imunoterapias capazes de modular a resposta imune do hospedeiro. Estas abordagens buscam não apenas controlar a infecção, mas também reduzir a inflamação crônica e os danos aos tecidos, incluindo os rins (Ayres, 2023; Araujo, 2018).

Entre os agentes em investigação, destacam-se compostos como o isotretinoína, um retinóide sintético que demonstrou atividade contra *Leishmania spp.* em estudos pré-clínicos, e

o sitamaquina, um derivado da quinolina que também tem mostrado potencial promissor contra o parasita (Silva, 2021).

a imipramina, um tricíclico antidepressivo, tem despertado interesse como potencial agente terapêutico para a LVC. Estudos prévios revelaram que a imipramina possui propriedades leishmaniosstáticas ao interferir com o metabolismo do parasita, levando à inibição de sua replicação intracelular. Além disso, a Imipramina pode modular a resposta imunológica do hospedeiro, promovendo uma resposta anti-inflamatória que pode ser benéfica no controle da infecção (Valente, 2010; Braga, 2012).

O mecanismo de ação da Imipramina contra *Leishmania spp.* envolve sua capacidade de interferir na síntese de ergosterol, essencial para a integridade da membrana celular do parasita. Esse efeito contribui para a redução da carga parasitária e, potencialmente, para a diminuição da inflamação associada à doença (Neto, 2013).

A administração segura de imipramina em cães para o tratamento da LVC requer cuidados específicos de dosagem e monitoramento devido à natureza do medicamento e à variedade de respostas individuais dos animais. Considerando que os estudos sobre o uso do medicamento ainda são preliminares, não há um consenso definitivo sobre a dose exata e a frequência de administração do medicamento. A dose típica relatada para o tratamento da leishmaniose em cães varia entre 2 e 5 mg/kg, administrada uma vez ao dia. É crucial realizar uma avaliação clínica completa antes de iniciar o tratamento, incluindo exames laboratoriais para avaliar a função hepática, renal e cardíaca do animal (Valente, 2010; Braga, 2012).

A excreção do medicamento é por via hepática e renal. Após a administração, o medicamento é absorvido no trato gastrointestinal e passa pelo fígado, onde sofre metabolização por enzimas do sistema citocromo P450, especialmente o CYP1A2, resultando em vários metabólitos. Estes metabólitos, juntamente com uma pequena quantidade inalterada do fármaco, são excretados predominantemente pelos rins na forma de metabólitos conjugados através da filtração glomerular e secreção tubular ativa. A eliminação fecal também contribui para a excreção da Imipramina, embora em menor extensão comparado à excreção renal (Neto, 2013).

O estudo de novos medicamentos, como Isotretinoína e Sitamaquina, bem como o potencial terapêutico da Imipramina, representa uma abordagem promissora para melhorar o manejo da LVC. O progresso contínuo nessas pesquisas pode eventualmente oferecer novas opções terapêuticas que combinem eficácia contra o parasita com perfil de segurança aprimorado, beneficiando assim tanto os animais afetados quanto a saúde pública (Silva, 2021).

4 CONCLUSÃO

Conforme apresentado, o acompanhamento do animal a partir do diagnóstico e durante todo o tratamento é de suma importância para garantia da eficácia independente do protocolo adotado.

Atualmente, todos os medicamentos utilizados no tratamento da LVC apresentam potencial nefrotóxico, seja pelo seu mecanismo de ação ou por sua via de excreção. Com isso, se faz necessário o uso de medicações e exames que possam prevenir e controlar danos causados pelo tratamento como protocolo de suporte para contenção dos sinais clínicos adversos.

Podem ou não ser utilizadas combinações medicamentosas dentre os fármacos de tratamento, considerando que todos os cenários podem trazer efeitos adversos que devem ser controlados conforme a necessidade, garantindo bem-estar e qualidade de vida ao animal acometido pela leishmaniose visceral canina. A necessidade deve ser avaliada pelo médico veterinário competente considerando a resposta do animal ao tratamento aplicado.

