



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**LILIAN COUTINHO FREITAS**

**LEISHMANIOSE CANINA: RELATO DE CASO**

**CRUZ DAS ALMAS - BAHIA**

**2019**

LILIAN COUTINHO FREITAS

**LEISHMANIOSE CANINA: RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Marcelo de Souza Perinotto

Co-orientadora: M.V. Aline Kelly de Araújo Costa Velame Ferreira

CRUZ DAS ALMAS - BAHIA

2019

## AGRADECIMENTOS

Por derradeiro, chego ao final do curso realizada por ter conseguido alcançar meu sonho de menina. Hoje, uma mulher, agradeço a **Deus** pela força e fé, mas acima de tudo pela lição de que não devemos desistir no primeiro obstáculo. Houve momentos de fragilidade, outros de solidão, entretanto, Deus sempre esteve ao meu lado e soprava aos meus ouvidos “Filha, eu sei que você é capaz, segura minha mão e enfrentaremos todas as dificuldades que estiverem no seu caminho. Você consegue”. E dessa forma, parafraseando o Salmo 91:7 “Mil cairão ao teu lado, dez mil à tua direita, mas tu não serás atingido”, eu dedico essa vitória a Ti.

Impossível deixar de mencionar meus pais, **Idiray e Paulo**, pelo amor e carinho que sempre me concederam. Eles, que estavam tão reticentes com a nova realidade, longe de casa e dos seus cuidados, desempenharam esse papel com maestria, minha mãe com suas visitas diminuía a saudade de casa e meu pai de longe sempre me dizendo “ Deus te abençoe, Li”. Obrigada por terem me proporcionado a melhor educação que me fez chegar até o meu sonho. Eu amo vocês imensamente.

Nesse caminho árduo percorrido não poderia deixar de citar o meu noivo, **Saulo**, que sempre se manteve presente, me auxiliando nas tarefas mais simples e se transformando em meu alicerce e meu cúmplice durante esse período. Obrigada, meu amor, por toda cumplicidade, compreensão e carinho a mim oferecidos. Você é simplesmente a melhor pessoa que eu conheço, sempre disposto a me estender a mão, e dessa forma, essa conquista almejada será nossa, assim como a sua também foi a minha. Eu te amo!

Ademais, preciso citar meus amigos do cotidiano, **Jamille e Alessandro**, esses que sempre foram minha equipe nota dez da vida acadêmica. Obrigada por toda paciência e por compartilharem o vosso conhecimento comigo, vocês estarão para sempre guardados em minhas lembranças.

Dedico este trabalho para algumas pessoas que considero peças chaves, como minha doce amiga **Sarah Carvalho**, que através da sua meiguice e companheirismo tornou meus dias mais felizes. Sou imensamente grata por todas as vezes em que necessitei de um ombro amigo ou simplesmente de uma ouvinte para os momentos ruins, e impreterivelmente você esteve ao meu lado. Gratidão!

A **Caene Borges** pelo amor, força, motivação, aprendizado e compreensão. São vocês que tornaram essa missão mais leve. Obrigada pelos momentos felizes que garantiram boas recordações, carregarei em meu coração.

A minha sogra, **Iraíldes**, pela afável acolhida, transformando o seu lar em um ambiente de acolhimento e tão materno.

A **Aline Costa**, Médica Veterinária exemplar que me deu a oportunidade que tanto precisava. Você é um ser humano ímpar e uma profissional que desenvolvi profunda admiração. Com o coração partido deixei de ser sua estagiária, mas realizada por me transformar em sua colega de profissão. Feliz por ter te conhecido e por ter aprendido o máximo contigo. Obrigada de todo meu coração.

Agradecer aos meus amigos de estágio supervisionado na UNIME, principalmente a **Cinara, Cíntia, Tatiana e Carlos**. Vocês foram tudo o que precisava em um ambiente totalmente desconhecido, mas que assim transformaram em um lar, repleto de amor, cuidado, atenção e companheirismo. Obrigada pela agradável convivência.

As queridas professoras **Bianca Nicchio e Laiza Menezes**, aos residentes **Bruno Ferreira e João Bahia**, vocês representam todo o meu conhecimento adquirido durante o estágio supervisionado. Desse modo, para agradecer menciono Paulo Freire “ Não há saber mais ou saber menos. Há saberes diferentes”, uma vez que a construção do conhecimento foi mútua, e a confiança sobre mim depositada foi um estímulo para o aperfeiçoamento diário.

Ao meu querido orientador, **Prof. Dr. Wendell Perinotto**, pela paciência, simplicidade e conhecimentos repassados. Parabéns pela vocação representada pela docência, a sua dedicação é notável, à vista disso, merece todo o reconhecimento adquirido.

E finalmente, mas não menos importante, aos professores da UFRB pelos conhecimentos transmitidos contribuindo para minha construção profissional.

Muito Obrigada  
Lilian Coutinho Freitas

*“ O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”*

José de Alencar

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LILIAN COUTINHO FREITAS

LEISHMANIOSE CANINA: RELATO DE CASO

Wendell M. S. Perinotto

Prof. Dr. Wendell Marcelo de Souza Perinotto  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Flávia Santin

Prof. Dra. Flávia Santin  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Aline Kelly de A. Costa Velame Ferreira

Médica Veterinária: Aline Kelly de Araújo Costa Velame Ferreira

Cruz das Almas, BA, 03 de dezembro de 2019.

FREITAS, Lilian Coutinho. **LEISHMANIOSE CANINA: RELATO DE CASO**. 2019. 72 fls. Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas. Orientador: Prof. Dr. Wendell Marcelo de Souza Perinotto.

## RESUMO

A Leishmaniose Canina (LC) é uma enfermidade de caráter crônico, zoonótico e multissistêmica. Sua distribuição cosmopolita permite que o protozoário *Leishmania* sp. atinja diversas espécies de animais, sendo o cão o principal reservatório no ambiente urbano. A sua ocorrência está presente em cerca de cinquenta países no mundo, apresentando maior destaque na América do Sul. No Brasil, a doença é endêmica, na qual a maior incidência situa-se na região nordeste com 65% dos casos, em sequência está a região sudeste apresentando 14%, norte e centro-oeste com 14% e 7%, respectivamente. A enfermidade apresenta duas formas clínicas, Visceral e Tegumentar, ambas apresentando sinais clínicos variados, como perda de peso, conjuntivite, dermatites, anemia, glomerulonefrite, onicogrifose, podendo por fim evoluir a óbito. A transmissão de *Leishmania* sp. ocorre através da picada de mosquito flebotomíneo fêmea, pertencente à diversas espécies dentro do gênero *Lutzomyia* sp. O diagnóstico da LC pode realizado por intermédio de métodos parasitológicos, moleculares ou sorológicos. Nessa vertente o Ministério da Saúde recomenda a utilização dos testes de imunocromatografia e o imunoenzimático (ELISA), como triagem e confirmatório, respectivamente. Uma nota técnica emitida pelo MAPA autoriza o uso da Miltefosina no tratamento da doença, sendo a única droga atualmente no mercado brasileiro que possui autorização para tal finalidade. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho, foi descrever as características relevantes da doença por meio de um relato de caso, apresentando a conduta diagnóstica, terapêutica utilizada e a evolução clínica através dos exames laboratoriais. O relato foi de um cão adulto, sem raça definida com um quadro anêmico persistente seguido de trombocitopenia. O perfil bioquímico apresentou várias alterações, com perda progressiva da função renal. O tratamento instituído foi através do Cetoconazol, Metronidazol, Alopurinol e Miltefosina, e ao decorrer do quadro clínico, o animal veio a óbito. Nesse contexto, apesar da existência do tratamento, os animais não adquirem a cura, uma vez que permanecem com o protozoário em seu organismo, porém em menor quantidade. À vista disso, a prevenção assume um papel valoroso, propondo medidas de controle para minimizar a distribuição do vetor e do protozoário, e ao mesmo tempo conscientizar a população sobre a importância de tal doença, tanto para o animal quanto para o homem.

Palavras-chave: *Leishmania* sp., cão, tratamento, miltefosina, alopurinol.

FREITAS, Lilian Coutinho. **CANINE LEISHMANIASIS: REPORT OF CASE.** 2019. 72 fls. Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas. Advisor: Prof. Dr. Wendell Marcelo de Souza Perinotto.

## ABSTRACT

Canine Leishmaniasis (LC) is a chronic, zoonotic and multisystemic disease. Its cosmopolitan distribution allows the protozoan *Leishmania* sp. reaches several species of animals, being the dog the main reservoir in the urban environment. Its occurrence is present in about fifty countries in the world, most prominently in South America. In Brazil, the disease is endemic, where the highest incidence is in the northeast region with 65% of cases, followed by southeast region with 14%, north and midwest with 14% and 7%, respectively. The disease has two clinical forms, Visceral and Tegumentary, both presenting varied clinical signs, such as weight loss, conjunctivitis, dermatitis, anemia, glomerulonephritis, onychogryphosis and may eventually die. The transmission of *Leishmania* sp. occurs through the bite of female sand flies, belonging to several species within the genus *Lutzomyia* sp. The diagnosis of LC can be made by parasitological, molecular or serological methods. In this regard, the Ministry of Health recommends the use of immunochromatographic and immunoenzymatic (ELISA) tests, as screening and confirmatory, respectively. A technical note issued by MAPA authorizes the use of Miltefosine in the treatment of the disease, being the only drug currently in the Brazilian market that has authorization for this purpose. In this sense, the objective of this study was to describe the relevant characteristics of the disease through a case report, presenting the diagnostic, therapeutic approach and clinical evolution through laboratory tests. The report was of an adult crossbred dog with a persistent anemic condition followed by thrombocytopenia. The biochemical profile showed several alterations, with progressive loss of renal function. The treatment was through ketoconazole, metronidazole, allopurinol and miltefosine, and during the clinical course, the animal died. In this context, despite the existence of the treatment, the animals do not acquire the cure, since they remain with the protozoan in their organism, but in smaller quantity. In view of this, prevention assumes a valuable role, proposing control measures to minimize the distribution of the vector and protozoan, while at the same time making the population aware of the importance of such a disease, both for animals and humans.

Keywords: *Leishmania* sp., dog, treatment, miltefosine, allopurinol.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina Aminotransferase
ATP	Trifosfato de adenosina
BPM	Batimentos por minuto
CFMV	Conselho Federal de Medicina Veterinária
CHCM	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FA	Fosfatase Alcalina
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
IGG	Imunoglobulina
IL	Interleucina
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LC	Leishmaniose Canina
LTC	Leishmaniose Tegumentar Canina
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LVA	Leishmaniose Visceral Americana
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MPM	Movimentos por minuto
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PT	Proteínas totais
qPCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real
RNA	Ácido ribonucleico
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i> (Amplitude de Distribuição de Glóbulos Vermelhos)
TNF	Fator de Necrose Tumoral
T	Temperatura
UPC	Relação Proteína-Creatinina Diária
USG	Ultrassonografia
VCM	Volume Corpuscular Médio

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Hemograma de um cão macho, adulto, sem raça definida, resgatado na cidade de Cachoeira-BA.....	44
<b>Tabela 2.</b> Perfil bioquímico do presente cão em estudo, resgatado na cidade de Cachoeira-BA. ....	45
<b>Tabela 3.</b> Perfil bioquímico realizado para monitorar a evolução do caso clínico.....	47

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Cão, macho, sem raça definida, resgatado na cidade de Cachoeira-BA com baixo escore corporal.....39
- Figura 2.** Perfil bioquímico do presente cão em estudo, resgatado na cidade Cachoeira-BA.....40
- Figura 3.** Cão manifestando lesões cutâneas (miíase) em membro torácico direito e lesão extensa, úmida, edemaciada em membro pélvico direito.....41
- Figura 4.** Amostra sanguínea coletada do cão para análise bioquímica, revelando de imediato um quadro de icterícia.....42
- Figura 5.** Animal submetido ao internamento, com baixo escore corporal, prostrado e manifestando hiperqueratose nasal.....47
- Figura 6.** Animal apático, neste momento apresentava hiporexia, hipodipsia e secreção nasal, sendo possível observar a onicogribose.....48
- Figura 7.** Animal durante o período de internamento, revelando seu baixo score corporal.....49

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 ASPECTOS ETIOLÓGICOS E MORFOLÓGICOS DOS AGENTES CAUSADORES CAUSADORES DAS LEISHMANIOSES CANINAS.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS: VETORES, RESERVATÓRIOS, CICLO BIOLÓGICO E TRANSMISSÃO DAS ESPÉCIES CAUSADORAS DAS LEISHMANIOSES CANINAS ....</b>	<b>17</b>
2.2.1 VETORES.....	17
2.2.2 RESERVATÓRIOS .....	19
2.2.3 CICLO BIOLÓGICO E TRANSMISSIBILIDADE .....	20
<b>2.3. EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 PATOGENIA E SINAIS CLÍNICOS DAS LEISHMANIOSES CANINAS .....</b>	<b>25</b>
<b>2.5 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NAS LEISHMANIOSES CANINAS .....</b>	<b>28</b>
<b>2.6 DIAGNÓSTICO DAS LEISHMANIOSES CANINAS .....</b>	<b>30</b>
2.6.1 CLÍNICO .....	30
2.6.2. LABORATORIAL.....	31
2.6.2.1. PARASITOLÓGICOS.....	32
2.6.2.2. SOROLÓGICOS .....	34
<b>2.7 TRATAMENTO.....</b>	<b>36</b>
<b>2.8 PREVENÇÃO E CONTROLE DAS LEISHMANIOSES CANINAS .....</b>	<b>39</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>40</b>
<b>3.1 HISTÓRICO .....</b>	<b>40</b>
<b>3.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....</b>	<b>41</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>52</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>57</b>
<b>6.REFERÊNCIAS.....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>69</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral Canina (LVC) e Leishmaniose Tegumentar Canina (LTC) são doenças transmitidas por meio da picada de fêmeas dos mosquitos flebotomíneos de diversas espécies do gênero *Lutzomyia* sp., no momento do repasto sanguíneo. A forma visceral (LVC) é causada por *Leishmania (Leishmania) infantum (L. chagasi)*, enquanto a LTC tem como principal agente etiológico no Brasil a espécie *L. (Viannia) braziliensis* (BRASIL, 2014).

A *Leishmania* sp. é um protozoário intracelular obrigatório, apresentando as formas parasitárias de promastigota, que se desenvolvem e multiplicam no interior do mosquito vetor, promastigotas metacíclicas, que são as estruturas infectantes inoculadas pelos mosquitos nos hospedeiros vertebrados durante o repasto sanguíneo e a forma amastigota, que são estruturas evolutivas sem flagelo e encontradas no interior de células do sistema fagocítico mononuclear dos vertebrados (KOUTINAS e KOUTINAS, 2014; OLIVEIRA, 2015).

