

## Leishmaniose visceral canina - Revisão da literatura

### *Canine visceral leishmaniasis - Literature Review*

**Ferreira SA** - Médica Veterinária, Pós graduanda do Curso de Pós Graduação em Dermatologia Veterinária do Instituto Equalis Ensino e Qualificação Superior – Curitiba/PR, Brasil.

**Ferreira MGPA** - Médica Veterinária, Doutoranda pelo Programa de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista –UNESP/FCAV campus Jaboticabal - SP, Brasil.

**Huppés RR** - Professor Dr. de técnica cirúrgica na Faculdade Ingá – Maringá – PR, Brasil.

**De Nardi AB** - Professor Dr. do Departamento de Clínica e Cirurgia da Universidade Estadual Paulista –UNESP/FCAV campus Jaboticabal - SP, Brasil.

**Serafim EL** - Médico Veterinário, Mestrando pelo Programa de Cirurgia Veterinária da Universidade Estadual Paulista –UNESP/FCAV campus Jaboticabal - SP, Brasil.

**Pazzini, JM** - Médica Veterinária, Doutoranda pelo Programa de Cirurgia Veterinária da Universidade Estadual Paulista –UNESP/FCAV campus Jaboticabal - SP, Brasil.

---

Ferreira SA, Ferreira MGPA, Huppés RR, De Nardi AB, Serafim EL, Pazzini, JM. Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 2014; 3(10); 1-637.

## Resumo

A leishmaniose é um grupo de doenças parasitárias de distribuição mundial transmitida aos seres humanos através da picada de flebotomíneos infectados por protozoários flagelados do gênero *Leishmania*. Dois milhões de novos casos em todo o mundo são estimados a cada novo ano, o aumento da incidência de LV está associada com as alterações do meio ambiente, migração, urbanização descontrolada e de riscos individuais como doenças imunossupressoras. Calazar ou leishmaniose visceral é a mais grave, manifestando-se com perda de peso, febre, anemia, esplenomegalia e pode ser fatal em homens, se não tratada adequadamente. Os cães são muito suscetíveis à infecção, com amplo parasitismo cutâneo e, em consequência sua estreita relação com os homens, são alvo de intenso estudo e discussão da viabilidade de tratamento e riscos para o ser humano.

**Palavras-chave:** Leishmaniose; protozoários; cães; flebotomíneos.

## Abstract

The Leishmaniasis is a group of parasitic diseases worldwide distribution transmitted to humans through the bites of infected sandflies flagellate protozoa of the genus *Leishmania*. Two million new cases worldwide are estimated to each new year, the increasing incidence of VL is associated with alteration of the environment, migration, uncontrolled urbanization and individual risk factors such as immunosuppressive diseases. Kalazar or visceral leishmaniasis is the most severe of all, manifesting as weight loss, intermittent bout of fever, anemia, and splenic hepatomegalias and may be fatal in men, if not handled properly. Dogs are very susceptible to infection, with extensive cutaneous parasitism, and in consequence their close relationship with men, are the target of intense study and discussion of treatment viability and risk for human.

**Keywords:** Leishmaniasis; protozoa; dogs; sandflies.

## Introdução

A Leishmaniose visceral (LV) é uma grave parasitose antroponótica, antes considerada da área rural, mas com a crescente urbanização, hoje afeta centros urbanos de médio e grande porte, devido ao fenômeno denominado urbanização da LV (1,2).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a Leishmaniose Visceral é uma das seis endemias mundiais, afetando de um a dois milhões de pessoas a cada ano. Atualmente, diversos países da América do Sul, tais como Argentina e Paraguai, vem apresentando de forma crescente, relatos da enfermidade em cães e humanos. Entretanto, o Brasil é responsável por 90% dos casos da América Latina (3,4). Entre os anos 2000 a 2010, foram notificadas 31.098 pessoas com leishmaniose visceral, em todo território brasileiro, além de ser verificado aumento nas taxas de letalidade, elevando de três para sete o número de óbitos em cada 100 indivíduos doentes, com cerca de 200 casos fatais por ano. A maior parte dos pacientes infectados concentra-se na região nordeste, centro-oeste e sudeste do país (4).

Nos últimos 20 anos, tem sido registrado aumento do número de casos de LV tanto no Brasil, como em diversos países da Ásia, África, Américas e Europa. O aumento da incidência da LV está associado às modificações do meio ambiente, à migração, ao processo desordenado de urbanização e aos fatores de risco individuais como AIDS e desnutrição (5,6). Os programas de controle no Brasil têm como objetivo a eliminação em massa de cães soropositivos. No entanto, dados nacionais da ocorrência da doença nas últimas décadas mostram que a eutanásia generalizada de cães soropositivos não reduziu o número de casos humanos, o que implicou na reavaliação da política de controle da doença no Brasil (7,8). A importância dos cães tem sido justificada pela sua elevada susceptibilidade à infecção, a elevada frequência de parasitismo cutâneo e, principalmente, devido sua estreita relação com o homem (9).