REFERÊNCIAS

ABREU-SILVA, Ana Lúcia; et al. **SOROPREVALÊNCIA, ASPECTOS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS DA INFECÇÃO POR *Leishmania* EM CÃES NATURALMENTE INFECTADOS E FAUNA DE FLEBOTOMÍNEOS EM UMA ÁREA ENDÊMICA NA ILHA DE SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL.** Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, vol. 17, núm. 1, setembro, 2008, pp. 197- 203. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=397841469043>

ALMEIDA, Priscila Rabello. **DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CÃES.** Orientador: Vinicius José Moreira Nogueira. 2021. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas, Minas Gerais, 2021. Disponível em: <http://repositorio.unis.edu.br/handle/prefix/2419>. Acesso em: 27 abr. 2024.

ALVIM, Nivaldo César. **PATOLOGIA DO SISTEMA URINÁRIO EM EQUINO DE ABATEDOURO (NEFRITE INTERSTICIAL).** **REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE MEDICINA VETERINÁRIA**, São Paulo, ed. 5, 2005. Disponível em: http://www.fauf.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/GcuSHNX6zStXTzc_2013-5-20-11-10-39.pdf. Acesso em: 25 abr. 2024.

AMANTE, J. F.; et al. **MARBOFLOXACINA INDUZ ATIVIDADE LEISHMANICIDA E MENOS RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM MACRÓFAGOS INFECTADOS POR *Leishmania chagasi*.** **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 27, p. 1–11, 2020. DOI:

10.35172/rvz.2020.v27.510. Disponível em:
<https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/510>. Acesso em: 30 abril. 2024.

ARAUJO, Camila de Melo Costa et al. USO DA MILTEFOSINA COMO TERAPIA COMBINADA EM LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: RELATO DE CASO. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, Goiânia, v. 15, n. 27, p. 106, 20 jun. 2018. DOI 10.18677/EnciBio_2018A79. Disponível em:
<https://www.conhecer.org.br/enciclop/2018a/agrar/uso%20da%20mitelfosina.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2024.

Ayres ECBS, Dias AFRL, Monteiro BRG, Pazzini SS, Barbosa MEC, da Silva EB, et al. Clinical and parasitological impact of short-term treatment using miltefosine and allopurinol monotherapy or combination therapy in canine visceral leishmaniasis. **Braz J Vet Parasitol** 2022; 31(3): e007222. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612022040>

BARIONI, Marina Berardi. **Propriedades estruturais de membranas modelo em interação com o composto anti-Leishmania miltefosina**. Orientador: Amando Siuti Ito. 2014. 142 p. Tese (Doutorado; Physics Applied to Medicine and Biology) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, São Paulo, 2014. Disponível em:
<https://doi.org/10.11606/T.59.2014.tde-24112014-142136>. Acesso em: 11 jun. 2024.

BARRETO, Maria Dayana Cordeiro. **AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA, HEPÁTICA E RENAL DE CÃES POSITIVOS EM TRATAMENTO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA**. Orientador: Michelly Fernandes de Macedo, Profa. Dra. 2023. 30 f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO, Mossoró, 2023. Disponível em:
<https://repositorio.ufersa.edu.br/server/api/core/bitstreams/45d02ad0-7909-45a9-bc05-c111e9c0cfc9/content>. Acesso em: 30 abr. 2024.

BUENO FILHO, R.; FERES, J.I.; DE PAULA, N.; BARROS JÚNIOR, A.S.; ROSELINO, AM. **Cutaneous leishmaniasis on the malar region suggesting squamous cell carcinoma in two elderly patients**. *An Bras Dermatol.* 2024;99:472-5. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.06.008>

BRAGA, Saulo Fehelberg Pinto. **Síntese de inibidores potenciais da tripanotona redutase: base para o desenvolvimento de novos fármacos para tratamento da doença de Chagas e Leishmaniose**. Orientador: Renata Barbosa de Oliveira. 2012. 221 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2012. Disponível em:
<http://hdl.handle.net/1843/EMCO-96DGE3>. Acesso em: 13 jun. 2024.

BRASIL. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Ministério da Saúde, 2006. Leishmaniose Visceral. Disponível em:
https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_viscer al.pdf

CARDOSO, Jamille Mirelle de Oliveira. **Tratamento da leishmaniose visceral canina empregando duas abordagens terapêuticas distintas: quimioterapia com antimoniato de meglumina lipossomal e imunoterapia com anticorpo monoclonal bloqueador do receptor de IL-10**. 2018. 146 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2018.