Os cães são considerados os principais reservatórios de *Leishmania* sp. no ambiente urbano, pois o protozoário se multiplica e permanece em histiócitos cutâneos, facilitando a transmissão durante o repasto sanguíneo (MICHALICK, 2004). Em razão disso, é imprescindível a identificação dos cães infectados, para que seja possível impedir a disseminação da doença e auxiliar no seu controle. Em cães infectados, a sintomatologia clínica desenvolve-se de forma variada, apresentando sinais inespecíficos como esplenomegalia, artrite, glomerulonefrite, anorexia, uveíte, hipertermia, diarreia, sendo estes comuns a diversas doenças. O seu envolvimento sistêmico, requer uma interpretação minuciosa pelo Médico Veterinário, associando as análises clínicas com as possibilidades de diagnósticos e descarte de outras doenças similares (COSTA, 2011; NELSON e COUTO, 2015).

No que se refere ao diagnóstico, o método considerado de excelência é o parasitológico, uma vez que é possível visualizar o protozoário, todavia, as técnicas comumente utilizadas são a sorologia e os testes moleculares (LARANGEIRA, 2008; JUNIOR et al., 2015). Em dezembro de 2011, o Ministério da Saúde por meio de uma Nota Técnica 1/2011 implementou o protocolo para o diagnóstico rápido da LC através do teste imunocromatográfico para triagem, e o ensaio imunoenzimático (ELISA) como

exame confirmatório, ambos para a detecção de anticorpos anti-*Leishmania* spp.. O ELISA é caracterizado com um exame de alta sensibilidade e facilidade de emprego, o exame imunocromatográfico por sua vez, também é de fácil realização, porém apresenta uma menor sensibilidade comparado a técnica confirmatória (CARVALHO et al., 2018; GATTI et al., 2018).

No decorrer da sua disseminação muitos entraves que impediam o tratamento de animais enfermos foram criados, dentre eles a necessidade da eutanásia. Os medicamentos disponíveis no mercado são utilizados no tratamento de humanos e de acordo com o Ministério da Saúde não devem ser incluídos na terapêutica veterinária. Em última instância, o surgimento de uma nova droga, a Miltefosina, desta vez autorizada pelo Ministério da Cultura, Pecuária e Abastecimento no ano de 2016, permitiu o tratamento dos animais, subjugando a indicação da eutanásia antes empregada (LARSSON e LUCAS, 2016; TEIXEIRA et al., 2019).

As medidas preventivas são necessárias para minimizar a quantidade de animais acometidos, dentre as quais podemos citar: a utilização de coleiras repelentes, evitar o acúmulo de lixo e observar no animal sinais clínicos atípicos podem auxiliar na proteção do mesmo. A vigilância epidemiológica tem o papel de mapear a casuística e propor estratégias de controle referentes ao vetor, o cão e o homem, levando em consideração o agravo das áreas endêmicas, pensando que as medidas de controle serão distintas para cada área (BRASIL, 2014).

O escopo do presente trabalho foi abordar aspectos da LC, abrangendo etiologia, aspectos morfológicos, epidemiologia, ciclo biológico, patogenia e sinais clínicos, alterações laboratoriais, diagnóstico, tratamento, controle e prevenção. Ademais, também apresenta o desígnio de relatar um caso da doença em um cão, denotando a conduta diagnóstica, terapêutica utilizada e a evolução através dos exames laboratoriais.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ASPECTOS ETIOLÓGICOS E MORFOLÓGICOS DOS AGENTES CAUSADORES DAS LEISHMANIOSES CANINAS

O agente etiológico da LC apresenta a seguinte classificação taxonômica: Reino: Protista, Sub-reino: Protozoa, Filo: Sarcomastigophora, Sub-filo: Mastigophora, Classe: Zoomastigophorea, Ordem: Kinetoplastida, Sub-ordem: Trypanosomatina, Família: Trypanosomatidae, Gênero: *Leishmania* e Subgêneros: *Leishmania* e *Viannia* (BRASIL, 2006; REY, 2011).

Na LVC, a espécie *L. (L) infantum* é mais comumente encontrada nos países da América, enquanto que na Europa, Ásia e África tanto a espécie *L. (L) infantum* como a *L. (L) donovani* são endêmicas. De acordo com a literatura, nas Américas, a espécie *L. (L) chagasi* é a causadora da LVC, no entanto, através de análises bioquímicas foi possível concluir a sua similaridade com a *L. (L) infantum*, apontando serem as mesmas (BRASIL, 2006; SILVA et al., 2018).

A LTC tem como agentes etiológicos outras espécies descritas nas Américas, sendo *L. (Viannia) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* as que apresentam maior prevalência (FARIA e ANDRADE, 2012). Outras espécies como *L. (V) lainsoni* e *L. (V) naiffi* foram recentemente identificadas nas regiões Norte e Nordeste, porém não são as mais importantes e incidentes no Brasil (BRASIL, 2007).

A leishmaniose é uma enfermidade infecciosa, não contagiosa, causada por um protozoário do gênero *Leishmania* sp., um microrganismo com desenvolvimento intracelular obrigatório, caracterizado como unicelular, heteróxico, além de apresentar um núcleo e um material correspondente ao DNA mitocondrial, o cinetoplasto intracelular (GRAMICCIA, 2011).

A forma tegumentar é caracterizada por um grande grupo, subdividindo-se em leishmaniose cutânea, mucocutânea e cutânea difusa, ao passo que a visceral compromete órgãos internos, sendo classificada como uma infecção de caráter crônico, que no Brasil tem uma ampla distribuição, e por ser uma zoonose, apresenta uma gravidade significativa (GONTIJO e CARVALHO, 2003).

O protozoário é caracterizado pela sua forma dimórfica, apresentando um núcleo e um cinetoplasto intracelular. Apresenta a forma, no decorrer da sua vida, promastigota, que é descrito como extracelular, flagelado e encontrado dentro do mosquito vetor se multiplicando. Essa forma promastigota quando está apto para infectar o hospedeiro vertebrado, ou seja, infectante, é denominado de promastigota metacíclica, o qual é inoculado associado com a saliva do mosquito durante o repasto sanguíneo. Após a infecção, o promastigota metacíclica se transforma na forma amastigota, que não possui flagelo, portanto, é imóvel, e além de ser intracelular, parasita células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro vertebrado (GRAMICCIA, 2011). No que diz respeito a sua localização, a forma flagelada está presente no trato digestório do inseto tido como vetor, e a forma amastigota localiza-se nos tecidos dos animais vertebrados (GREENE, 2015).

O microrganismo em sua forma promastigota apresenta-se alongado, com duas extremidades afiladas, o flagelo livre e longo que está localizado na parte anterior e próximo do cinetoplasto, esse por sua vez possui forma de bastão. Suas dimensões são de 14 a 20  $\mu\text{m}$  de comprimento e de largura 1,5 a 4  $\mu\text{m}$ , e seu flagelo possuindo cerca de 30  $\mu\text{m}$  (ORYAN e AKBARI, 2016).

A forma oval, esférico ou fusiforme caracteriza o padrão amastigota, possuindo 2,5  $\mu\text{m}$  a 6  $\mu\text{m}$  de comprimento e de largura apresenta entre 1,5  $\mu\text{m}$  a 3  $\mu\text{m}$ , ao mesmo tempo, o seu flagelo é rudimentar. O seu núcleo é grande e arredondado e o cinetoplasto possui formato de um pequeno bastonete (GREENE, 2015).

Como é determinado, o formato celular é formado por um arranjo de microtúbulos localizados abaixo da membrana plasmática e o flagelo encontra-se implantado na bolsa flagelar. Essa região é onde verifica-se o transporte de vesículas do parasita, sendo classificadas em vesículas secretoras e endocíticas. Algumas das organelas presentes nos protozoários, além das convencionais das células eucariontes, são os megassomos, acidocalcissomos, glicossomos e cinetoplasto (DO CAMPO e MORENO, 2001; HARHAY et al., 2011).

Os megassomos, similares aos lisossomos, são estruturas grandes, os quais apresentam como conteúdo principal as proteinases de cisteína, ademais, possuem como finalidade o acúmulo e destruição de moléculas endocitadas. Quando essas

proteinasas são inibidas podem danificar o desenvolvimento das formas amastigotas dentro de macrófagos (DO CAMPO e MORENO, 2001; HARHAY et al., 2011; ARAÚJO et al., 2013).

A organela definida como acidocalcissomos, detém a capacidade de concentrar uma grande quantidade de íons cálcio, magnésio e zinco, além de conterem enzimas pirofosfatase e polifosfatase. Esta estrutura está relacionada com a mudança de pH e pressão osmótica durante a interação entre o parasita e as células do hospedeiro (ORYAN e AKBARI, 2016).

Não obstante, os glicossomos são determinados como peroxissomos alterados, que são capazes de compartilhar algumas vias metabólicas, como a via glicolítica, acarretando na geração de ATP, para que a célula seja capaz de enfrentar períodos curtos de anaerobiose. *Leishmania* sp. detém de uma mitocôndria única com ramificações, se estendendo por todo o corpo celular, formada por conteúdo de material genético situado no cinetoplasto, que por sua vez, está localizado ao lado do corpo basal do flagelo (MICHELS et al., 2006).

Ambas as formas se multiplicam por fissão binária, o que difere é o local da multiplicação, assim sendo, a forma promastigota se multiplica no intestino do vetor flebotomíneo, enquanto que a amastigota, no momento que adentra as células do sistema fagocítico mononuclear se multiplicam até destruírem essas células e infectarem outras, abrangendo todo o organismo (GREENE, 2015).

## **2.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS: VETORES, RESERVATÓRIOS, CICLO BIOLÓGICO E TRANSMISSÃO DAS ESPÉCIES CAUSADORAS DAS LEISHMANIOSES CANINAS**

### **2.2.1 VETORES**

No momento atual são reconhecidos seis gêneros dos insetos vetores da doença, onde apenas dois apresentam relevância biológica, sendo o gênero *Phlebotomum*, presente na Europa, Ásia e África, e o gênero *Lutzomyia* encontrado nas Américas e Oceania. São habitualmente denominados de, dependendo da

localização regional, tatuquira, mosquito palha, cangalhinha, birigui (BRASIL, 2014; SOUZA, 2014).

O vetor dessa enfermidade está inserido na seguinte classificação: Reino: Animalia, Filo: Arthropoda, Classe: Insecta, Subclasse: Pterygota, Infraclasse: Neoptera, Superordem: Endopterygota, Ordem: Diptera, Subordem: Nematocera, Família: Psychodidae, Subfamília: Phlebotominae, Gênero: *Lutzomyia*. E complementando dentro desse gênero, as principais espécies presentes no Brasil que transmitem a LTC são: *L. whitmani*, *L. intermedia*, *L. migonei*. As espécies mais importantes transmissoras da LVC são a *L. longipalpis* e *L. cruzi* (BRASIL, 2007; DANTAS-TORRES et al., 2012; BRASIL, 2014).

Estes insetos, por sua vez, quando em contato com animais infectados, os quais servem como reservatórios, tornam-se o vetor da doença, e dessa forma obtém a capacidade de transmiti-la, inclusive para o homem, caracterizando-se como uma zoonose (OLIVEIRA, 2015).

Os vetores possuem como principais características morfológicas: olhos grandes, asas longas com formato de lança, aveludadas, cabeça direcionada para baixo, aparelho bucal comprido, tamanho pequeno, com aproximadamente 1 a 3 mm de comprimento. O corpo é coberto por pelos de coloração clara, variando entre o castanho claro a cor de palha, frequentemente são identificados pelo seu estilo de voo, através de pequenos saltos e o pouso com as asas entreabertas. Possuem quatro estágios de desenvolvimento, iniciando com o ovo, larva, pupa e adultos (DANTASTORRES et al., 2012).

Os flebotomíneos são encontrados comumente em ambientes úmidos, na presença de matéria orgânica e com baixa luminosidade. Os machos e fêmeas são fitófagos, os quais se alimentam de materiais vegetais, todavia, as fêmeas são hematófagas e as responsáveis pela transmissão da doença, que acontece durante o repasto sanguíneo (CAMARGO et al., 2007).

Tais mosquitos não apresentam notável capacidade de voo, em função disso permanecem próximos aos locais onde se alimentam. Os mesmos possuem uma vida curta, com cerca de 30 dias, apresentando atividade crepuscular a noturna e são capazes de se adaptarem ao ambiente domiciliar, o que justifica o fato do cão ser mais

suscetível a infecção, associando a sua vida livre. A sua saliva, contendo o parasito, dispõe de elementos anti-inflamatórios, imunomoduladores e anticoagulantes, capazes de desencadear a infecção no hospedeiro (ROSYPAL; ZAJAC; LINDSAY, 2003; BRAZIL, 2013).

Os locais de predileção para as fêmeas hematófagas são focinho, pálpebras e pavilhão auricular, pelo fato de serem locais com pouco pelo. Porém, o flebótomo pode ainda realizar o repasto sanguíneo nas coxas, dorso e dígito, participando do ciclo primário de transmissão da doença (BRASIL, 2014).

Estudos foram realizados para investigar o papel das pulgas na transmissão da doença para mamíferos, devido seu repasto sanguíneo e a sua duração, além da frequente troca de hospedeiro. Foi possível constatar a capacidade de infecção experimental em hamsters, porém sem comprovação da sua transmissão para cães (COUTINHO e LINARDI, 2007).

### 2.2.2 RESERVATÓRIOS

O principal reservatório é o cão (*Canis lupus familiares*) e a tendência é que outros animais entrem nesse círculo de infecção. Não obstante, há uma crescente expansão da LVC devido à falta de controle populacional dos cães nos ambientes urbanos, além da migração dos cães já infectados, agravando a disseminação da doença. Vale ressaltar que as mudanças climáticas, o saneamento precário somado a pobreza social aceleram a distribuição geográfica dos focos de infecção (COUTINHO e LINARDI, 2007).

A infecção canina tem tido maior notoriedade, devido sua maior prevalência. Os cães que vivem em ambientes externos e aqueles que vivem nas ruas possuem maiores chances de serem expostos ao mosquito e conseqüentemente a infecção (BRASIL, 2014). Outrora, já foram instituídos programas de controle visando a eliminação dos reservatórios, mas tais medidas são ineficazes, uma vez que o vetor pode se adaptar a outros animais (BRASIL, 2007; VILELA et al., 2011).

Além dos animais domésticos como os cães, equinos (*Equus sp.*), gatos (*Felis catus*) e os roedores (*Rattus sp.*) podem ser considerados reservatórios do

microrganismo, assim como os marsupiais e alguns endentatos. Enquanto que o homem é classificado como um hospedeiro acidental. Não obstante, os felinos estão inclusos e podem ser infectados, no entanto, é relatado uma ausência ou discreta sintomatologia clínica devido sua forma de resposta imunológica (COUTINHO et al., 2005; OLIVEIRA, 2015).