As principais manifestações clínicas em cães, na forma clássica da doença, incluem mucosas pálidas, ulcerações na mucosa oral (Figura 1A), apatia, emagrecimento progressivo, caquexia, hiporexia, linfadenomegalia, hepato e esplenomegalia (10). Frequentemente são descritas alterações envolvendo o sistema tegumentar ocasionando onicogribose (Figura 1B), úlceras

crostosas, alopecia multifocal e pelame opaco (Figura 1C). No trato digestório, nota-se diarreia crônica e melena, devido as ulcerações na mucosa gastrointestinal. Colite ulcerativa e erosiva também podem estar presentes (11,12,13). As inflamações do trato intestinal podem alcançar desde a mucosa até a muscular da submucosa (14). No sistema geniturinário pode ocorrer glomerulonefrite proliferativa e nefrite intersticial e, em decorrência das lesões renais, ocorrem distúrbios de sua função, podendo ser observado albuminúria e hematúria. Também estão presentes alterações neurológicas tais como letargia, convulsões, mioclonias, nistagmo, tremores, paralisia de mandíbula, ptose labial, andar em círculos, tetraparesia e rigidez raquial e cervical. No sistema locomotor pode ocorrer presença de poliartrite, lesões osteolíticas e osteoproliferativas de diáfises ósseas com sinais de atrofia muscular (15). Ademais, podem ocorrer lesões oculares (16) além do que, o quadro clínico do animal pode agravar-se em decorrência de infecções oportunistas concomitantes (17,10).

A transmissão, no Brasil, ocorre através da picada de fêmeas do mosquito palha: *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*, infectadas por protozoário do gênero *Leishmania* (18). A segunda espécie foi recentemente considerada o vetor no Estado do Mato Grosso do Sul, enquanto que a primeira, *L. longipalpis*, a principal espécie transmissora da *Leishmania (Leishmania) chagasi* no Brasil (19).

## Etiologia da doença

A Leishmaniose Visceral tem como agente etiológico três espécies: *Leishmania donovani*, na Índia e leste da África; *Leishmania infantum*, na China, Ásia Central, Europa e África e *Leishmania chagasi*, na América do Sul e Central. No Brasil o agente etiológico da LV é o protozoário do gênero *Leishmania*, da família Trypanosomatidae, sendo a *Leishmania chagasi*, a espécie comumente isolada em pacientes com a enfermidade (20). Os agentes etiológicos da leishmaniose visceral são protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, que possuem ciclo biológico heteroxênico, necessitando assim de dois hospedeiros, um vertebrado e outro invertebrado, representado pelo inseto vetor *Lutzomyia longipalpis* (21). Os hospedeiros vertebrados incluem animais silvestres como gambás, roedores, tamanduás, tatus, canídeos silvestres, primatas e preguiças e

animais domésticos como o cão, o equino e o próprio homem. No ambiente doméstico, o cão é considerado o principal reservatório epidemiológico (22).

Esse protozoário é parasita intracelular obrigatório de células do sistema fagocítico mononuclear, na forma flagelada ou promastigota, encontrada no trato digestório do inseto vetor, e outra aflagelada ou amastigota nos tecidos dos vertebrados. De acordo com o comportamento evolutivo do parasita no trato digestório do vetor, o gênero *Leishmania* é dividido em dois subgêneros: *Leishmania*, com desenvolvimento restrito a porção anterior e média (23) e *Viannia*, com desenvolvimen-

to desde o intestino posterior até a porção anterior do trato digestório (24). Abrangem várias espécies que desencadeiam manifestações viscerais e cutâneas, que classicamente são subdivididas em: leishmaniose tegumentar (LT), que desenvolve lesões cutâneas, mucocutâneas ou cutânea difusa, e leishmaniose visceral (LV), com manifestações sistêmicas e por vezes cutâneas, frequentes no cão e no homem (25,26). Estes parasitas são transmitidos aos animais e homem, pela picada do vetor *Lutzomyia longipalpis*, pertencentes à ordem Diptera, e família Psychodidae, denominados flebótomos, na linguagem comum (27,28).



**Figura 1** - Sinais clínicos de cão com Leishmaniose. A) Presença de úlceras na cavidade oral. B) Alterações envolvendo o sistema tegumentar ocasionando onicogrifose. C) Alopecia multifocal, com áreas de pelame opaco. Fonte: Arquivo pessoal.

As Leishmanias, quando inoculadas na pele do hospedeiro pelos flebótomos, invadem os macrófagos e neles se multiplicam. Cerca de três horas após a inoculação, são observados vários neutrófilos e alguns macrófagos parasitados tanto por promastigotas quanto por amastigotas. Os leucócitos migram progressivamente da pele para outros locais do organismo e se encontram ausentes 24h depois (29). Dependendo da resposta do hospedeiro, a Leishmania pode se disseminar dos macrófagos para outros órgãos, como baço, medula óssea e fígado, causando uma infecção crônica. Estudos com modelos murinos têm mostrado que a resposta mediada por células T auxiliares 1 (células Th1) é responsável pela resolução da infecção e que a proliferação de células Th2 exacerba a infecção, caracterizando uma infecção com resposta polarizada (30). A leishmaniose canina, assim, exibe polarização, visto que cães com infecção crônica, tanto natural quanto experimental, podem apresentar sintomatologia específica, com doença progressiva e fatal (susceptíveis) ou serem assintomáticos, apresentando resistência a infecção (31).