CARVALHO, Isis Polianna Silva Ferreira de. **LEISHMANIOSE VISCERAL NO**

BRASIL: AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS ESQUEMAS DE TRATAMENTO.

Orientador: Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira. 2019. 96 f. Tese (Doutorado) - Universidade de Brasília, Brasília, 2019. Disponível em:

http://icts.unb.br/jspui/bitstream/10482/36892/1/2019_IsisPoliannaSilvaFerreiradeCarvalho.pdf. Acesso em: 27 abr. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Leishmaniose Visceral Canina (LVC)**, 2021. Disponível em: <https://www.cfmv.gov.br/perguntas-e-respostas-sobre-a-leishmaniose-visceral-canina-lvc-questoes-tecnicas-e-legais/transparencia/perguntas-frequentes/2018/10/26/>

COSTA, Michelle Andrade Porto. **Estudo da eficácia pré-clínica de combinações binárias envolvendo miltefosina, anfotericina B lipossomal e infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis***. 2021. 76 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva. Concentração: Políticas Públicas, Programas e Serviços de Saúde) - Instituto René Rachou, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2021.

EATON, Douglas C.; POOLER, John P. **Fisiologia renal de Vander**. Florianópolis: Grupo A, 2016. *E-book*. ISBN 9788580554144. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580554144/>. Acesso em: 28 mai. 2024.

FARCA, Anna Maria. et al. **Canine leishmaniosis: in vitro efficacy of miltefosine and marbofloxacin alone or in combination with allopurinol against clinical strains of *Leishmania infantum***. *Parasitol Res* 110, 2509–2513 (2012). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2792-7>

FIDELIS, Ewelyn Peixoto. **Estadiamento da lesão renal de cães em tratamento para leishmaniose visceral canina**. Orientador: Michelly Fernandes de Macedo, Profa. Dra. 2019. 36 f. Monografia (Graduação) - Universidade Federal Rural do Semi-árido, [S. l.], 2019

FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de. *Parasitologia – Humana e Veterinária / Guilherme Barroso Langoni de Freitas- 2 ed. 2 vol - Irati: Pasteur, 2021. 1 livro digital; 248 p.; il. DOI: <https://doi.org/10.29327/540110>*. Acesso em: 25 abr. 2024.

FREITAS, José Cláudio Carneiro de et al. Alterações clínicas e laboratoriais em cães naturalmente infectados por *Leishmania chagasi*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, DF, v. 45, p. 24-29, fev 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000100006>. Acesso em: 2 abr. 2024.

FRÉZARD, F.; DEMICHELI, C.; RIBEIRO, R. R. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. **Molecules**, v. 14, n. 7, p. 2317–2336, 30 jun. 2009.

FRIEDRICH, Karen. **Estudos da cinética do antimônio e alterações de citocromos P450 hepáticos em primatas e ratos tratados com antimoniato de meglumina**. 2008. 162 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008.

GASPAROTTO, Odival Cezar et al. **Fisiologia Animal Comparada**. Florianópolis, 2020. 238 p. ISBN 978-85-61485-40-5. Disponível em: <https://antigo.uab.ufsc.br/biologia/files/2020/08/Fisiologia-Animal-Comparada.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2024.

GOMES, Ciro Martins et al. Complementary exams in the diagnosis of american tegumentary leishmaniasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Sociedade Brasileira de Dermatologia, ano 5, ed. 85, p. 701-709, Sep-Oct 2014. DOI <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142389>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/syfyjBxBtk7M76QBwPWY7Zvf/?lang=en>. Acesso em: 27 abr. 2024.

GOMES, Ricardo da Silva. **Protocolos de tratamento de leishmaniose visceral canina(LVC): Uma revisão de literatura**. Orientador: Inácio José Clementino. 2023. 39 f. Revisão de Literatura (Trabalho de Conclusão de Curso) - Univerisade Federal da Paraíba, Paraíba, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/29559>. Acesso em: 22 maio 2024.

GONÇALVES, Ricardo Siqueira et al. Alterações eletrocardiográficas em pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana tratados com antimoniatado de meglumina: revisão integrativa. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 20, n. 1, p. 131-136, 11 fev. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v20i1.37087>. Acesso em: 26 abr. 2024.