Em regiões como o Nordeste, Sudeste e Norte foram descritas raposas infectadas, enquanto que em marsupiais a casuística está presente tanto no Brasil quanto na Colômbia. No decorrer do tempo outras espécies de animais irão se tornar reservatórios, consequência das alterações ambientais, pois diante dessa vertente o vetor é compelido a se instalar em novos ambientes, seja rural ou urbano, em busca de opções de alimento, disseminando-se (BRASIL, 2014).

### 2.2.3 CICLO BIOLÓGICO E TRANSMISSIBILIDADE

O início do ciclo é dado através do desenvolvimento dos flebotomíneos que possuem as fases de ovo, larva, pupa e adulto. As fêmeas logo depois da cópula, como predileção, liberam seus ovos em algum local úmido e com grande quantidade de matéria orgânica, para assim possibilitar a alimentação das larvas. A eclosão dos ovos ocorre em aproximadamente 7 a 10 dias após a postura, e as larvas, as quais se alimentam de forma fugaz com seu desenvolvimento ocorrendo entre 20 a 30 dias. Esse crescimento é dependente das condições ambientais, dessa forma, em circunstâncias desfavoráveis as larvas podem entrar em diapausa quando estiverem no quarto estágio. Essa pausa permite que haja uma resistência larval até que surja um novo momento ideal para seu desenvolvimento (BRASIL, 2014).

As larvas continuam seu desenvolvimento e modificam-se para pupas. Essas por sua vez, possuem uma maior resistência as constantes mudanças no ambiente, principalmente a umidade. Após sua transformação elas mantêm-se imóveis e aderidas ao substrato, não se alimentam e possuem respiração aérea. Esse intervalo apresenta uma duração média entre uma a duas semanas (GATTI et al., 2018).

O desenvolvimento completo desde o ovo até a forma adulta do vetor flebotomíneo se completa em torno de 30 a 40 dias, conforme a temperatura. Apenas as fêmeas são hematófagas, havendo a possibilidade de realizarem o repasto

sanguíneo em diversos animais vertebrados, dentre eles, o cão apresenta notável relevância, devido a quantidade de animais existentes e sua relação direta com o homem. Tais insetos possuem uma maior atuação na chegada do crepúsculo até o anoitecer. Por outro lado, durante o dia os vetores permanecem em repouso, sobretudo em locais úmidos e com sombra (DANTAS-TORRES et al., 2010).

A infecção das fêmeas do mosquito acontece a partir do repasto sanguíneo, através da ingestão de sangue com as formas amastigotas dentro de macrófagos no tecido do hospedeiro. No trato digestivo do inseto, ocorre o rompimento dos macrófagos com conseguinte liberação dos amastigotas (ORYAN e AKBARI, 2016). Nesse mesmo local ocorre a diferenciação dos amastigotas para promastigotas. Esses por sua vez, se multiplicam por fissão binária, dando origem a uma forma paramastigota, também flagelada, que migra para a faringe e o esôfago dos insetos. O parasito permanece preso ao epitélio e por fim se diferencia em promastigotas metacíclicas, consideradas as formas infectantes (CORTES et al., 2012).

Em suma, o ciclo do microrganismo no flebotomíneo é findado em cerca de 72 horas. Posteriormente, as fêmeas detentoras das formas infectantes ao efetuarem o repasto sanguíneo no hospedeiro, liberam os promastigotas metacíclicas simultaneamente com a sua saliva, a qual tem a capacidade de ser anticoagulante, vasodilatadora e evitar a agregação plaquetária. Não obstante, também possui efeitos quimiotáticos para monócitos e substâncias imunorreguladoras, favorecendo a interação com os macrófagos além de retardar e não permitir a ação dessas células para que haja a destruição dos parasitos (GATTI et al., 2018).

No momento em que as formas do parasito são introduzidas na epiderme do animal, essas são fagocitadas pelas células do sistema fagocítico mononuclear (DANTAS-TORRES et al., 2012).

Uma estrutura denominada vacúolo parasitóforo, localizada dentro de macrófagos, sofre diferenciação para amastigotas que se multiplicam até que ocorra o seu rompimento, liberando assim as novas formas amastigotas, as quais serão fagocitadas por macrófagos em um ciclo sucessivo, permitindo a disseminação sanguínea para diversos tecidos. Ademais, no cão o período de incubação oscila entre três a sete meses (COSTA, 2011).

A transmissão é facilitada quando há locais de predileção do vetor (matas, locais úmidos, sombreados e com presença de matéria orgânica), mas devido a sua adaptação pode estar presente em ambientes incomuns. De acordo com a epidemiologia da enfermidade, o período de maior transmissão ocorre após a estação chuvosa, motivado pelo aumento considerável dos mosquitos (BRASIL, 2014). A transmissão não ocorre de forma direta, animal para animal ou homem para homem. Ademais, sua ocorrência é permitida enquanto houver parasitismo no sangue periférico do reservatório, dessa forma, quando o animal é submetido ao tratamento e a carga parasitária diminui, as chances de transmissão também reduzem (CORTES et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2016).

Algumas pesquisas relatam a teoria sobre a transmissão para os cães através da ingestão de carrapatos previamente infectados, assim como através de mordidas, ingestão de vísceras contaminadas, cópulas, dentre outros, porém não há confirmação epidemiológica de tais mecanismos (BRASIL, 2014).

### **2.3. EPIDEMIOLOGIA**

A Leishmaniose é uma doença negligenciada, a despeito da sua distribuição mundial. O cão ainda é a fonte de infecção mais próxima ao homem, facilitando então a transmissão. De acordo com pesquisas, não há números exatos do acometimento e óbitos em cães, o que se tem utilizado é uma estimativa através da mensuração da ocorrência em humanos sugerindo a incidência da enfermidade em cães (CASANOVA et al., 2015).

Além da sua importância zoonótica, a enfermidade apresenta caráter cosmopolita, dado pela sua ampla distribuição entre os países, oportunizado pela adaptação do vetor aos ambientes urbanos e rurais nas mais variadas condições (HARHAY et al., 2011). Assim, devido ao processo migratório do ambiente rural para o urbano, acabam culminando na falta de planejamento social e na implantação de condições precárias de sobrevivência, formando a sequência cronológica que possibilita a disseminação do vetor. Esse povoamento urbano também pode ter trazido consigo pessoas e cães já infectados, permitindo novas fontes de infecção (BRASIL, 2014).

A LC é uma enfermidade que afeta os cães em todos os continentes, com exceção da Oceania. A mesma está presente em cinquenta países, com maior relevância na América do Sul, revelando uma expansão pelo Brasil e Argentina. No ano de 2015 foram registrados aproximadamente 3.500 casos em humanos, sendo 95% deste revelados no Brasil (OLIVEIRA et al., 2016).

A média anual para a LV em humanos é de 3 a 4 mil casos de Roraima até Paraná, assumindo o caráter endêmico e sinalizando a transmissão autóctone da doença que paulatinamente alcançará todos os distritos brasileiros, aumentando os índices de morbidade e mortalidade devido ao precário controle sanitário. No Brasil, a maioria dos casos são descritos nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, com casuística registrada também na região Sul (FARIA e ANDRADE, 2012; FREITAS, 2012).

A Leishmaniose em cães foi descrita em 26 estados brasileiros, apresentando a notificação de 19 casos de LV humana autóctones. Em São Paulo, o primeiro caso registrado de LVC foi em 1998 na cidade de Araçatuba (FREITAS, 2012; SOUSA; FRANCISCO; SANTOS, 2015).

O flebótomo da espécie *L. longipalpis*, apresentou uma grande distribuição geográfica no estado de São Paulo, permitindo um aumento nos casos de LVC nos municípios. Pesquisas revelam que até o ano de 2014 existiam 105 municípios com transmissão canina e humana da Leishmaniose, sendo que a grande parte dessas localidades está situada na região oeste do Estado (CASANOVA et al., 2015).

Sobre a LTC, no estado do Pará, foram identificadas as espécies de flebotomíneos *L. complexa* e *L. wellcomei*. Na Bahia, Ceará e Mato Grosso do Sul foram isolados os vetores *L. whitmani*, e nos estados do Rio de Janeiro e Ceará foram encontradas a espécie *L. migonei* (BRASIL, 2014).

O estado do Paraná é uma região endêmica com casos registrados em 276 de 399 municípios e tem como principal agente etiológico nessa localidade a *L. braziliensis*. Uma retrospectiva feita entre 1980 a 2006, identificou que dos 13.486 casos em humanos notificados na região sul, cerca de 13.316 ocorreram no Paraná (SOUSA; FRANCISCO; SANTOS, 2015).

O flebotomíneo *L. longipalpis* está presente nas cinco regiões brasileiras, caracterizando a presença da LV principalmente nas periferias dos grandes centros, estando associada a elevada pauperização da sociedade. Esses insetos possuem atividade crepuscular a noturna e conseguem se adaptar ao ambiente peridomiciliar, assim como em canis, galinheiros, locais que apresentam acúmulo de lixo e baixas condições de saneamento (DANTAS-TORRES et al., 2012). Estudos evidenciam uma predisposição dos cães adultos a doença, associada provavelmente ao longo período de incubação (SCANDAR et al., 2011).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a Leishmaniose por ser uma zoonose sua notificação é obrigatória, mas somente em 30 países isso é feito de forma coercitiva, e em 12 países das Américas é considerada uma doença endêmica. Os casos são remetidos ao Centro de Controle de Zoonoses da localidade para que sejam feitas as medidas julgadas cabíveis (ALVAR et al., 2012).

A cidade de Foz do Iguaçu é um local vulnerável a essa zoonose, fato que é justificado devido a elevada demanda migratória e sua fronteira com países apresentando casos de LV e a identificação do vetor (SANTOS; FERREIRA; BISETTO JUNIOR, 2012).

Em muitas regiões a doença é considerada como endêmica tanto para cães quanto para os humanos. O estado de Santa Catarina era apontado como uma região livre da LVC, até que no ano de 2010 foram registrados 4 casos autóctones da doença em cães em um local chamado Cantos dos Araçás. Até o ano de 2016, os casos de animais sororreagentes eram crescentes, revelando a expansão geográfica da infecção. Em outras cidades de Santa Catarina foram 441 cães notificados, entre os anos de 2010 a 2018 (GATTI et al., 2018)

Somente na região Nordeste, os estados do Ceará, Maranhão, Piauí e Bahia reúnem cerca de 81,07% dos casos de LV em humanos, indicando o Nordeste como a principal região endêmica do Brasil, dessa forma, tais levantamentos epidemiológicos buscam reunir dados que contribuam no controle da doença, já que a manifestação nos cães tem precedido a ocorrência de casos em humanos, sendo então considerado um fator de risco (SILVA et al., 2018).

A Leishmaniose Tegumentar apresenta uma elevada importância dentro do Brasil, assim como em outros países, devido seu caráter cosmopolita e sua capacidade de ocasionar lesões destrutivas. Devido as alterações ambientais, os flebotomíneos adquiriram a capacidade de mudar seus hábitos alimentares para adaptar-se a disponibilidade dos hospedeiros, permitindo assim a exposição do homem, apesar de ser uma zoonose com maior acometimento dos animais (NASSER e WILL, 2017).

Por meio de pesquisas epidemiológicas, verificou-se que no Nordeste, o flebotomíneo *L. longpalpis* não apresenta diminuição da atividade devido a sazonalidade, tornando-se maleável diante das variações climáticas, apesar de suas condições ideais de disseminação serem altas temperaturas e relativa umidade (OLIVEIRA, 2015).

A susceptibilidade de cada animal difere de acordo com a idade, raça, resposta imunológica, estado nutricional, fatores genéticos, dentre outros. A ocorrência da enfermidade é mais comumente relatada em animais jovens com até três anos e os idosos devido sua imunossupressão gradual. Nesse mesmo sentido, a literatura menciona que as principais raças acometidas são o Boxer, Pastor alemão e Rottweiler, assim como animais de pelo curto e áreas glabras (DIAS, 2016; SILVA et al., 2018).

#### **2.4 PATOGENIA E SINAIS CLÍNICOS DAS LEISHMANIOSES CANINAS**

Montalvo et al., (2012) comentam que logo após a transmissão, o protozoário chega a circulação sanguínea e dá-se início a distribuição do microrganismo por todo o corpo do animal. As formas parasitárias possuem mecanismos próprios para resistirem à lise e sua ativação é feita pelo sistema complemento. Deste modo, *Leishmania* sp. possui a capacidade de sobreviver as respostas imunológicas do hospedeiro e além disso consegue penetrar em macrófagos através do controle que exerce sobre os receptores celulares.

Durante a infecção, a resposta mediada por linfócitos T é significativa, já que o parasito é intracelular obrigatório e essas células possuem ação citotóxica com deleção da célula infectada. A doença pode ter uma evolução aguda ou crônica,

habitualmente no cão é caracterizada como sistêmica e crônica, todavia a forma aguda e grave pode se desenvolver no animal e levá-lo a óbito. Não obstante, a forma latente pode ser estabelecida em alguns animais e esses serão considerados assintomáticos (GREENE, 2015).

O parasito utiliza a invasão nos macrófagos como uma estratégia para garantir a sua sobrevivência, dessa forma, estará protegido da resposta imune do animal, mas por outro lado está exposto ao pH ácido e enzimas hidrolíticas dos fagolisossomos. A virulência é medida pela capacidade de invasão de macrófagos e a resistência do parasita a destruição pelo sistema complemento. Alguns fatores de virulência são a capacidade de migração, adesão e ativação de células *Natural Killer* (CORTES et al., 2012).

Os sinais clínicos serão estabelecidos a partir do estado imunológico do cão, aqueles com o tipo de resposta celular (Th-1), mediada por células CD4+, interferon gama, fator de necrose tumoral, interleucinas IL-2 e IL-12, demonstram um prognóstico favorável. Em outros animais com menor capacidade de defesa, o parasito continua a sua multiplicação e a conseguinte disseminação acontece para a medula óssea, linfonodos, baço e fígado. Nestes casos, os hospedeiros apresentam uma resposta humoral considerável, por intermédio de anticorpos, sendo esses ineficazes para eliminar os parasitos. À vista disso, não necessariamente o animal infectado retrata que a doença está ativa (ORYAN e AKBARI, 2016).

O gênero *Leishmania* sp. pode infectar variados tipos de células incluindo fibroblastos, hepatócitos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos e até mesmo o sistema nervoso central. A manifestação clínica da doença é definida por fatores que estão interligados, sendo eles o hospedeiro, parasita e o vetor, além do que, a gravidade da doença possui relação direta com o grau de infecção do cão. Não há sinal patognomônico, porém os sinais comuns são linfadenomegalia, febre, perda de peso, conjuntivite, dermatites, anemia, onicogribose, problemas de locomoção, entre outros. A linfadenomegalia acontece devido à proliferação e a infiltração de células, principalmente nos linfonodos pré-escapulares e poplíteos que são os mais afetados (BRASIL, 2014).