Em 1955, Deane e colaboradores (32) demonstraram no Brasil o parasitismo cutâneo em cães, raposas e no homem. A importância dos cães como reservatórios foi estabelecida, alguns anos depois, quando se demonstrou que 75% de 16 cães, em comparação com 29% de 14 homens com leishmaniose visceral, infectaram *Lutzomyia longipalpis*, demonstrando que embora o homem possa atuar como reservatório de *L. infantum*, os cães apresentam maior importância na cadeia epidemiológica da doença (33).

Em 2001, Travi e colaboradores (34) demonstraram que animais assintomáticos não foram capazes de infectar flebótomos enquanto que oligossintomáticos foram pouco infectantes. No entanto, animais sintomáticos foram capazes de infectar grande número de *L. longipalpis* com grande intensidade. Este estudo foi realizado através de xenodiagnóstico e objetivou medir a capacidade de infecção de cães naturalmente infectados com *L. infantum* em *Lutzomyia longipalpis*. Também relataram que a pele da orelha é mais intensamente parasitada por formas amastigotas que a do abdômen.

#### Agente etiológico e transmissão da doença

A transmissão vertical ou transplacentária foi relatado pela primeira vez, no Brasil, por Silva et al. (43), em uma cadela naturalmente infectada por *L. infantum*. A frequência de transmissão vertical da Leishmaniose Visceral Canina não difere entre cade-

las gestantes sintomáticas e assintomáticas, indicando que o estado clínico da cadela não é preditivo para seu potencial de transmissão vertical. Filhotes nascidos de fêmeas infectadas devem ser considerados como potenciais reservatórios, e fontes de infecção da LV.

Segundo Silva et al. (43), a transmissão venérea é possível, e foi descrita em um estudo, no qual 54,5% (6/11) das fêmeas que acasalaram com machos portadores apresentaram positividade para *Leishmania sp* pela técnica de PCR, e 22% (2/11) apresentaram soroconversão pelas técnicas de ELISA e RIFI.

Freitas e colaboradores (44) comprovaram que o parasita pode ser experimentalmente transmitido pelo sangue total, ou frações de células mononucleares de cães infectados para animais receptores, independente da condição clínica do doador. Grogl e colaboradores (45) demonstraram que a *L. donovani* é capaz de sobreviver por pelo menos 25 dias de armazenamento no banco de sangue. Portanto, o risco de transmissão de *Leishmania sp.* deve ser considerado mesmo em doadores aparentemente saudáveis, especialmente para obtenção de sangue total e concentrado de hemácias, onde estão presentes células mononucleares.

Por ser uma doença com características clínicas e epidemiológicas, na maioria das vezes não específicas, confundindo-se com outras afecções, exames complementares são necessários para confirmar a suspeita clínica. Diversas abordagens diagnósticas têm sido propostas para auxiliar no diagnóstico das leishmanioses, no entanto, o "padrão ouro" ainda é a observação e o isolamento do parasita (46). Um cão infectado pode demorar até 12 meses para desenvolver sinais clínicos, e em condições experimentais até 25 meses (47).

#### Sinais clínicos

As manifestações clínicas variam e dependem da resposta imune e da cepa do parasita inoculado pela picada do inseto vetor (37). No lugar da picada, acontecerá propagação das formas amastigotas do parasita, originando processo inflamatório, com atração de células, induzindo um infiltrado inflamatório composto por linfócitos e macrófagos (48).

Primeiramente ocorre febre intermitente, emagrecimento e linfadenopatia (49). A cura espontânea pode acontecer em alguns cães, enquanto que outros morrem em poucas semanas (37). Os sintomas mais comuns incluem caquexia, hipergamaglobulinemia, hepatoesplenomegalia, anemia e linfadenopatia. A leishmaniose visceral canina é uma doença crônica, sistêmica e fatal (11).

Com relação as alterações cutâneas, úlceras, alo-

pecia multifocal, lesões crostosas na orelha, focinho e região periorbital, e descamação furfurácea são comuns, lembrando que a presença de onicogribose é considerado um sinal patognomônico para leishmaniose visceral. As preparações citológicas de pele da orelha podem demonstrar a presença de formas amastigotas de leishmanias (11,12).

Inflamações granulomatosas, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer são características de lesões hepáticas (50). A linfadenomegalia generalizada é resultante da proliferação linfoplasmohistiocitária (11). No baço, os macrófagos organizados em granulomas e carregados de amastigotas, provocam reação inflamatória crônica (50). Ferrari e colaboradores (51), através de técnicas de imunomarcagem, observaram a presença do parasita no coração, além de lesões como miocardite multifocal com inflamação linfohistioplasmocitária acentuada, seguida por necrose e degeneração das fibras do miocárdio.

A função renal geralmente encontra-se comprometida, devido a glomerulonefrite membranoproliferativa, causada pela deposição de imunocomplexos nos glomérulos (52).

Diversas lesões oculares (ceratoconjuntivite, blefarite, inflamação mononuclear-plasmocitária do trato uveal, edema de córnea, sinéquia, lesões em corpo ciliar e íris) podem ser observadas, comumente associadas ao depósito de imunocomplexos, que é demonstrado pela presença de anticorpos específicos anti-leishmania em vários tecidos intraoculares (16). Na LVC, a inflamação crônica das meninges com infiltrado linfoplasmocitário, pode acarretar lesões neurológicas, tais como mioclonias, nistagmo, tremores, paralisia de mandíbula, letargia, convulsões, andar em círculos, ptose labial, tetraparesia e rigidez braquial e cervical (53).