GONÇALVES, Marcelo Bordoni. **PREVALÊNCIA, DISTRIBUIÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DE PROVÁVEIS FATORES DE RISCO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA EM CAMAÇARI-BA**. Orientador: Dra. Patrícia Sampaio Tavares Veras. 2014. 113 p. Dissertação de Mestrado (Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, Salvador - BA, 2014. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/9476/Marcelo%20Bordoni%20Gonalves.%20Prevalencia.2014.pdf%3Bjsessionid=FB7286DBD1AB04E9F5D46DD364DC8911?sequence=2>. Acesso em: 18 abr. 2024.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Relatório de qualidade ambiental 2022**. São Paulo, 2022. 532p. Disponível em: <https://smastr16.blob.core.windows.net/publicacoes/sites/39/2023/02/rqa-2022-1.pdf>

HERNANDEZ, Victor Gerardo Petro. **GERIATRIA CANINA: aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos**. Orientador: Profa. Dra. Naida Cristina Borges. 2018. 32 f. Dissertação (Pós-Graduação em Ciência Animal) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2018. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/Victor_Geraldo_P_Hernandez.pdf. Acesso em: 28 abr. 2024

HILL, Richard W.; WYSE, Gordon A.; ANDERSON, Margaret. **Fisiologia animal**. Artmed Editora, Porto Alegre. Grupo A, 2016. *E-book*. ISBN 9788536326832. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536326832/>. Acesso em: 28 mai. 2024.

JESUS, Clauceane de. **FARMACOCINÉTICA DO ALOPURINOL EM CÃES TRATADOS PARA LEISHMANIOSE VISCERAL NATURALMENTE ADQUIRIDA**. 2017. 42 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Bahia, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/31746/1/J058f.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2024.

KLEIN, Bradley G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. *E-book*. ISBN 9788595158085. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158085/>. Acesso em: 28 mai. 2024.

KROLOW, M. T et al. Therapeutic possibilities for the treatment of Canine Visceral Leishmaniasis in Brazil: Literature review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. e503111133760, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i11.33760. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/33760>. Acesso em: 30 may. 2024.

LAINSON, Ralph. Espécies neotropicais de Leishmania: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Belém, Pará, Brasil, v. 1, ed. 2, junho 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232010000200002>. Acesso em: 28 mar. 2024.

Leishmaniose Visceral. Governo Federal (GOV), Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/arquivos/lv-graficos-e-mapas.pdf>. Acesso em: 28 de abril de 2024.

LEISHVET. **Leishmaniose Canina e Felina**. LEISHVET, 4ª ed, setembro, 2018. Disponível em: <https://www.leishvet.org/wp-content/uploads/2018/09/PO-Guidelines.pdf>. Acesso em: 15 de Abril de 2024.

Lima, G. P, et al. Estudo de três alóctones de leishmaniose visceral canina em Jaboticabal, São Paulo, Brasil. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 22, 27 mar. 2024.

MARIE, Chelsea. **Infecções do fígado por trematódeos**. Cidade: Charlottesville, Virginia. MSD Manuals, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-parasit%C3%A1rias-tremat%C3%B3deos-vermes-planos/infec%C3%A7%C3%B5es-do-f%C3%ADgado-por-tremat%C3%B3deos>. Acesso em: 28 abr. 2024.

MARTINS, Ligia Ferreira. **Avaliação *in vitro* do potencial anti-Leishmania infantum e anti-Trypanosoma cruzi de compostos sintéticos marinhos**. Orientador: Prof. Dr. André Gustavo Tempone Cardoso. 2016. 52 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2016/ses-38412/ses-38412-7155.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2024.

MELO, D. R. M. C.; BARROS, P. R.; CHAVES, R. N.; BEZERRA, B. M. O. TERAPIAS COMPLEMENTARES PARA O SUPORTE E TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA. **Ciência Animal**, [S. l.], v. 34, n. 01, p. 15 a 23, 2024. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/12852>. Acesso em: 18 jun. 2024.