Na LVC, o dano tecidual é gerado por uma inflamação granulomatosa e também pela deposição de imunocomplexos, cuja deposição nos órgãos causa danos

teciduais, principalmente nos rins, podendo causar glomerulonefrites. A esplenomegalia é um achado comum, assim como as alterações oftálmicas, edema de membros, lesões no fígado, baço e medula óssea, e devido sua forma sistêmica pode progredir para o óbito. Quando as formas amastigotas estão difundindo-se, há crescimento nas células de Kupffer, assim como nas células do sistema fagocítico mononuclear dos órgãos já mencionados. Outros lugares que se desenvolvem são os pulmões, supra-renais, nos intestinos e pele. Através do seu mecanismo de evolução, os parasitos destroem as células de defesa e podem até ser visualizados dentro de monócitos (BRASIL, 2014; FREITAS, 2012).

O estadiamento da LVC no Brasil é empregado através dos estágios I, II, III, IV e V. Tal proposta foi adaptada pelo Grupo de Estudos sobre Leishmaniose Animal (Brasileish), no qual o estágio I e II o animal não apresenta sinais clínicos, alterações laboratoriais não são encontradas e o seu prognóstico é considerado bom. O estágio III é caracterizado pela ausência de sinais clínicos, exames com alterações exceto acometimento renal e o prognóstico bom a reservado. O estágio IV é a manifestação moderada da doença e o V a forma severa, ambos possuem sinais clínicos variados, onde o animal apresenta alterações laboratoriais expressando lesão renal e o prognóstico ruim (TABANEZ e RIBEIRO, 2017).

Na LTC, os protozoários se multiplicam rápido no local da picada, os animais apresentam lesões ulcerativas a nodulares podendo difundir-se por todo tecido subcutâneo. Na forma muco-cutânea, também há lesões ulcerativas, porém, os parasitos se multiplicam lentamente no local da lesão. A partir do momento que os parasitos são inoculados e fagocitados por macrófagos da pele denominados histiócitos, transformam-se em amastigotas assim como na forma visceral. As lesões comumente encontradas são pápulo-vesiculosas, adenite localizada, lesões ulceradas nas orelhas, focinho e bolsa escrotal e destruição da cartilagem nasal (VITA et al., 2016).

Logo após a inoculação das amastigotas na pele, acontece uma reação inflamatória que irá atrair macrófagos, iniciando a fagocitose, assim a sua disseminação ocorrerá por via hemática e linfática atingindo todos os órgãos. Como a doença causa uma imunossupressão no animal, esse por sua vez, poderá adquirir outra enfermidade agravando a sua situação (GREENE, 2015).

Na fase crônica é possível observar síndrome da má absorção seguida de anorexia, assim como ascite, icterícia, vômito, hiperqueratose associada com descamação, ressecamento dos coxins e focinho. Não necessariamente o animal apresentará todas as manifestações clínicas. Outros sinais clínicos visíveis são hipotricose e alopecia nasal e ocular, despigmentação nasal, uveíte e melena. (KOUTINAS e KOUTINAS, 2014).

A proteinúria advinda da lesão renal pode acarretar em uma hipertensão, síndrome nefrótica e por fim a instalação da doença renal crônica. A presença da artrite é justificada pela deposição de imunocomplexos e pela presença das formas amastigotas no líquido sinovial. A epistaxe é um dos sinais clínicos associados à doença e acontece devido à trombocitopenia (LIMA et al., 2014).

## **2.5 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NAS LEISHMANIOSES CANINAS**

Entre os achados laboratoriais mais comuns, nota-se o hematócrito abaixo do valor de referência. Para justificar tal alteração, a literatura denota que a medula óssea, como um dos locais de predileção, abriga as formas amastigotas que causam uma inflamação granulomatosa, e por esse motivo, aumenta a interferência na relação da série mieloide e eritroide contribuindo para a instalação da anemia e trombocitopenia. Não é nítida a presença do parasita em esfregaços realizados de sangue periférico. A trombocitopenia também ocorre devido ao sequestro realizado pelo baço, a presença de imunoglobulinas anti-plaquetas, ocorrência de vasculite e comprometimento renal e hepático (MAIA e CAMPINO, 2012; VIEIRA, 2013; NELSON e COUTO, 2015).

A presença da anemia, que é do tipo normocítica normocrômica arregenerativa, pode ser justificada pela aplasia da medula, insuficiência renal resultando em deficiência de eritropoetina, hemorragias, lise de hemácias, pelo processo infeccioso causado pelo protozoário induzindo a anemia da inflamação, e ainda pela produção de auto-anticorpos que levam ao sequestro das hemácias. O microrganismo pode contribuir para as trombocitopatias, aumentando o tempo de trombina e tromboplastina, interferindo na agregação plaquetária e no processo de coagulação sanguínea (SILVA et al., 2012).

No que diz respeito à anemia da inflamação, no decorrer do seu curso existe a atuação de citocinas e células T, Interferon, Fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas como a IL1 e IL6, cuja presença possui a capacidade de diminuir o ferro disponível no sangue, à vista disso prejudicam a produção de eritrócitos e reduzem a meia vida dessas células (ALVES et al., 2015).

Conforme Maia (2013), no decorrer do processo inflamatório, um hormônio produzido no fígado conhecido com hepcidina, impossibilita que o ferro armazenado principalmente em macrófagos desloque-se para o plasma, já que promove a destruição da ferroportina, uma ferramenta capaz de auxiliar a passagem do ferro para o plasma. O hormônio mencionado destrói essa estrutura e impede que haja absorção de ferro pelo intestino, resultando em baixos níveis de ferro circulante no sangue, contribuindo para uma anemia ferropriva (LUVIZOTTO, 2006).

Nos cães infectados é identificada a hiperglobulinemia, devido ao aumento de anticorpos que buscam neutralizar o microrganismo, essa resposta humoral é ineficaz para destruir o patógeno. A resposta mediada por linfócitos T, com a produção de citocinas e liberação do óxido nítrico destrói a célula infectada, porém não ocorre a deleção do agente etiológico. A hiperglobulinemia pode formar imunocomplexos circulantes e ocasionar uma glomerulonefrite e artrite. É notável a proliferação de linfócitos, que expressa o início da resposta mediada por células. Nos animais doentes a diminuição de linfócitos T nos órgãos linfoides é equilibrado pelo aumento de células B, juntamente com os macrófagos e histiócitos, podendo então explicar a linfadenomegalia generalizada (MAIA, 2013; KOUTINAS e KOUTINAS, 2014).

A hipoalbuminemia costuma estar presente e revela um distúrbio na relação albumina/globulina, com a diminuição da albumina e aumento da beta e gamaglobulina, na qual a perda da proteína é principalmente renal, subsequente ao surgimento da lesão renal. A proteína total sérica encontra-se elevada devido à hiperglobulinemia, no entanto, pode ocorrer um equilíbrio quando a hipoalbuminemia for muito drástica (NELSON e COUTO, 2015).

De acordo com Freitas (2012), a insuficiência renal leva a uma proteinúria evidente revelada pela urinálise, comumente associada a doença renal, podendo ainda estar presentes leucócitos e hemácias. Na fase inicial da doença, beta-1 e beta2

globulinas aumentam, e conseqüentemente também a beta-3 e  $\gamma$ -globulinas. E, no que diz respeito aos leucócitos, tanto a leucocitose como a leucopenia pode estar presente, assim como um desvio a esquerda e eosinofilia. No início da infecção pode haver a leucocitose associado à neutrofilia e em estágios avançados, pode-se observar leucopenia com linfopenia. A monocitose é uma alteração frequente, cuja ocorrência é relacionada com processos inflamatórios crônicos.

De acordo com a literatura, a eosinofilia é cabível nos casos que apresentam lesões tegumentares (FREITAS, 2012). Dessa mesma maneira, com o avanço paulatino da doença e sob influência das citocinas produzidas a partir da relação parasita/leucócitos, verifica-se um déficit nos macrófagos e células T, o qual resulta na limitada capacidade de produção das citocinas, cuja finalidade é promover a proliferação e a diferenciação de células na medula óssea. Nessa perspectiva, essa interação supracitada é imprescindível para determinar a resposta humoral, visto que possui a finalidade de gerar a multiplicação de linfócitos B e imunoglobulinas, e a posteriormente a formação de imunocomplexos (MATOS JUNIOR et al, 2004; GROTO, 2010).

O perfil bioquímico revela um aumento das enzimas fosfatase alcalina sérica (FA) e alanina aminotransferase (ALT). O fósforo, magnésio, bilirrubina e colesterol também apresentam valores superiores. O acometimento hepático reverbera na redução da produção de proteínas como a albumina, todavia, a perda também é oriunda dos rins e pela não ingestão de alimentos, dessa maneira, esse quadro pode evoluir para a presença de edema nos tecidos e ascite (MEDEIROS et al., 2008; BRASIL, 2017). Na aferição das enzimas renais, ureia e creatinina, nota-se o seu aumento, visto que o parasita leva a injúrias nesse órgão (ALVES et al., 2015).

## **2.6 DIAGNÓSTICO DAS LEISHMANIOSES CANINAS**

### **2.6.1 CLÍNICO**

O diagnóstico quando feito precocemente apresenta maiores chances de impedir a expansão da doença, interferindo assim no prognóstico. Diante da complexidade de diagnosticar a doença, a melhor forma para fazê-la é através da

associação dos sinais clínicos apresentados, exame físico somado aos testes comprobatórios (FARIA e ANDRADE, 2012).

Apesar da ausência de sinais patognomônicos, alguns são sugestivos e oferecem ao médico veterinário uma linha de pensamento mais direcionada para tal doença, alguns deles são a onicogribose, anorexia, lesões ulceradas e nodulares na pele, linfadenomegalia, alopecia periocular, hiperqueratose nasal. Tais alterações isoladas não levam a conclusão alguma, mas a partir de então surge a suspeita clínica, e quando associada a locais endêmicos torna-se imprescindível a realização de exames laboratoriais mais apurados (GATTI et al., 2018).

Não obstante, cães podem se apresentar assintomáticos por longos períodos e mesmo assim estar infectado, ou quando expressar algum sinal seja inespecífico e comum a outras enfermidades, como por exemplo a erliquiose e babesiose, insuficiência renal aguda ou crônica. É comum o animal ser submetido à avaliação médica, onde o mesmo fora diagnosticado com alguma doença secundária a leishmaniose, submetido ao tratamento e algum tempo depois retornar com os mesmos sinais clínicos. Tal ocorrência é justificada pela falta de diagnóstico da doença basal, dessa forma, quando houver imprecisão dos sinais e diagnóstico, a melhor conduta a ser realizada são as análises epidemiológicas, parasitológicas e sorológicas para um diagnóstico definitivo (MURBACK et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2019).

#### 2.6.2. LABORATORIAL

Os exames laboratoriais são imprescindíveis para montar um painel hematológico do animal acometido e acompanhar a evolução da doença. Exames como o hemograma que revela as referências dos eritrócitos, trombócitos e leucócitos, o perfil bioquímico expressando os valores das enzimas hepáticas e renais, assim como uma urinálise contendo proteinúria, hematúria, baixa ou alta densidade urinária, são ferramentas palpáveis durante a avaliação clínica, mas não são capazes de oferecer um diagnóstico conclusivo. As possibilidades para diagnosticar a leishmaniose são variadas, dentre as opções os mais utilizados são os testes

moleculares, parasitológicos e sorológicos (FARIA e ANDRADE, 2012; BRASIL, 2014).

#### 2.6.2.1. PARASITOLÓGICOS

O diagnóstico parasitológico é dado pela identificação do parasito na forma amastigota livre no sangue ou dentro de macrófagos, por meio do aspirado do baço, linfonodos ou medula óssea, que serão corados com corantes de Wright ou Giemsa. No esfregaço, a identificação de um parasito já é o suficiente para determinar a presença da doença, caracterizando-se como teste qualitativos (LIMA et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2019).

Essa técnica é caracterizada pela praticidade além de gerar pouco dano tecidual. Por outro lado, na maior parte dos casos crônicos, os microrganismos não são encontrados dessa forma, podendo então gerar resultados nem sempre fidedignos. Sua especificidade alcança 98%, porém a sua sensibilidade varia entre 50 a 70% quando é realizado o esfregaço de medula óssea e 30% de linfonodos. Um método tido como menos invasivo e prático é a punção aspirativa por agulha fina. Esse procedimento é utilizado em lesões nodulares assim como em linfonodos reativos próximos das lesões, normalmente o poplíteo ou cervical. E quando o animal apresenta lesões cutâneas ulceradas, essas podem ser escarificadas ou poderá ser feito *imprint* do local, porém não são técnicas usuais, e quando realizadas devem ser enviados ao laboratório juntamente com a sorologia (FARIA e ANDRADE, 2012; ALVES et al., 2015; PAZ et al., 2018).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) possui a finalidade de identificação do DNA ou partes do cinetoplasto do parasito, assim como o qPCR, que consiste na reação em cadeia da polimerase quantitativo em tempo real. Esse teste é mais sensível e específico, aproximando-se dos 100%, dependendo do estágio da doença e do tipo de amostra coletada, uma vez que a distribuição tecidual não é uniforme. O material genético pode ser encontrado em alguns tecidos, sendo eles o sangue, urina, secreções oculares, medula óssea, linfonodos e na pele através da biópsia (PAZ et al., 2018).

A avaliação feita através do sangue, apesar de ser uma técnica menos invasiva, apresenta uma baixa sensibilidade devido ao pequeno número de parasito na circulação. O PCR identifica o material genético em animais com carga parasitária maior que 30 parasitos/ml e a qPCR detecta concentrações menores que 0,1 parasitos/ml (FARIA e ANDRADE, 2012).

O *swab* conjuntival tem se revelado um recurso eficiente para coletar as amostras de forma mais simples, demonstrando uma alta sensibilidade para diagnosticar a leishmaniose, tanto em cães sintomáticos como também naqueles assintomáticos. A sua limitação é o alto custo com investimento para equipar o laboratório e com profissionais capacitados para executar os procedimentos (LEITE et al., 2010; RAMOS et al., 2013).

Outra possibilidade é a cultura do parasito, porém é pouco utilizada na rotina clínica pois demanda tempo para que haja crescimento das formas promastigotas e também pela sua baixa sensibilidade (MONTALVO et al., 2012).

Na Leishmaniose Tegumentar Americana, as formas são semelhantes, dispondo assim do diagnóstico parasitológico e sorológico. Mas nessa casuística, o uso do RIFI (imunofluorescência indireta) como diagnóstico único não é recomendado, devido aos resultados errôneos como os falsos positivos. As formas de diagnóstico parasitológico podem ser utilizadas em associação aos exames imunológicos, sobretudo para diferenciar os agentes etiológicos coletando material da lesão. A demonstração do parasito pode ser feita através da escarificação, punção ou *imprint* da lesão (BRASIL, 2017).