No trato intestinal, ocorre principalmente diarreia crônica, melena, colite ulcerativa e erosiva (54). Entretanto, podem ocorrer inflamações do trato intestinal acometendo desde a mucosa até a muscular da submucosa (55).

Os exames hematológicos podem apresentar alterações que confundam o diagnóstico com outras doenças, como hemoparasitoses, ou neoplasias, em virtude de síndromes paraneoplásicas capazes de causar distúrbios hematológicos e bioquímicos. Em alguns pacientes os eritrócitos apresentam-se abaixo no limite mínimo admitido para a espécie, além do que podem também ocorrer neutrofilia e monocitose em animais soropositivos (56).

É importante lembrar que doenças oportunistas,

como piodermites, dermatofitoses, demodicose e cistites, são comuns na LVC, consequente das desordens imunológicas (14).

### Epidemiologia e Prevenção

Até 1990, 90% dos casos da doença em humanos no Brasil concentravam-se na região Nordeste, contudo sua expansão ocorreu para as demais regiões do país. Em 2009, na região Nordeste foram notificados 51,9% dos casos do Brasil. A região Norte foi responsável por 20,9%, a Sudeste por 18,9%, a Centro-Oeste por 8,1% e a Sul por 0,2% dos casos. O número de casos notificados aumentou 89,9% de 1999 a 2009 (de 1944 para 3693) e a letalidade passou de 3,2% para 6,2%, um aumento quase três vezes maior no número de óbitos. Em 2003 notaram-se picos de incidência na região administrativa de Araçatuba (19 casos/100000 habitantes) e Presidente Prudente em 2007 (10,9 casos/100000 habitantes). As regiões de Bauru e Marília apresentaram pico em 2008. A região de São José do Rio Preto apresentou taxas de incidência crescentes, porém inferiores às das demais regiões. As taxas das cinco regiões variaram entre 1,3 (São José do Rio Preto) e 6,3 casos por 100000 habitantes (Araçatuba) em 2011. Este estudo mostra a expansão geográfica da Leishmaniose visceral americana em humanos no estado de São Paulo, de 1999 a 2011, cuja introdução foi identificada em Araçatuba (57).

Muitas medidas profiláticas tem sido propostas no intuito de reduzir a expansão da Leishmaniose. O controle do vetor *L. longipalpis* configura ponto em comum nas propostas de controle da LV, podendo ser esta, a mais importante medida a ser adotada para o controle da doença. Entre elas, o uso de cortinas em janelas e portas, impregnadas de inseticida do grupo dos piretróides sintéticos (58,59,60) e o tratamento tópico de cães com inseticidas, por meio de banho ou aplicação localizada (61,62). O emprego de coleiras com deltametrina a 4% mostrou resultados satisfatórios em experimentos. O tempo de repelência foi testado por diferentes autores podendo variar de 32 a 36 semanas (63,64,65).

No Irã, um estudo conduzido em 18 vilas (9 com intervenção e 9 controles), verificou a redução da incidência em cães com *L. infantum* (64%) e em crianças (decréscimo de 43%) depois de um ano de utilização da coleira (66). Desde 2004, em Araçatuba e Belo Horizonte, onde a vacina Leishmune® tem sido usada, observou-se redução da incidência de LV canina e

humana, fato diretamente relacionado ao aumento do número de cães vacinados, confirmando o efeito aditivo da vacinação canina no controle da doença, já que, além de proteger os cães, diminuem o risco de transmissão para humanos (67). O efeito imunogênico protetor da vacina Leishmune® foi também demonstrado em cães vacinados, em estudos realizados em diferentes áreas endêmicas do Brasil (68,69,70).

Romero e Boelaert (71) concluíram que a eliminação de cães infectados, como forma de controle da doença, possui baixa eficiência, devido a alta taxa de reposição dos cães infectados por filhotes susceptíveis, sendo também, uma prática pouco aceita pela sociedade, dada a importância do cão no ambiente doméstico, considerado por muitos proprietários como membro da família. Segundo alguns autores (72), essa medida, mesmo controversa, justifica-se pelo maior custo benefício, na redução da incidência humana da doença. Contudo, programas de posse responsável, com foco na qualidade de vida dos animais, seriam mais relevantes que a eutanásia dos animais soropositivos (73).

#### **Tratamento, proceder ou não?**

O Conselho Federal de Medicina Veterinária, junto com a Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais (ANCLIVEPA), e representantes do Ministério da Saúde, reuniram-se em um Fórum de discussão sobre o tratamento de cães com leishmaniose visceral, em agosto de 2007. Por indicação da grande maioria dos participantes, o Ministério da Saúde juntamente com o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), publicaram em 11/07/2008 a Portaria Interministerial nº 1426 proibindo o tratamento da LVC com produtos de uso humano ou não registrados no MAPA. São justificativas técnicas para portaria: (1) O risco de cães em tratamento manterem-se como reservatórios e fontes de infecção para o vetor; (2) Ausência de evidências científicas da redução ou interrupção da transmissão; (3) A existência de risco de seleção de cepas resistentes aos medicamentos disponíveis para o tratamento das leishmanioses em seres humanos; (4) A inexistência de medidas de eficácia comprovada que garantam a não infectividade do cão em tratamento.