MOREIRA, Natália Frizzeira; TEIXEIRA, Juliana Pupo; SPADA, Júlio Cesar Pereira. **PROTOCOLO DE TRATAMENTO DAS LEISHMANIOSES EM CÃES—REVISÃO DE LITERATURA**. DOENÇAS INFECCIOSAS, v. 2, n. 1, p. 51, 2020.

NETO, Valter Viana de Andrade. **Papel do colesterol exógeno nos mecanismos de adaptação de Leishmania spp a condições de estresse metabólico e farmacológico**. Orientador: Dr. Eduardo Caio Torres dos Santos. 2013. 148 p. Tese (Doutorado - Biologia Celular e Molecular) - FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

OLIVEIRA, César Gonçalves. **Principais Zoonoses de Interesse Cinotécnico Policial, Riscos às Equipes de Busca e Detecção**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Ciociencia Policial) Faculdades Integradas IPEP – UNICESDH, Cotia, 2021.

Organização Pan-Americana da Saúde. **Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas**. Segunda edição. Washington, DC: OPAS; 2022. Disponível em <https://doi.org/10.37774/9789275725030>

ROCHA, Tayná Mariane dos Anjos et al. Alterações renais em cães diagnosticados com leishmaniose visceral canina em Patos de Minas (MG). **Revista Animal em Foco**, Minas Gerais, v. 2, p. 70-79, 2022. Disponível em: <https://revistas.unipam.edu.br/index.php/revistaanimalemfoco/>. Acesso em: 19 abr. 2024.

ROSA, Matheus Camargo de Britto. Insuficiência renal em equinos. **Pubvet**, [S. l.], v. 16, n. 05, 2022. Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/37..> Acesso em: 28 abril. 2024.

SANTOS, Shammara Noletto et al. **A MILTEFOSINA NO TRATAMENTO DE CÃES COM LEISHMANIOSE E SEUS EFEITOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS**. 2020. 17 f. Dissertação de Mestrado (Pós-graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública) - Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, 2020. Disponível em: <https://revistas.faculdefacit.edu.br/index.php/JNT/article/download/656/487>. Acesso em: 21 maio 2024.

SIEBRA, Tayana Camila Martins; LIMA, Isadora Machado Teixeira. USO DO ALOPURINOL E ASSOCIAÇÕES COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA. **Revista Expressão Católica: Saúde**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 93-97, Jul/Dez 2020. DOI 10.25191/recs.v5i2.3992. Disponível em: <https://www.scilit.net/publications/2412e8b5b951a7aa66fa27b46e1406b7>. Acesso em: 26 abr. 2024.

Situação epidemiológica da Leishmaniose Visceral. **Ministério da Saúde**, 2024. Leishmaniose Visceral. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica-da-leishmaniose-visceral>

SILVA, Junior. **Antimoniato de Meglumina**. Relatório Técnico. Brasília, DF, jan-fev 2001. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 34(1):103-105. Disponível em: P6PDF_2.PS (scielo.br). Acesso em: 15 de abril de 2024.

Silva, T. M. da ., Oliveira, E. F. D. S. ., Sousa, M. D. F. D. ., Farias, V. D. S. ., & Santos, G. D. D. M. . (2021). ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PROMISSORAS PARA O

TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE. Revista Multidisciplinar Em Saúde, 2(1), 100.
<https://doi.org/10.51161/rem/1958>

SOUZA, Alexia Yanka Torres de. Aspectos clínicos-terapêuticos da leishmaniose visceral canina. Orientador: Prof. Dra. Ana Raquel Ferreira. 2022. 12 f. Artigo (Trabalho de Conclusão de Curso) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Distrito Federal, 2022. Disponível em:
<https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/123456789/2519/1/Alexia%20Yanka%20Torres%20de%20Souza.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2024.

Valente, Isabelle Neves; Tudury, Eduardo Alberto; da Costa, Ronaldo Casimiro FÁrmacos utilizados no tratamento das afecções neurológicas de cães e gatos Semina: Ciências Agrárias, vol. 31, núm. 3, julio-septiembre, 2010, pp. 745-766 Universidade Estadual de Londrina Londrina, Brasil

Vilela. S.; FavoritoL. A.; LogsdonN. T.; MoraesR. F. F. de. **Implicação da glomerulonefrite na fisiologia renal de cães e gatos: uma revisão de literatura.** Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 20, n. 1, 20 maio 2022.