É de notável relevância a avaliação epidemiológica para o diagnóstico da LTC assim como a LVC. As características das lesões na pele sugerem a possibilidade da doença. Essas, por sua vez, podem estar disseminadas assumindo a forma de uma pápula eritematosa evoluindo para uma lesão nodular, tal como as ulcerações podem apresentar bordas elevadas atrelada ao tecido de granulação, e a partir dessas lesões podem ser feitos raspados das suas bordas, assim como uma biópsia com a retirada de um fragmento da pele (GONTIJO e CARVALHO, 2003; MURBACK et al., 2011).

O exame denominado Intradermorreação de Montenegro se encaixa como outra possibilidade de diagnóstico. O teste consiste na avaliação da resposta alérgica

de hipersensibilidade celular tardia. É realizado através da inoculação via intradérmica do antígeno, esse por sua vez é chamado de antígeno de Montenegro, contendo *L. amazonensis*, sendo feita a leitura após 48 horas da inoculação. Os animais considerados positivos apresentam no local um aumento de volume maior que 5mm. Esse exame é mais utilizado em humanos, todavia por ser um método de avaliação rápida e sensível há relatos de sua utilização em cães, identificando LTA em lesões ativas, sendo empregado principalmente em estudos epidemiológicos (REIS et al., 2008; MURBACK et al., 2011; BRASIL, 2017).

Dessa forma, diante da realidade na qual um grande grupo de animais infectados persistem por longo tempo como assintomáticos, é imprescindível que o diagnóstico seja feito de maneira precisa e cautelosa, devido à similaridade com outras doenças, e conseqüentemente por dificultar o diagnóstico, sendo necessária a associação dos sinais clínicos, exames laboratórios e dados epidemiológicos para a melhor resolução do quadro clínico (RAMOS et al., 2013).

#### 2.6.2.2. SOROLÓGICOS

Os testes sorológicos, através da detecção de anticorpos anti-*Leishmania* spp., são comumente utilizados para diagnosticar a enfermidade. O seu emprego é justificado pelos altos níveis de IgG anti-*Leishmania* spp. que são produzidos durante a infecção. Os mais usuais são ELISA e a RIFI, há também o exame imunocromatográfico (teste rápido) (TEIXEIRA et al., 2019).

O RIFI possui uma deficiência em sua especificidade, devido ao fato de apresentar reações cruzadas com outras espécies da família Trypanosomatidae, como o *Trypanosoma cruzi* e outras espécies de *Leishmania* sp. É um teste laborioso e requer habilidade e experiência de quem o executa, tornando-se inviável para a triagem. Os títulos equivalentes ou acima de 1:40 são considerados reagentes (MONTALVO et al., 2012).

De acordo com Carvalho et al., (2018) o ELISA possui sensibilidade entre 95 a 99,5% e 97,1 a 100% de especificidade, enquanto que o RIFI demonstra 90 a 100% de sensibilidade e sua especificidade varia entre 80 a 100%. Paralelamente, o exame

imunocromatográfico é caracterizado por ser um método de diagnóstico qualitativo, rápido e de triagem, podendo ser realizado quando houver suspeita da doença, porém sua sensibilidade é menor que o ELISA. Esse por sua vez, é o exame confirmatório, sendo realizado através do soro, e por conta da sua fácil realização pode ser instituído para um vasto número de amostras em um pequeno espaço de tempo (BRASIL, 2014; GATTI et al., 2018).

As análises devem ser realizadas com prudência ao final dos testes, em virtude de possíveis falhas para cães que não efetuaram a soroconversão, aqueles que estão no período pré-patente da doença, os que adquiriram a doença transformando-se em soropositivos e soronegativos em sequência, mas ainda continuam infectados, e também aqueles animais que em nenhuma circunstância realizarão a soroconversão (TORRECILHA et al., 2016).

O diagnóstico padrão era realizado através do teste ELISA como triagem e o RIFI como teste comprobatório de cães suspeitos. Todavia, por meio de uma Nota Técnica Conjunta 01/2011, o Ministério da Saúde substituiu o protocolo de diagnóstico da LVC, sendo utilizado o teste rápido como teste de triagem e o ELISA como teste confirmatório (FARIA e ANDRADE, 2012). Estes podem ser feitos em laboratórios privados ou no laboratório central do estado (LACEN), para garantir a soropositividade e o controle epidemiológico. O protocolo utilizado estabelece que os animais sororreagentes devem ser analisados posteriormente pelo ELISA. Os animais tidos como sororreagentes são aqueles que apresentam o valor da densidade ótica igual ou superior a 3 desvios-padrões do ponto de corte (Cut-Off) em relação ao controle negativo (GATTI et al., 2018).

Partindo do pressuposto no qual o animal apresenta altos níveis de anticorpos, a partir de exames sorológicos, tal avaliação será considerada como um diagnóstico positivo, usando como parâmetros os animais doentes ou suspeitos. Por outro lado, aqueles que apresentam baixos níveis de anticorpos necessitam ser avaliados novamente com outros exames para descartar a leishmaniose. A ordem de avaliação assume a seguinte forma: teste rápido, ELISA ou RIFI negativos ou quando houver baixos títulos e ainda existir a suspeita clínica realiza o parasitológico, por fim, na ocorrência do resultado negativo do mesmo, realiza o teste molecular (CARVALHO et al., 2018).

## 2.7 TRATAMENTO

No presente momento, de acordo com o Conselho Federal de Medicina Veterinária (2017), o Ministério da Saúde não preconiza o tratamento dos cães que apresentam a doença, visto que, alguns estudos realizados denotam que os animais permanecem albergando o protozoário, apesar dos mesmos animais serem submetidos ao tratamento e apresentarem uma considerável regressão dos sinais clínicos, persistem como reservatórios. Para que seja instituído o tratamento é necessária uma avaliação pelo médico veterinário, paralelamente, o tutor terá a responsabilidade sobre as medidas de controle.

Por intermédio da Portaria Interministerial nº 1.426 de 11 de junho de 2008, foi instituída a proibição do tratamento de cães infectados utilizando produtos de uso humano ou ainda aqueles que não são registrados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Partindo desse pressuposto, o medicamento Milteforan® (Virbac) surgiu como uma opção licenciada (Nota técnica conjunta nº 001/2016-MAPA) para o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina, respeitando os regulamentos impostos para a determinada finalidade (GATTI et al., 2018).

Nos países em que o tratamento é autorizado com medicamentos de uso humano, os implementados com maior frequência são o alopurinol, os antimônias pentavalentes, a aminosidina, anfotericina B e a miltefosina. A restrição para utilizar os medicamentos convencionais, os mesmos de uso humano, é justificado pela resistência conferida aos protozoários em virtude da sua utilização contínua. Uma vez que as opções de medicamentos disponíveis no mercado são escassas, e quando os parasitos adquirem resistência, torna-se mais difícil erradicá-lo e conseqüentemente a taxa de mortalidade aumentará (LARSSON e LUCAS, 2016).

O Milteforan® é uma droga que permite o controle da doença, impedindo dessa forma a sua difusão. A sua administração é considerada como uma ferramenta eficaz, mesmo assim, devem ser preconizadas medidas para evitar o contato do flebotômico com o cão, reduzindo as chances de novas infecções. A miltefosina, substância que compõe o medicamento, é caracterizada pela similaridade da sua estrutura com os materiais metabolizados pelo parasito. O seu mecanismo de ação acontece através

da inibição da síntese e o bloqueio da sinalização da membrana celular do protozoário, induzindo a morte celular por apoptose (MIRÓ et al., 2009; VIRBAC, 2016).

A dose utilizada é de 2mg/kg por dia, o equivalente a 1mL/10kg (20mg/mL), administrado junto com as refeições, durante o período de 28 dias. O vômito, efeito adverso comum, pode ser evitado com o emprego do antiemético. Os resultados demonstram uma alta eficiência na redução da carga parasitária em variados tecidos, principalmente na medula óssea e linfonodos, e além de gerar baixa toxicidade, não apresenta ação deletéria ao fígado (VIRBAC, 2016).

De acordo com Larsson e Lucas (2016), a miltefosina pode ser associada com o alopurinol e a domperidona. O alopurinol é uma droga leishmaniostática e apresenta uma eficácia maior quando é empregado em associação. Quando o fármaco é incorporado pelas formas amastigotas é transformado em um composto tóxico que destrói o parasito. Em alguns protocolos o medicamento é administrado durante toda vida do animal, uma vez que, quando há suspensão do tratamento as recidivas tornam-se recorrentes. A domperidona é inserida no protocolo com o objetivo de imunomodulação, cujo resultado revelou remissão da sintomatologia presente nos cães com a LVC.

É fundamental realizar o monitoramento diante do tratamento instituído, cuja finalidade é avaliar a resposta terapêutica a partir dos exames bioquímicos, hematológicos e sorológicos. Salienta-se que não há cura parasitológica permanente, mas sim um declínio do número de parasitas circulantes. À vista disso, é preconizado que o animal seja avaliado a cada 4 meses e caso seja relevante um novo ciclo da terapia medicamentosa será iniciado (CFMV, 2017).

Nos locais onde não há restrições aos medicamentos, o antimoníato de meglumina associado ao estibogluconato de sódio (Pentamidina) podem ser utilizados. O alopurinol é um fármaco de manutenção que pode ser associado ao antimoníato de meglumina, a ele é atribuído a função de gerar alterações no processo de tradução protéica do protozoário e o bloqueio da sua proliferação. É notório que quando há suspensão do tratamento os sinais clínicos retornam. Os animais devem ser avaliados comumente para analisar a função renal, devido a toxicidade de tais drogas (GREENE, 2015; TORRECILHA et al., 2016).

Além de combater diretamente o parasito, é relevante realizar tratamento suporte de acordo com a sintomatologia clínica, além de levar em consideração a insuficiência renal que pode estar presente, resultado da resposta imunomediada, sendo necessário realizar fluidoterapia para estabilizar os parâmetros hidroeletrólíticos (ANDRADE et al., 2011).

Portanto, a miltefosina é a droga que apresenta os melhores resultados e sua importância na terapêutica está associada pelo seu modo de ação singular e uma ação antiparasitária direta. Mas, ainda assim, o tratamento não é estabelecido como uma medida de saúde pública, pois apesar da disponibilidade no mercado seu custo é elevado, limitando a implementação do medicamento. A leishmaniose é uma doença progressiva que geralmente leva o animal a óbito, por essa razão continua sendo uma ameaça desafiadora à saúde pública, e nas ocasiões em que os animais não recebem o tratamento adequado, esses devem ser submetidos à eutanásia (MACHADO, 2018).

Concomitantemente, há médicos veterinários que optam por tratamentos alternativos como os medicamentos metronidazol e cetoconazol. Esses por sua vez possuem capacidade antifúngica e também um potencial antiprotozoário, interferindo no metabolismo proteico assim como na redução da reserva de glicogênio, ocasionando assim a morte do parasito (AMUSATEGUI et al., 1995). A dosagem preconizada é de 10 mg/kg a cada 24 horas, via oral por 40 dias para o cetoconazol e 20mg/kg a cada 12 horas, via oral durante 30 dias para o metronidazol. Esse protocolo é ainda associado ao alopurinol devido sua ação leishmaniosstática na dosagem de 10mg/kg a cada 12 horas, durante 12 meses, iniciando no trigésimo dia em relação ao cetoconazol (NERY et al., 2017).

O grupo de estudos (BRASILEISH) propõe ainda a utilização da imunoterapia por meio da Leishtec® em doses duplas a cada 21 dias sendo feitas em 3 aplicações e então esses animais receberiam doses de reforço a cada 6 meses, somado a domperidona 0,5 a 1mg/kg, via oral, a cada 12 horas, durante 30 dias com reforço semestral. Esse protocolo pode ainda ser associado ao uso do alopurinol e miltefosina dependendo do estadiamento da doença (TABANEZ e RIBEIRO, 2017).

## 2.8 PREVENÇÃO E CONTROLE DAS LEISHMANIOSES CANINAS

Em virtude da disseminação da doença, faz-se necessário a implantação de medidas preventivas direcionadas para controle do inseto vetor, abrangendo o homem e os animais como os principais alvos, para assim diminuir a possibilidade de infecção. Dessa forma, a vigilância epidemiológica desempenha papel fundamental, realizando o mapeamento das ocorrências e montando estratégias para minimizar os danos causados. O Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral fundamenta-se no tratamento dos humanos infectados, no diagnóstico precoce, contenção do vetor e ainda conduzem os animais soropositivos a eutanásia (SOUSA; FRANCISCO; SANTOS, 2015).

A realização da eutanásia desperta diversas críticas, principalmente devido ao consentimento dos tutores, visto que há um vínculo emocional que dificulta tal decisão. Diante disso, existe a possibilidade do tratamento, que também apresenta uma complexidade devido seu custo, acompanhamento veterinário constante e por esses animais não alcançarem a cura completa. Ainda assim, somente os animais que utilizam o Milteforam® não serão impreterivelmente submetidos à eutanásia (CFMV, 2017; MACHADO, 2018).

Os animais soropositivos em tratamento com o Milteforan®, devem utilizar coleiras repelentes impregnadas com deltametrina a 4% para evitar a picada do flebotômíneo, essa associação minimiza a disseminação do parasito. É recomendado também para locais onde há ocorrência da doença fazer o uso de inseticida piretróides, dispersando a substância em um raio de 200 metros (MACHADO, 2018; GATTI et al., 2018).

Outras medidas podem ser implantadas como mosquiteiro com malha fina, utilização de telas em portas e janelas, limitar a exposição dos animais nos horários de maior prevalência do vetor (crepúsculo e noite) nos locais propícios a sua ocorrência, além de conter o acúmulo de lixo, folhas, materiais nas adjacências da residência, a fim de evitar locais favoráveis para a disseminação do flebótomo (CFMV, 2017).

Os dados epidemiológicos colhidos por meio de inquéritos sorológicos possibilitam a identificação de áreas endêmicas, através desse rastreamento o poder público aplicará medidas, como a limpeza urbana nos locais onde são considerados focos do vetor, impondo limites no espaço de atuação do parasita. Os testes realizados permitem que os animais sejam diagnosticados precocemente, viabilizando assim o seu tratamento, incluindo aqueles que se apresentam assintomáticos. O ideal é avaliar os animais suspeitos por exames parasitológicos, pois eles indicam a espécie de *Leishmania* sp. presente (BRASIL, 2014).

Encontra-se disponível no mercado brasileiro a vacina para prevenção da Leshmaniose Visceral em cães, denominada Leish-Tec®, que atende as especificações do MAPA e Ministério da Saúde para a sua comercialização. Sua aplicação é feita a partir de quarto mês de vida do animal, em três doses com intervalo de 21 dias entre cada aplicação, devendo ser repetida anualmente. Para que os cães estejam aptos a recebê-la, devem ser classificados como assintomáticos e é indispensável à realização de exames sorológicos com resultado negativo. A vacina não apresenta 100% de proteção, portanto, deve ser vinculado a diferentes medidas de controle (LARSSON e LUCAS, 2016; CFMV, 2017).