O Conselho de Medicina Veterinária poderá atuar, por exercício ilegal da profissão, qualquer profissional veterinário que realize o tratamento de cães com leishmaniose, ou ainda omita o caso e não notifique (54).

Os animais tratados, segundo Baneth e Shaw (55), obtêm melhora temporária dos sinais clínicos, com diminuição dos títulos de anticorpos anti-leishmania, contudo, o tratamento não impede recorrência das manifestações clínicas e não evita que o animal se mantenha infectante para o inseto vetor, funcionando como reservatório, e podendo, assim, transmitir a doença.

No Brasil, estudos realizados sobre o tratamento canino, evidenciam intensa redução da presença de formas amastigotas na pele de cães tratados (74,75,76,77,78). Borja-Cabrera colaboradores (79) utilizaram imunoterapia com Leishmune®, em dupla concentração associada à quimioterapia com alopurinol associado à anfotericina b, ou alopurinol demonstraram que nessas condições obtiveram não somente remissão dos sinais clínicos, mas também aboliram a infecção latente, melhorando o quadro clínico dos cães.

Vacinas caninas (Fucose Manose Ligante - FML) contra LV, registradas no Brasil, mostram resultados promissores, evidenciando seu efeito protetor contra a doença (92-95%) e sua eficácia vacinal (76-80%) (80,81).

Nogueira e colaboradores (82) demonstraram que essa mesma vacina promove efeito protetor e bloqueador da transmissão em cães, vacinados em área endêmica em São Paulo, enquanto que Saraiva e colaboradores (83), evidenciaram que anticorpos de animais, vacinados com vacina FML (Leishmune®), foram capazes de prevenir o desenvolvimento do parasita no inseto vetor, parando seu ciclo epidemiológico. De acordo com Romero e Boelaert (71), as pesquisas e o desenvolvimento de vacinas caninas e humanas contra LV devem ser priorizadas.

## **Considerações finais**

Novas endemias urbanas de Leishmaniose ocorrem apesar de estratégias de controle, por esta razão, Médicos Veterinários devem ficar atentos, visto que, se trata de uma doença que apresenta sintomatologia variada, podendo ocorrer concomitantemente a outras enfermidades. A imunoprofilaxia parece ser uma estratégia promissora no controle da LVC, contudo estudos avaliando a resposta imunológica dos cães ainda são necessários. Os episódios de casos humanos vinculam-se a crescente força de transmissão de reservatórios não diagnosticados e, principalmente, da presença do vetor no

local. Desta maneira campanhas de orientação para eliminação do inseto vetor, que incluem o uso de inseticidas tópicos ou colares nos cães, além do manejo químico e mecânico no ambiente, principalmente nos horários de repasto dos flebotomos, certamente são caminhos para prevenção da LV.