É imprescindível a introdução de políticas públicas visando diminuir as desigualdades sociais, visto que, a restrição à saúde, moradia e principalmente saneamento básico interferem na transmissão de doenças. A educação auxilia na conscientização da população sobre os sinais clínicos, diagnóstico e ações para evitar e controlar o inseto, diminuindo o risco de infecção tanto para o homem quanto para o animal (SOUSA; FRANCISCO; SANTOS, 2015).

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 HISTÓRICO**

O cão do presente relato encontrava-se debilitado na cidade de Cachoeira-BA, quando então foi resgatado por seu tutor que residia em Santo Amaro da Purificação- BA. O cão sem raça definida, idade estimada entre três a quatro anos, de

pelagem preta, apresentando 8 kg, fértil (Figura 1), fora levado a sua residência para que posteriormente fosse submetido aos cuidados veterinários.



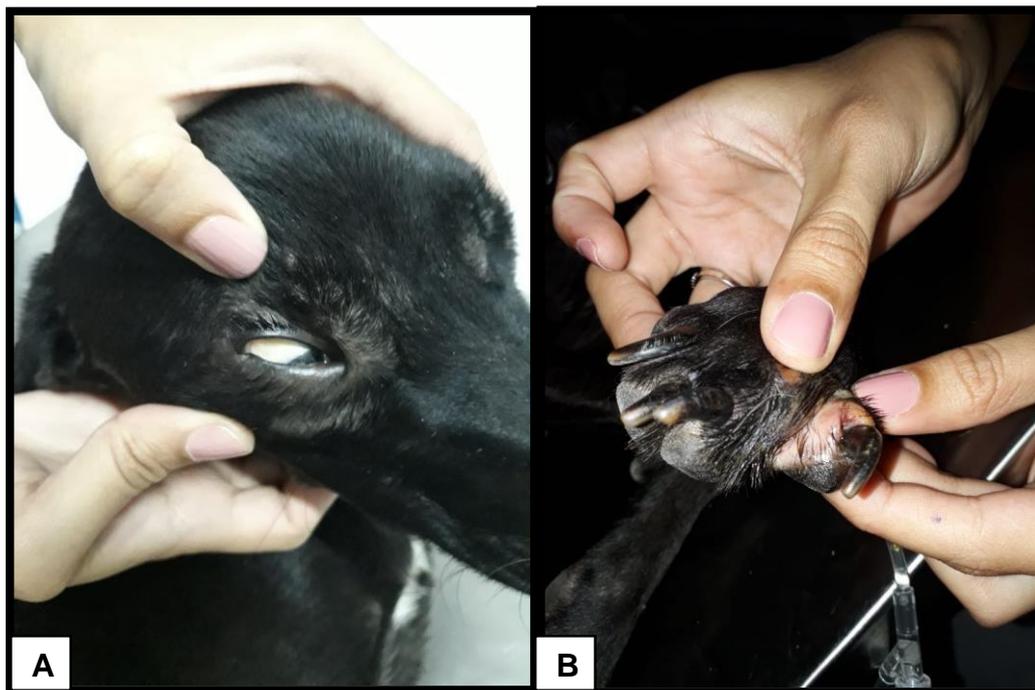
**Figura 1.** Cão, macho, sem raça definida, resgatado na cidade de Cachoeira- BA com baixo escore corporal.

Fonte: Arquivo Pessoal.

Nesta ocasião o animal apresentava-se apático, caquético, prostrado, icterico, evidenciando lesões cutâneas localizadas no membro pélvico, assim como no membro torácico, região do cotovelo, e miíase na pata.

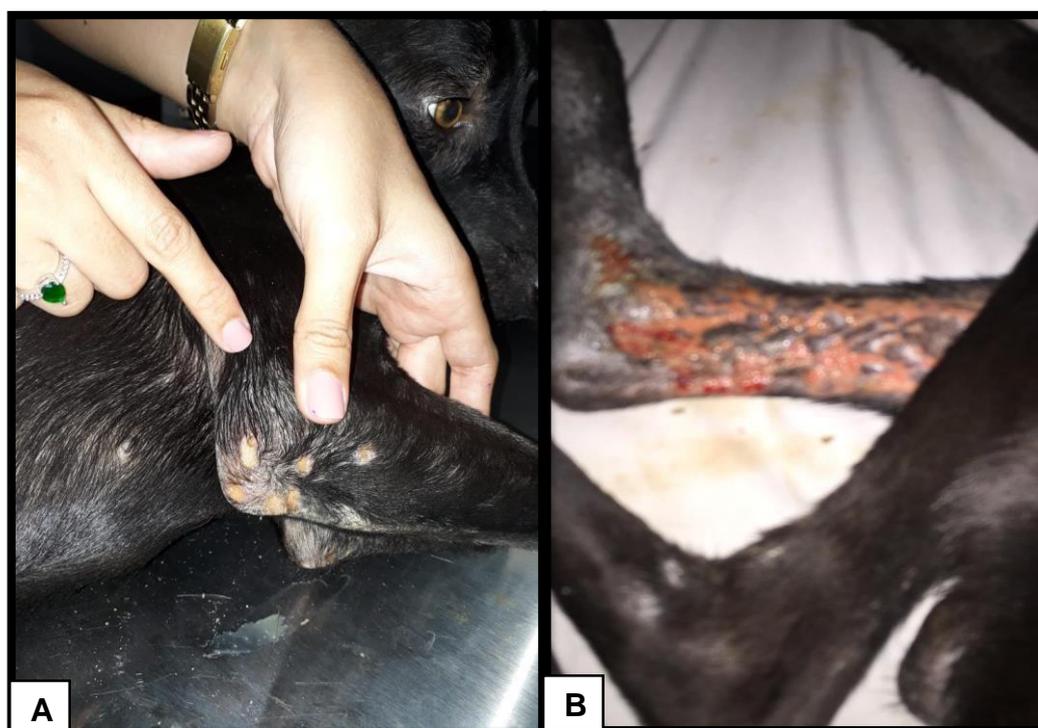
### **3.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

O cão presente no corrente relato, foi examinado através de uma consulta domiciliar no dia 01 de novembro de 2018, na cidade de Santo Amaro-BA, e posteriormente conduzido a uma clínica veterinária situada em Cruz das Almas-BA. O mesmo foi examinado e apresentava as seguintes alterações: anorexia, apatia, mucosas ictericas, secreção ocular bilateral, membros anteriores e posteriores com ferimentos exsudativos, somadas a presença de miíases entre as falanges (Figuras 2 e 3).



**Figura 2.** (A) Cão durante o exame físico manifestando mucosas ictéricas e (B) lesão entre as falanges (miíase).

Fonte: Arquivo Pessoal.



**Figura 3.** (A) Cão manifestando lesões cutâneas (miíase) em membro torácico direito, (B) e lesão extensa, úmida, edemaciada em membro pélvico direito.

Fonte: Arquivo Pessoal.

Dessa forma, foram realizados exames laboratoriais para detectar as prováveis enfermidades adquiridas pelo animal, correspondendo ao hemograma (tabela 1 e 2), perfil bioquímico (tabela 3) (Ureia, Creatinina, Proteínas totais e frações, Alanina Aminotransferase e Fosfatase Alcalina), Ultrassonografia Abdominal Total (USG) e Sorologia para Leishmaniose. Após a colheita do sangue para obtenção do soro, foi verificada alteração na coloração do plasma com característica icterícia (Figura 4).



**Figura 4.** Amostra sanguínea coleta do cão para análise bioquímica, revelando de imediato um quadro de icterícia.

Fonte: Arquivo Pessoal.

Subsecutivo a consulta, o cão foi submetido ao internamento presente na mesma clínica por 72 horas. A medicação instituída incluía o Sarolaner 20 mg/kg via oral (VO), visto que o animal apresentava ectoparasitos, Ringer com Lactato intravenoso (IV), Nitempiram 11mg (VO) para tratamento da miíase, Doxiciclina 8mg/kg VO/12 horas, Meloxicam 0,1 mg/kg IV/24 horas, Dipirona 25 mg/kg IV/8 horas, Hphar® 1comprimido/10kg/VO/24 horas, Ranitidina 2mg/kg IV/12 horas, Ondansetrona 0,2 mg/kg IV/12 horas, Citrato de Maropitant 0,1ml/kg subcutânea/24

horas, Dextrana 70 1mg/mL + Hipromelose 3mg/ML, 01 gota/4 horas, Tobramicina 01 gota/04 horas, Pró-rim® (homeopático) 01 borrifada/VO/12 horas.

Ademais, no primeiro dia de internamento, o animal manteve-se apático, com os parâmetros fisiológicos (Frequência Cardíaca (FC): 100 batimentos por minuto (bpm), Frequência Respiratória (FR): 24 movimentos por minuto (mpm), Temperatura (T): 37.8°C) dentro da normalidade. Ingeriu ração e água espontaneamente, no entanto, não evacuou e urinou. Na presente ocasião, o membro torácico esquerdo apresentou-se edemaciado em decorrência do seu garroteamento, sendo necessária a troca do cateter, resultando em notável redução do edema.

Subsequentemente, no segundo dia o cão permaneceu com os parâmetros fisiológicos regulares (FC: 110, FR: 20, T: 37,6°C). Verificou-se redução da icterícia das mucosas e da secreção purulenta ocular bilateral. Evacuou uma vez, evidenciando fezes amolecidas, fétidas e com presença de endoparasito. Notou-se a presença de urina com coloração amarelo-escura, mostrando-se razoavelmente concentrada. No membro torácico esquerdo, constatou-se a redução do edema, e paralelamente foi realizada massagem com uma pomada a base de Polissulfato de mucopolissacarídeo 5mg/g (500 mg), assim como a limpeza das patas com Clorexidine degermante e gaze, associada a aplicação de pomada a base de Sulfato de Neomicina 5 mg/g + Bacitracina Zíncica 20 UI/g.

Por fim, no terceiro dia o animal manteve-se calmo. Observou-se redução das secreções anteriormente relatadas, normoquezia, urinou três vezes e a urina permanecia concentrada. Ainda fora realizada a limpeza entre as falanges com Clorexidine degermante e gaze, seguida da aplicação de pomada anteriormente utilizada.

Ato continuo à realização da USG, o laudo denota o fígado com dimensões preservadas, contornos regulares e parênquima homogêneo. Constatou-se esplenomegalia, porém o parênquima permaneceu homogêneo, estômago possuía conteúdo gasoso, parede irregular e pouco delimitação das camadas. As alças intestinais preenchidas por conteúdo mucoide e peristaltismo preservado. Os rins apresentavam-se simétricos, contornos regulares definidos com dimensões aumentadas e perda da proporção corticomedular preservada. A bexiga com presença

de conteúdo anecogênico e paredes finais, próstata com característica hipocogênica, e por fim, não houve evidências de presença de líquido livre.

Após o período de internamento, o animal recebeu alta médica e permaneceu aguardando o resultado dos exames. Em consonância com o supracitado hemograma realizado, os resultados obtidos foram os seguintes:

**Tabela 1** – Hemograma de um cão macho, adulto, sem raça definida, resgatado na cidade de Cachoeira-BA.

<b>Eritrograma</b>	<b>Resultados</b>	<b>Valores de Referência</b>
Hemácias:	2,23 milhões/mm <sup>3</sup>	(5,5-8,5)
Hemoglobina:	5,1 g/dL	(12,0-18,0)
Hematócrito:	15,6%	(37,0-55,0)
VCM:	70,0 fL	(60,0-77,0)
HCM:	22,9 pg	(19,0-23,0)
CHCM:	32,7 g/dL	(32,0-36,0)
Metarrubricitos:	%	
RDW:	17,8%	(14,0-17,0)
<b>Leucograma</b>	<b>Resultados</b>	<b>Valores de Referência</b>
Leucócitos:	9.000 /mm <sup>3</sup>	(6.000-17.000)
Segmentados:	81% 7290 /mm <sup>3</sup>	(60-70) (3.500-11.500)
Bastonetes:	1% 90 /mm <sup>3</sup>	(0) (0-300)
Metamielócitos:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0)
Linfócitos:	15 % 1350 /mm <sup>3</sup>	(12 -30) (1.000-4.800)
Monócitos:	2% 180 /mm <sup>3</sup>	(3-10) (150-1.350)
Eosinófilos:	1% 90 /mm <sup>3</sup>	(2-10) (100-1.250)
Basófilos:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0)
<b>Plaquetas:</b>	<b>147.000 /mm<sup>3</sup></b>	<b>(175.000-500.000)</b>
<b>PPT:</b>	<b>6,80 g/DI</b>	<b>(6,0-8,0)</b>

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

Vale ressaltar que os exames notificaram a presença de anisocitose e hemólise discreta. Assim como o hemograma, o perfil bioquímico fora realizado e constava os seguintes dados:

**Tabela 2** – Perfil bioquímico do presente cão em estudo, resgatado na cidade Cachoeira-BA.

Bioquímica Sérica	Resultados	Valores de Referência
ALT (TGP):	26,19 UI/L	(21-102)
Fosfatase Alcalina:	722,32 UI/L	(20-156)
Proteínas Totais:	5,6 g/dL	(5,4-7,1)
Albumina:	1,04 g/dL	(2,6-3,3)
Globulina:	4,82 g/dL	(2,7-4,4)
Relação A/G:	0,22	(0,5-1,7)
Ureia:	45,28 mg/dL	(21,0-60,0)
Creatinina:	0,61 mg/dL	(0,5-1,5)

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

Paralelamente, o teste para pesquisa de anticorpos IgG anti-*Leishmania infantum* (antígenos rK9, rK39 e rK26) revelou-se positivo, realizado por meio do Imunoensaio cromatográfico, e após realização desse, foi realizado o exame confirmatório, ELISA, que por sua vez também expressou resultado reagente, sendo a leitura da amostra 0,206 e o ponto de corte 0,197. O ELISA por ser um teste oficial, demanda mais tempo para obter seu resultado, sendo disponibilizado somente no dia 17 de novembro de 2018.

Em virtude dos fatos mencionados e sob critério do Médico Veterinário responsável, no dia 06 de dezembro de 2018, foi realizada colheita de sangue para exames, referindo-se ao hemograma e ao perfil bioquímico para acompanhar a evolução do caso, e seus resultados revelavam uma similaridade com os primeiros exames realizados. Nesse momento, o animal apresentava o peso de 11 kg, revelando um notável ganho de massa corporal.