### Referências

1. Werneck, GL. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. Caderno de Saúde Pública, v. 24, n. 12, p. 2937-2940, 2008.
2. Brasil. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília, DF:Ministério da Saúde, p. 816, 2009
3. Acardi SA, Liotta DJ, Santini MS, Romagosa CM., Salomon OD. Detection of Leishmaniainfantum in naturally infected Lutzomyialongipalpis (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) and Canisfamiliaris in Misiones, Argentina: the first report of a PCR-RFLP and sequencing-based confirmation assay. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, São Paulo, v. 105, n. 6, p. 796-799, 2010.
4. Brasil - Ministério Da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Ministério da Saúde,Brasília. 2010.
5. Anstead GM, Chandrasekar B, Zhao W, Yang J, Perez LE, Melby PC. Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralizationfollowing Leishmaniadonovaniinfection. Infection and Immunity, 69: p. 4709-4718, 2001.
6. Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. Trans R Soc of Tropical Medicine and Hygiene., 95: p. 239-243, 2001.
7. Vieira JB, Coelho GE. Visceral leishmaniasis or kala-azar: the epidemiological and control aspects. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 31 Suppl. 2, p. 85-92, 1998.
8. Costa CH, Vieira JB. Changes in the control program of visceral leishmaniasis in Brazil. Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 34, p. 223-228, 2001.
9. Ashford RW. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. Clin. Derm., 14: 523 - 532, 1996.
10. Vides JP, Gomes AAD, Sobrinho LSV, Marcondes M. Clinical aspect from dogs naturally infected with visceral leishmaniasis in Aracatuba - São Paulo State (Brazil). In: World Small Animal Veterinary Association Congress (WSAVA), 34, 2009, São Paulo. Proceedings...São Paulo,. p 105-106, 2009
11. Krauspenhar C, Beck C, Sperotto V, Silva AA, Bastos R, Rodrigues L. Leishmaniose visceral em um canino de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, Brasil. Ciência Rural, v.37, 2007.
12. Linhares GFC, Chaves NST, Duarte SC, Fernandes PR, Amaral AVC, Souza MA. Relato de um caso clínico de Leishmaniose visceral em um cão na cidade de Goiânia. Revista de Patologia Tropical, v.34, p.69-72, 2005
13. Ferrer LM. Clinical aspects of canine leishmaniasis. From canine leishmanias update (Ed. R. Killick-Kendrick). Proceedings of a canine leishmaniasis forum, Barcelona, 28-31 p.6-10, 1999.
14. Luvizotto MCR. Alterações patológicas em animais naturalmente infectados. In: 1º Fórum sobre Leishmaniose visceral canina, 2006, Jaboticabal. Anais do Fórum de Leishmaniose Visceral canina p.15-22, 2006.
15. Burraco P, Abate O, Guglielmino E. Osteomyelitis and arthrosynovitis Associated with Leishmania donovani infection in a dog. Journal of Small Animal Practice, 38: 29-30, 1997.
16. Brito FLC, Alves LC, Ortiz JPD, Maia FCL, Silva J, Laus JL et al. Uveitis associated to the infection by Leishmania chagasi in dog from Olinda city, Pernambuco, Brazil. Ciência Rural, v.34, p. 925-929, 2004.
17. Baneth G. Leishmaniasis. In: Greene, C. E.; (Ed). Infectious diseases of the dog and cat. Georgia: SaundersElsivier, p. 685-698, 2006
18. Brasil. Manual de Vigilância e Controle da LeishmanioseVisceral. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 113 p, 2006
19. Santos SO, Arias J, Ribeiro AA, Paiva HM, Freitas RA, Malacco MA. Incrimination of Lutzomyiacruzi as a vector of American visceral leishmaniasis. Medical Veterinarian Entomology, v.12, n.3, p. 315-317, 1998.
20. Grima MZ. Leishmaniosis canina panorama general de la enfermedad. Información Veterinaria. Revista Oficial Del Consejo General de Colégios Veterinários de Espana, La Leishmaniosis canina (Iparte), p. 14-18, 2005.
21. Schlein Y. Leishmania and sandflies: interactions in the life cycle and transmission. Parasitology Today, 9: 255-257, 1993.
22. Splappendel RL, Ferrer L. Leishmaniasis. In: Greene CE. Infectious diseases of the dog and cat. 2 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 450-458, 1998
23. Ross R. Further notes on leshman's bodies. British Medical Journal. V. 2, p. 1401, 1903
24. Lainson R, Shaw JJ. Ecology and epidemiology: new world. In: The Leishmaniasis in Biology and Medicine. London: Academic Press Inc., v. 1, p. 291, 1987
25. Ribeiro VM. Leishmaniosis. Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária, n. 11, p. 13-14, 1997.
26. Michalsky EM, Fortes-Dias CL, Pimenta PFP, Secundino NFC, Dias ES. Assessment of PCR in the detection of Leishmaniaspp in experimentally infected individual phlebotominesandflies (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 44,n. 5, p. 255-259 ,2002
27. Lewis DJ. Phlebotomid sandflies. Bulletin of World Health Organization, 44: 535-51, 1971.
28. Lewis DJ. The biology of Phlebotomidae in relation to leishmaniasis. Annual Review of Entomology, 19: 363-84, 1974.
29. Santos-Gomes GM, Campino L, Abranches P. Canine experimental infection: intradermal inoculation of Leishmania infantum promastigotes. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v.95, p.193-198, 2000.
30. Rogers KA, Dekrey GK, Mbow ML, Gillespie RD, Brodskyn CI, Titus R. Type 1 and Type 2 responses to Leishmania major. FEMS Microbiology Letters, 209: 1-7, 2002.
31. Pinelli E, Killick-Kendrick R, Wagenaar J, Benadina W, Del Real G, Ruitenberg, J. Cellular and humoral immune responses in dogs experimentally and naturally infected with Leishmania infantum. Infectious Immunology, 62: 229-235, 1994.
32. Deane LM, Deane MP. Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa Lycalopexvultus como reservatório da L. donovani em área endêmicas da calazar no Ceará. Hospital, v.48,p.61-70,1955
33. Deane LM, Deane MP. Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 4, p. 198-212, 1962.
34. Travi BL, Tabares CJ, Cadena H, Ferro C, Osorio Y. Canine visceral leishmaniasis in Colômbia: relationship between clinical and parasitologic status and infectivity for sand flies. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 64, p. 119-124, 2001
35. Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemiologia, São Paulo, v.7, p 338-349, 2004