No dia seguinte, dia 07 de dezembro, após os resultados dos exames, foi instituído o protocolo com Benzoilmetronidazol 400 mg, 6,8 mL a cada 12 horas por 30 dias; Cetoconazol 200 mg, meio comprimido a cada 12 horas, durante 40 dias; Ômega 3 1000mg, uma cápsula a cada 12 horas até novas recomendações; Vitamina E 400UI, uma cápsula a cada 12 horas até novas recomendações; Vitamina C 500mg,

um comprimido a cada 24 horas por tempo indeterminado; Prednisolona 3mg/mL, 3,6 mL a cada 24 horas, durante 20 dias, sendo que após esse período deveria ser administrada metade da dose por sete dias.

Em sequência, após sete dias transcorridos a dose mudou para um quarto do comprimido por mais sete dias e por fim, a dose se manteve, porém, o intervalo aumentou para 48 horas por mais sete dias. Além desses, foi prescrito para o animal o medicamento hepatoprotetor Cardio Mariano 200mg, disponível em farmácia humana, um comprimido e meio a cada 24 horas, durante 30 dias.

Não obstante, foi estabelecido ainda o uso do Alopurinol 300 mg, meio comprimido a cada 12 horas de uso contínuo. O tutor foi instruído sobre a necessidade de realizar urinálise, UPC (Relação Proteína/Creatinina) e função renal a cada 30 dias, porém tais exames não foram autorizados.

Posteriormente à terapêutica realizada, no dia 21 de fevereiro de 2019 outro hemograma e perfil bioquímico foram realizados, e os resultados não revelavam alterações significativas equiparando com os primeiros exames realizados, com exceção de uma hiperproteinemia (12,00 g/dL). A partir desse mesmo dia foi estabelecido o uso da Miltefosina 30 mL, administrando 0,8 mL a cada 24 horas, após a alimentação, durante 28 dias.

A posteriori, no dia 12 de abril de 2019 o animal foi submetido a novos exames para monitorar seu quadro clínico, sendo refeitos apenas a Bioquímica Sérica e a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), conforme tabela abaixo:

**Tabela 3**– Perfil bioquímico realizado para monitorar a evolução do caso clínico.

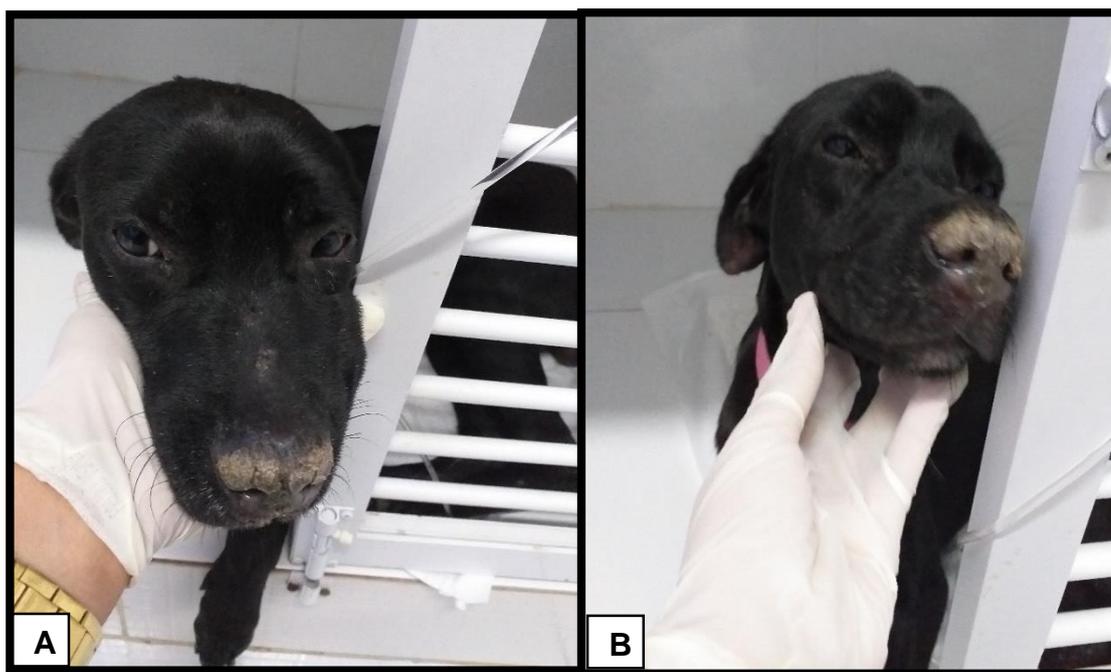
Bioquímica Sérica	Resultados	Valores de Referência
ALT (TGP):	87,07 UI/L	(21-102)
Fosfatase Alcalina:	93,96 UI/L	(20-156)
Proteínas Totais:	8,43 g/dL	(5,4-7,1)
Albumina:	2,87 g/dL	(2,6-3,3)
Globulina:	5,56 g/dL	(2,7-4,4)
Relação A/G:	0,52	(0,5-1,7)
Ureia:	64,09 mg/dL	(21,0-60,0)
Creatinina:	1,27 mg/dL	(0,5-1,5)

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

De acordo com o (RIFI), o animal apresentou resultado reagente, onde o título 1:640 refere-se à maior diluição. Ainda nesse dia, foi realizado a Cultura com antibiograma da secreção nasal mucopurulenta que até então o animal apresentava.

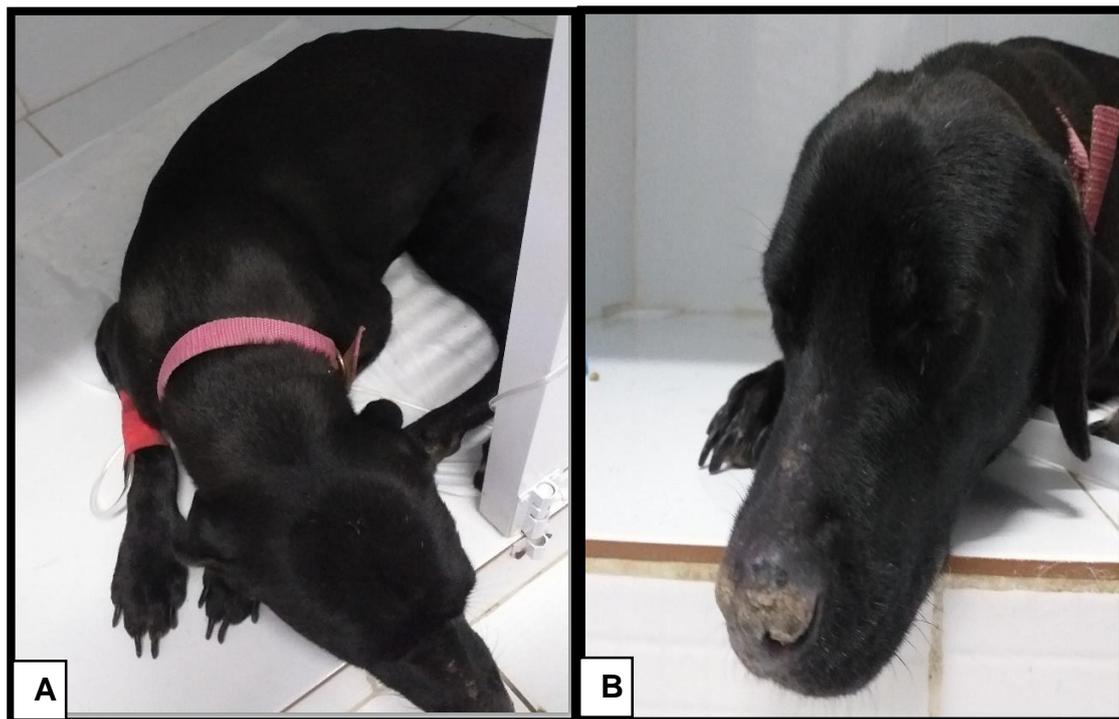
Ao ser liberado o resultado do exame no dia 30 de abril de 2019, foi receitado o Enrofloxacino 50mg para ser administrado três quartos do comprimido a cada 12 horas, durante 15 dias, já que apresentava sensibilidade para esse fármaco.

Vale ressaltar, que durante o lapso temporal entre maio a julho de 2019 o animal encontrava-se estável, fazendo uso da coleira repelente e apresentando um bom escore corporal. Entretanto, no dia 19 de julho o animal deu entrada na clínica veterinária com o quadro clínico similar ao início do relato, apático, apresentando inapetência, perda de peso evidente, andar cambaleante e hiperqueratose nasal (Figura 5 e 6).



**Figura 5.** (A) Animal submetido ao internamento, com baixo escore corporal, prostrado e (B) manifestando hiperqueratose nasal.

Fonte: Arquivo Pessoal.



**Figura 6.** (A) Animal apático, neste momento apresentava hiporexia, hipodipsia e secreção nasal, sendo possível observar a onicogribose (B).

Fonte: Arquivo Pessoal.

Dessa forma, foi encaminhado ao internamento para melhor acompanhar seu quadro. No primeiro dia o animal manteve-se estável, com os parâmetros fisiológicos dentro da normalidade (FC: 85bpm, FR: 20 mpm, T<sup>o</sup>: 37,4°C, mucosas róseas). Não se alimentou sozinho, sendo feita alimentação forçada, porém apresentava normodipsia. Os medicamentos instituídos durante a internação foram a fluidoterapia com Soro Glicofisiológico, Ranitidina 2mg/kg 1,1 mL a cada 12 horas, Ondansetrona 0,22mg/kg (1,47 mL) a cada 8 horas, Metoclopramida 0,5 mg/kg (1,4 mL) a cada 8 horas, Tramadol 2mg/kg (0,57 mL) a cada 8 horas, sendo todos feitos por via intravenosa. Foi administrando ainda a Doxiciclina 100mg, na dose de 8mg/kg 1 comprimido/VO a cada 12 horas, Vitaenergy ® 0,5 mL/kg 5 ml/VO a cada 24 horas e Cardo Mariano 0,1 mL/kg (1,4 mL) via subcutânea.

Ainda no mesmo dia foram realizados exames hematológicos correspondendo ao Hemograma, Bioquímico e Sorologia (ELISA) para *Ehrlichia* sp. e *Babesia* sp.. Os exames revelavam uma anemia, trombocitopenia e hiperproteinemia persistentes, ao mesmo passo em que a ureia e creatinina apresentavam significativas alterações,

241,93 mg/DI e 3,08 mg/DI, respectivamente. Vale ressaltar que foi solicitado uma avaliação renal através da urinálise, porém devido a recusa do tutor não foi possível sua realização.

Ao mesmo tempo, a sorologia para *Ehrlichia* sp. e *Babesia* sp. apresentaram resultado reagente com o título de 1:640 e 1:34, respectivamente. Mais adiante, no dia 22 de julho de 2019 foi realizado outro exame bioquímico com o intuito de monitorar as alterações relatadas anteriormente, revelando a ureia (174,01 mg/DI) e creatinina (2,73 mg/DI).

Posteriormente a realização do exame elencado na tabela acima, no dia 24 de julho foi realizado um novo perfil bioquímico listando apenas dois elementos, já que os mesmos se apresentavam constantemente elevados, expondo os respectivos resultados, ureia (214,54 mg/DI) e creatinina (3,24 mg/DI).

Mediante os últimos resultados obtidos, foi recomendado a realização da ultrassonografia abdominal total, sendo autorizada em seguida. O laudo denotava os rins com aumento de tamanho (Rim direito: 7,47 cm e Rim esquerdo: 8,43cm), com proporções cortimedulares alteradas e a cortical muito espessada. O baço apresentava-se com proporções aumentadas assim como o fígado, vesícula biliar repleta de conteúdo anecogênico e exibia sedimentos ecogênicos (lama biliar). Os outros órgãos não apresentavam alterações dignas de nota, estando dentro dos padrões fisiológicos.

Não obstante, no dia 26 do mesmo mês, foi feita uma nova coleta de sangue para análise bioquímica, destacando apenas ureia e creatinina, 284,31 mg/DI e 3,39 mg/DI, respectivamente.

Ademais, durante os seguintes dias de internamento o animal se manteve apático, sendo necessária ser feita alimentação forçada, respirava com dificuldade devido a secreção nasal presente, e os parâmetros não apresentaram alterações significativas, estando todos dentro da normalidade para tal espécie (Figura 7).



**Figura 7.** Animal durante o período de internamento, revelando seu baixo score corporal.

Fonte: Arquivo Pessoal.

O animal esteve internado até o dia 29 de julho de 2019 e nesse último dia foi retirado sem alta médica, sendo prescrito medicações orais a serem feitas sob a responsabilidade do tutor, sendo elas a Ranitidina 15mg/mL 1mL a cada 12 horas, durante 19 dias; Doxiciclina 200mg meio comprimido a cada 12 horas, durante 19 dias; Pró-rim<sup>®</sup> (homeopático) uma borrifada na boca do animal a cada 8 horas, durante 60 dias; Hphar 120<sup>®</sup> (hepatoprotetor) 1 comprimido e meio a cada 24 horas a cada 8 horas, durante 60 dias e a Miltefosina 1,4 mL a cada 24 horas, durante 22 dias (uma vez que durante o internamento o medicamento já havia sido administrado).

Por fim, no dia 31 de julho de 2019 foi divulgado o resultado da Reação de Imunofluorescência Indireta apresentando-se como reagente ao título de 1:160. Diante do estado clínico do animal o tutor optou por não continuar com o tratamento e no mesmo dia o cão foi submetido à eutanásia.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Conforme Luvizotto (2006), a sintomatologia apresentada pelo animal é decorrente do acometimento sistêmico da Leishmaniose, e que diante dessa vertente diversos órgãos podem ser afetados, e por não apresentar um sinal patognomônico cabe ao médico veterinário associar os exames laboratoriais a clínica do animal, sendo que tal situação correlaciona-se com a sua resposta imune e a evolução da doença.

Os cães sintomáticos podem apresentar alterações cutâneas, perda de peso, onicogribose, apatia, linfadenomegalia, conjuntivite, pneumonia intersticial, hepato e esplênomegalia, glomerulonefrite, êmese, diarreia, melena, icterícia, epistaxe, febre, dentre outros. Em cães que apresentam a sintomatologia da doença associada a locais endêmicos, torna a suspeita clínica ainda mais notável, no entanto, uma grande porcentagem dos animais que vivem em áreas endêmicas e possuem contato com o protozoário podem não desencadear sinais clínicos e permanecer como reservatórios por longos períodos. Além disso, a imunossupressão presente permite gerar outras infecções como erliquiose e babesiose, assim como aconteceu no animal em relato, e tais enfermidades concomitantes agravam o quadro clínico e interferem no prognóstico (MOREIRA et al., 2016; NELSON e COUTO, 2015).