## Leishmaniose visceral canina - Revisão da literatura

36. Rey L. Bases da Parasitologia Médica, 2ª ed. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 349, 2001
37. Michalick MSM, Genaro O. Leishmaniose Visceral Americana. In: Neves, D.P, Melo, AL, Linardi, P.M, Vitor, R.W.A.; (Ed) Parasitologia humana. 11o ed., Ed. Atheneu, Sao Paulo, p. 56-72, 2005
38. Galati EAB. Classificação de Phlebotominae. In Rangel, E. F; Lainson, R (Eds.) Flebotomíneos do Brasil, Rio de Janeiro, Fundação Oswaldo Cruz, p.23-51, 2003
39. Forantini O. Entomologia Médica. Psychodidae. Phlebotominae. Leishmanioses. Bartonelose. São Paulo: Editora Edgar Blucher Ltda e Editora da Universidade de São Paulo. 658p. 1973
40. Marzochi MCA. A leishmaniose tegumentar no Brasil. In: Grandes Endemias Brasileiras. Editora Universidade de Brasília, Brasília, 1989.
41. Lima AP, Minelli L, Comunello E, Teodoro U. Distribuição da Leishmaniose Cutânea Americana por imagens de sensoramento remoto orbital, no estado do Paraná, sul do Brasil. Anais Brasileiros de Dermatologia, v.77, p. 681-692, 2002.
42. Teodoro U. Características ecológicas de Flebotomíneos (Díptera Psychodidae) em habitats antrópicos, município de Jussara, Paraná, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 29, p. 625-626, 1996.
43. Silva FL, Oliveira RG, Silva TM et al. Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. Veterinary Parasitology v.160, n2, p. 55-9, 2009.
44. Freitas E, Melo MN, Costa-Val AP, Michalick MS. Transmission of Leishmania infantum via blood transfusion in dogs: potential for infection and importance of clinical factors. Veterinary Parasitology, v. 137, n. 1-2, p. 159-167, 2006.
45. Grogil M, Daugirda JL, Hoover DL et al. Survivability and infectivity of viscerotropic Leishmania tropica from Operation Desert Storm participants in human blood products maintained under blood bank conditions. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v.49, p. 308-315, 1993.
46. Cupolilli, E. Consulta de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en Las Américas, p. 57, 2005.
47. liveira GGS, Santoro F, Sadiguskus M. The subclinical form of experimental visceral leishmaniasis in dogs. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v.88, p.243-248, 1993.
48. Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção Leishmania-HIV. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 72p. 2004.
49. Lima WG, Michalick MSM, Melo MN, Tafuri WL. Canine visceral leishmaniasis: a histopathological study of lymph nodes Acta tropica, v.92, p. 43-53, 2004.
50. Xavier SC, Charelli IM, Lima WG, Goncalves R, Tafuri WL. Canine visceral leishmaniasis: a remarkable histopathological picture of one asymptomatic animal reported from Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.58, p. 994-1000, 2006.
51. Ferrari HF, Ribeiro D, Luvizotto MCR. Miocardite Associada a Leishmania sp em cão - Relato de caso. In: 1º Fórum sobre Leishmaniose visceral canina, 2006, Jaboticabal. Anais do Fórum de Leishmaniose Visceral canina . p.48, 2006
52. Lopez R, Lucena R, Novales M, Ginel PJ, Martini E, Mollada M. Circulating immune complexes and renal function in canine leishmaniasis. Journal of Veterinary Medicine, v.43, p. 469-474, 1996.
53. Vinuelas J, Garcia-Alonso M, Ferrando L, Navarrete I, Molano et al. Menigial leishmaniasis induced by Leishmania infantum in naturally infected dogs. Veterinary Parasitology, v.101, p. 23-27, 2001.
54. Amaral T. Leishmaniose Visceral Canina: um alerta para saúde pública. Revista Cães e Gatos v.123, p. 20-25, 2009.
55. Banet, G, Shaw SE. Chemotherapy of canine leishmaniasis. Veterinary Parasitology. v.106, p.315-324, 2002.
56. Mattos Jr DG, Pinheiro JM, Menezes RC, Costa DA. Aspectos clínicos e de laboratório de cães soropositivos para leishmaniose. Arquivo Brasileiro de Veterinária e Zootecnia, v56, n.1, p.119-122, 2004
57. Cardim MFM, Rodas LAC, Dibo MR, Guirado MM, Olivera AM, Neto F. Introdução e expansão da Leishmaniose visceral americana em humanos no Estado de São Paulo, 1999-2011. Revista Saúde Pública ;47(4):p.691-700 ,2013
58. Feliciangeli MD, Maroli M, Wheeler A, Towson H, Ward R, Maignon R. Sandfly control trial with deltamethrin impregnated curtains in El Ingenio, Miranda State, Venezuela. Bo. Dir Malariol. Y San. Amb. XXXV (Supl 1): 127 – 132, 1995.
59. Perruolo G. factibilidad de utilizacion de cortinas impregnadas con deltametrina para el control de flebotomos. Bol Dir. Malariol. Y San. Amb. XXXV (Supl 1): 295 – 304, 1995.
60. Killick-Kendrick R & Killick-Kendrick M. Biology of sand fly vectors of Mediterranean canine leishmaniasis. In: Canine Leishmaniasis: an update. Proceedings of the International Canine leishmaniasis Forum Barcelona, Spain. (Ed. R. Killick-Kendrick), Wiesbaden: Hoechst Roussel Vet: 26 – 31, 1999.
61. Guanghua X, Changfa J, Xinzhong C, Zyhongwei S, Yumei H. Are insecticide impregnated deltamethrin bath of domestic dog in the prevention of sand fly bite? End. Dis. Bull. 9: 32-34, 1994.
62. Reithinger R, Teodoro U, Davies CR. Topical Insecticide Treatments to Protect Dogs from Sand Fly Vectors of Leishmaniasis. Emerging Inf. Diseases 7(5): 872 - 876, 2001
63. Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Killick-Kendrick C,, Fochoux J, Dereure M, Puech P et al. Protection of dogs from bites of phlebotomus sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. Med. Vet. Entomol. 11: 15 – 21, 1997.
64. Lucientes J. Laboratory observations on the protection of dogs from the bites of Phlebotomus perniciosus with Scalibor® ProtectorBands: preliminary results. In: Canine Leishmaniasis: an update. Proceedings of the International Canine leishmaniasis Forum Barcelona, Spain. (Ed. R. Killick-Kendrick), Wiesbaden: Hoechst Roussel Vet: 92 – 94, 1999.
65. David JR, Stamm IM, Bezerra HS, Souza RN, Killick-Kendrick R, Lima JWO. Deltamethrin-impregnated dog collars have a potent anti-feeding and insecticidal effect on Lutzomyia longipalpis and Lutzomyia migonei. Mem. Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 96 (6): 839 - 847, 2001.
66. Gavgani ASM, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomized trial. The Lancet 360: 374 – 379, 2002.
67. Palatnik-De-Souza CB, Silva-Antunes I, Morgado AA, Menz I, Palatnik M, Lavor C. Decrease of the incidence of human and canine visceral leishmaniasis after dog vaccination with Leishmune® in Brazilian endemic areas. Vaccine, 27, 3505-3512, 2009.
68. Lima VMF, Ikeda FA, Rossi CN, Feitosa MM, Vasconcelos RO, Munari DP et al. Leishmune vaccine-induced immune response in dogs from an endemic area of visceral leishmaniasis. 8th IVIS, 8th International Veterinary Immunology Symposium, August, 15th – 19th, Ouro Preto, Brasil. 2007
69. Araújo MSS, Andrade RA, Vianna LR, Mayrink W, Reis AB, Sathler-Avelar R et al. Despite Leishvaccine and Leishmune trigger distinct immune profiles, their ability to activate phagocytes and CD8+ T-cells support their high-quality immunogenic potential against canine visceral leishmaniasis. Vaccine, 26, 221-2224, 2008.



## Leishmaniose visceral canina - Revisão da literatura

70. Araújo MSS, Andrade RA, Sathler-Avelar R, Teixeira-Carvalho A, Andrade MC, Vianna LR et al. .A T-cell-derived cytokines, nitric oxide production by peripheral blood monocytes and seric anti-Leishmania(Leishmania) chagasi IgG subclass patterns following immunization against canine visceral leishmaniasis using Leishvaccine and Leishmune. *Vaccine*, 27, 1008- 1017, 2009.
71. Romero GAS, Boelaert M. Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America – A Systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 1, p.584, 1-17, 2010.
72. Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Souza-Gomes ML, Sena JM, Luna E. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad Saúde Pública*, 24, (12): 2941 – 2947, dez, 2008.
73. Nunes CM, Lima VF, Paula HB, Perri SH, Andrade AM, Dias FE, Burtin MN. Dog culling and replacement in an area endemic for visceral leishmaniasis in Brazil. *Vet Parasitol*. May 6; 153(1-2): 19-23, 2008
74. Nogueira FS. Avaliação clínica-laboratorial de cães naturalmente infectados por leishmaniose visceral, submetidos à terapia com anfotericina b. Tese doutorado, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2007.
75. Ribeiro VM. Treatment and control aspects of canine leishmaniasis. *Clínica Veterinária*. ano XII, n 71,p.66–76, 2007.
76. Silva SS. Patologia e Patogênese da leishmaniose visceral canina. *Revista Tropica-Ciências Agrárias e Biológicas*, v.1, p 31, 2007
77. Ribeiro VM, Tafuri WL, Lima MCD, Nogueira FS, Michalick MSM. Immunotherapy with Leishmune in dogs naturally infected with *L. infantum*. 4 th World Congress on Leishmaniasis 2009, WorldLeish, 2009, Lucknow, Índia, abstract book, p. 275, 2009.
78. Ribeiro VM. Evaluation of the presence of *L. infantum* amastigotes in the skin of dogs before and during treatment with amphotericin b. 4 th World Congress on Leishmaniasis 2009 ,4 th World Congress on Leishmaniasis, 2009, Índia, abstract book, p. 275, 2009a.
79. Borja-Cabrera GP, Santos FN, Santos FB, Trivellato FA, Kawasaki JK, Costa AC et al. Immunotherapy with the saponin enriched-Leishmune visceral leishmaniasis. *Vaccine*. v.28, n.3, p.597-603, 2010.
80. Da Silva VO, Borja-Cabrera GP, Correia Pontes NN, Souza EP, Luz KG, Palatnik M et al. A phase III trial of efficacy of the FML-vaccine against canine kala-azar in an endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amaranto, RN). *Vaccine*, v.19, p.1082-1092, 2002.
81. Borja-Cabrera GP, Correia Pontes NN, Da Silva VO, Paraguai De Souza E, Santos WR, Gomes EM. Long lasting protection against canine kala-azar using the FML-QuilASaponin vaccine in an endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amarante, RN). *Vaccine*, v.20, p.3277-3284, 2002.
82. Nogueira FS, Moreira MAB, Borja-Cabrera GP, Santos FN, Menz I, Parra LE. Leishmune® vaccine blocks the transmission of canine visceral leishmaniasis absence of *Leishmania* parasites in blood, skin and lymphnodes of vaccinated exposed dogs. *Vaccine* 23:4805-4810, 2005.
83. Saraiva EM, Figueiredo Barbosa A, Santos FN, Borja-Cabrera GP, Nico D, Souza LOP et al. The FML-vaccine (Leishmune®) against canine visceral leishmaniasis: A transmission blocking vaccine. *Vaccine*, v.24, p.2423-2431, 2006.

Recebido para publicação em: 10/06/2011.

Enviado para análise em: 13/06/2011.

Aceito para publicação em: 15/06/2011.