Para esta enfermidade não existe um método diagnóstico com 100% de sensibilidade e especificidade, no entanto, atualmente o exame utilizado para triagem é o TR DPP® Bio-Manguinhos e o ELISA como exame confirmatório, sabendo que a sorologia negativa não descarta a infecção. O RIFI, exame que foi realizado no animal supracitado, é um método também significativo, pois apresenta uma sensibilidade variando entre 90 a 100%, enquanto que sua especificidade intercala entre 80 a 100%. O impasse de tal técnica é pela sua reação cruzada com a Leishmaniose Tegumentar Americana e com a tripanossomíase canina causada por *Trypanosoma cruzi* (JUNIOR et al., 2015).

Os achados hematimétricos revelam um quadro de anemia e trombocitopenia, assim como a literatura relata, visto que, o parasito durante sua proliferação pode atingir a medula óssea e gerar hipoplasia e aplasia medular. Além do mais, diante da infecção, o protozoário incide sobre os rins levando a deficiência da eritropoietina,

dificultando a regeneração do quadro anêmico (TAFURI; OLIVEIRA; MELO, 2001; KRAUSPENHAR et al., 2007).

Devido ao acometimento da medula, a anemia apresentada pelo animal pode ser caracterizada como normocítica normocrômica por falta de produção, assim como foi demonstrado no primeiro hemograma realizado. No entanto, o resultado do segundo hemograma revelou uma anemia normocítica hipocrômica, esta por sua vez, de acordo com a literatura, ocorre devido a deficiência de ferro, uma vez que a hemácia leva mais tempo para se dividir e melhorar a sua hemoglobinação, e como o presente animal apresentava tanto a erliquiose quanto a babesiose, a resposta medular não correspondia a demanda (SILVA; LIMA; SOTO-BLANCO, 2011; VIEIRA, 2013).

Fisiologicamente, diante de uma infecção, as células através de mecanismos de defesa liberam citocinas que inibem a eritropoiese, e dessa forma sequestram o ferro disponível para evitar a proliferação do parasita. Como resultado, ocorre lesão oxidativa das hemácias por radicais livres e ativação do sistema monocítico fagocitário, ou seja, macrófagos, neutrófilos e demais células de defesa lesionam as hemácias. Assim como foi retratado no quadro de anemia da inflamação, em doenças crônicas a anemia arregenerativa também se faz presente devido à doença renal crônica, uma vez que possui eritropoiese ineficaz, baixa resposta a eritropoietina e não possui estoque de ferro suficiente para suprir a necessidade das células (VIEIRA, 2013; GROTTTO, 2010).

Adiante, no último hemograma realizado foi possível interpretar uma anemia macrocítica normocrômica, que em conformidade com Maia (2013), relaciona-se com a deficiência da vitamina B12, já que esta é produzida no fígado e nessa enfermidade o órgão encontra-se alterado.

No decorrer da evolução da doença pode ser observado hemorragias decorrentes da hiperglobulinemia, cujo aumento interfere na formação da fibrina, assim como o sequestro de plaquetas pelo baço, vasculite pela formação de imunocomplexos e uremia devido a lesão renal, que por consequência altera a atividade plaquetária (LUVIZOTTO, 2006; VIEIRA, 2013; NELSON e COUTO, 2015).

Nesse mesmo sentido, a trombocitopenia evidente nos hemogramas realizados surge devido a vasculite oriunda da deposição de imunocomplexos e

relaciona-se a reação de hipersensibilidade tipo III, disfunções hepáticas e disfunções renais como a uremia gerando também uma vasculite, com consequente gasto de plaquetas. O acometimento hepático está diretamente relacionado com a trombocitopenia devido a produção do hormônio, a trombopoetina então produzida nesse órgão, que estimula a multiplicação do núcleo dentro do megacariócito (LUVIZOTTO, 2006; GROTTTO, 2010; FREITAS, 2012).

No tocante ao leucograma, em duas ocasiões percebe-se monocitopenia e eosinopenia, em nenhum momento houve a manifestação de leucocitose. Conforme a literatura descreve, a Leishmaniose por se apresentar como uma doença crônica, a resposta leucocitária modela-se conforme a evolução da doença, sendo assim, o exame pode demonstrar uma leucocitose por neutrofilia em associação com desvio à esquerda, visto que, uma infecção bacteriana secundária pode ocorrer simultaneamente (MATOS JR. et al, 2004; MAIA, 2013; ALVES et al., 2015).

Embora a leucocitose seja a mais comum, a leucopenia também é relatada em alguns estudos (BUSH, 2004). A monocitose é também uma alteração hematológica comum, podendo estar associada com a presença de monócitos ativados, sendo que a sua ocorrência pode ser um mecanismo compensatório diante da acentuada linfopenia, essa por sua vez não estava presente nos exames do animal em estudo. Não obstante, a linfopenia é frequentemente observada devido ao aprisionamento dos linfócitos no baço e linfonodos, durante o tempo em que respondem ao agente agressor (FREITAS, 2012; NELSON e COUTO, 2015).

Muito embora nos exames não tenham demonstrado leucocitose/leucopenia, insta salientar que o comportamento de tais células modifica diante de várias condições, destacando-as: evolução da doença, sinais clínicos presentes, resposta imune e infecções secundárias presentes (MATOS JR. et al, 2004; VIEIRA, 2013).

Ao primeiro exame bioquímico nota-se a enzima Fosfatase Alcalina aumentada, tal alteração pode ser justificada pela lesão hepática associada com inflamação granulomatosa, e mais diretamente pelas células de Kupffer, que passam a abrigar o protozoário, gerando hiperplasia e hipertrofia das mesmas. (XAVIER et al., 2006). Nessa mesmo sentido, a patogenia da doença é caracterizada pela grande resposta imunológica através da produção de anticorpos, que por sua vez formam

imunocomplexos, caracterizando a hiperglobulinemia presente no exame retratado e conseqüentemente se depositam nos mais variados tecidos. A hipoalbuminemia presente pode significar uma perda da proteína pelos rins (a qual não foi mensurada), cuja deposição de imunocomplexos ocasiona uma glomerulonefrite, ou ainda uma não produção pelo fígado, não absorção e não digestão intestinal. (MICHALICK e GENARO, 2005; GONTIJO e CARVALHO, 2003; NELSON e COUTO, 2015).

Os valores referentes a ureia e creatinina revelam uma azotemia, a qual é típica da doença, uma vez que há lesão glomerular associada à sua então patogenicidade. Muito embora, essa realidade é mais comum nos quadros crônicos da Leishmaniose, pois quando essas enzimas se apresentam elevadas é possível concluir que há comprometimento em pelo menos 75% dos néfrons. Os animais podem evoluir para uma doença renal crônica, sendo necessário implementar um tratamento voltado para o manejo de tais alterações, como o controle da pressão sanguínea sistêmica e alimentação do paciente (MAIA, 2013; ALVES et al., 2015).

No que diz respeito à terapêutica, o protocolo quimioterápico metronidazol/cetoconazol, em associação com alopurinol por 12 meses a partir de trigésimo dia, resulta numa melhora no estadiamento da doença, no qual há uma redução significativa dos sinais clínicos. Mas, o período que a literatura retrata para essa regressão dos sinais é de três meses corridos, sendo aos seis meses observado a diminuição da sintomatologia e alterações laboratoriais, com a diminuição da infectividade do parasito para o vetor. No entanto, pesquisas demonstram que o alopurinol quando combinado com outras medicações tende a apresentar melhor evolução, por esse motivo alguns veterinários optam por sua manutenção *ad aeternum*, onde sua interrupção está relacionada frequentemente a quadros recidivantes (TRAVI et al., 2001; LARSSON e LUCAS, 2016).

O animal supracitado apresentou uma pequena regressão da sintomatologia, como o ganho peso e o desaparecimento da icterícia, no entanto, como a literatura retrata, o tratamento depende de cada indivíduo e o tempo correlato para cada varia, podendo nesse caso, não ter tido tempo suficiente para expressar a recuperação esperada (ETTINGER e FELDMAN, 2004; NERY et al., 2017).

No presente relato, consta ainda o tratamento com o Milteforan®, cuja substância miltefosina mesmo não sendo uma droga considerada pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária para o tratamento a Leishmaniose Visceral Canina, é empregada para o tratamento da mesma por alguns veterinários (NERY et al., 2017). É possível observar que os exames laboratoriais não obtiveram uma boa evolução, desde a anemia persistente até as enzimas renais alteradas do início ao fim da história clínica. Alonso e Alonso (2016), explana que a miltefosina ao se acumular na membrana plasmática das células, ocasiona lesão nos eritrócitos, podendo assim corroborar com os achados laboratoriais.

Até o presente momento, é escasso a literatura sobre a eficácia da miltefosina nesse espectro, e mesmo sendo um fármaco leishmanicida não consegue eliminar completamente o protozoário, apenas diminui a carga parasitária, assim como o alopurinol. Quando é usada isoladamente a probabilidade de recidivas aumentam, sendo melhor empregada em associação com o alopurinol (OLIVA et al., 2010).

O prognóstico desfavorável do animal após o período de internamento foi acompanhando através de informações do tutor, uma vez o que o mesmo se encontrava em outra cidade. O quadro clínico foi evoluindo drasticamente, como foi revelado nos exames, a presença de infecções concomitantes, a lesão renal persistente caracterizando uma doença renal, assim como a perda de peso, a anemia arregenerativa e pela agravante recusa do tutor em continuar com o uso do Milteforan® o animal evolui a óbito.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse diapasão, a LC por ser uma enfermidade sistêmica e crônica apresenta uma gravidade elevada e por vezes não é diagnosticada devido seus sinais inespecíficos. O cão desempenha papel fundamental, uma vez que é o principal reservatório do protozoário, caracterizando-se como uma fonte de infecção para outros cães e para o homem, dessa forma, a sua susceptibilidade é ampliada quando estão inseridos em locais endêmicos ou possuem o estilo de vida livre. Não obstante, devido a sua sintomatologia não possuir um sinal patognomônico, as formas de diagnóstico são um alicerce para identificar os animais sororreagentes. Dito isso, o Médico Veterinário deve ter a consciência da sua responsabilidade perante o animal e a sociedade, visando a saúde pública de maneira integral. É de suma importância que o profissional possa interpretar os resultados, buscando minimizar os falsos positivos e falsos negativos, pois ambos possuem impacto negativo, da mesma forma que também está incumbido de escolher a melhor forma de tratamento e prevenção para cada animal de acordo com sua visão clínica.

Neste relato, o animal foi acometido não somente com a *Leishmania spp.*, mas também com a *Ehrliquia sp.* e *Babesia sp.*, o que comprometeu sua recuperação. Nesse período, foi possível observar que mesmo com a terapêutica realizada o quadro clínico não evoluía favoravelmente. O animal foi monitorado constantemente visando acompanhar a evolução da terapia adotada para a doença, porém, inevitavelmente o mesmo veio a óbito.

Contudo, a doença ainda apresenta desafios a serem vencidos, como o estadiamento da enfermidade, manejo dos cães infectados assintomáticos e sintomáticos, a vacinação, combate do vetor, desvinculação da eutanásia como forma de controle e educação em saúde. Sendo assim, tais medidas permitem um redirecionamento sobre a disseminação e prevenção da doença, e consequentemente, resultarão em escassos relatos sobre a sua ocorrência em comparação com o recorte atual.

## 6.REFERÊNCIAS

- ALENCAR, J., **Chegar a um objetivo**.1850. Disponível em: <https://citacoesdosampaio.wordpress.com/2013/05/20/jose-de-alencar-1829-1877/> Acesso em: 01 de Dez. de 2019.
- ALONSO, L. e ALONSO, A. Hemolytic potential of miltefosine is dependent on cell concentration: Implications for in vitro cell cytotoxicity assays and pharmacokinetic data. **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, v. 1858, n. 6, p. 1160–1164, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273616300815> Acesso em: 13 de Set. de 2019.
- ALVAR J., et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS One**. 2012 May;7(5): 35671. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035671> Acesso em: 09 de Set. de 2019.
- ALVES, M. M. M., et al. Perfil hematológico de cães naturalmente infectados por *Leishmania chagasi* **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia - PubVet**, v. 9, n. 4, p. 158-162, Abr. 2015. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/artigo/137/perfil-hematologico-de-caes-naturalmenteinfectados-por-leishmania-chagasi>. Acesso em: 15 de Jun. de 2019.
- AMUSATEGUI, I.,et al. 1995. **Tratamento de la leishmaniosis canina**. Medicina Veterinária12:289-298.
- ANDRADE, H. M. et al. Evaluation of miltefosine for the treatment of dogs naturally infected with *L. infantum* (=L. chagasi) in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 181, n. 2–4, p. 83–90, 2011. Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/.../S0304401711003293](http://www.sciencedirect.com/science/.../S0304401711003293).DOI:10.1016/j.vetpar.2011.05.009 Acesso em: 20 de Jun, de 2019.
- ARAÚJO, V.E.M., et al. Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban área. **PLoS Neglected Tropical Diseases**., 7 (2013), p. e2540. Disponível em: [journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002540](http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002540) Acesso em: 02 de Jul. de 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: [bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_viseral.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_viseral.pdf) Acesso em: 23 de Abr. de 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de

Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. Disponível em:

[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_2ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_2ed.pdf)  
Acesso em: 23 de Out. de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica: Editora do Ministério da Saúde, 2014. 1.ed., Brasília.

Disponível em:  
[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_visceral.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf)  
Acesso em: 30 de Mar. de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília : Ministério da Saúde, 2017. Disponível em:

[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf)  
Acesso em: 25 de Set. de 2019.

BRAZIL, R. P. The dispersion of *Lutzomyia longipalpis* in urban áreas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** vol.46 no.3 Uberaba May/June 2013. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822013000300263](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822013000300263)  
Acesso em: 15 de Jun. de 2019.

BUSH, B. M. **Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais**. São Paulo. Roca, 2004, 376p. 1ª ed.

CAMARGO, J.B., et al. **Leishmaniose visceral canina: aspectos de saúde pública e controle**. Clínica Veterinária, São Paulo, ano 12, n.71, p.86-92, 2007.

CARVALHO, F.L.N. et al. Canine visceral leishmaniasis diagnosis a comparative performance of serological and molecular tests in symptomatic and asymptomatic dogs. **Epidemiology & Infection**. Pub. 2018; 146(5): 571–576. Disponível em:  
[www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/canine-visceralleishmaniasis-diagnosis-a-comparative-performance-of-serological-and-moleculartests-in-symptomatic-and-asymptomaticdogs/CCC5A551BBA1279293233DADCB901974](http://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/canine-visceralleishmaniasis-diagnosis-a-comparative-performance-of-serological-and-moleculartests-in-symptomatic-and-asymptomaticdogs/CCC5A551BBA1279293233DADCB901974)  
Acesso em: 10 de Jun. de 2019.

CASANOVA, C., et al. Distribution of *Lutzomyia longipalpis* chemotype populations in São paulo state, Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, 9 (2015), p. e0003620. Disponível em: 10.1371/journal.pntd.0003620 Acesso em: 04 de Nov. de 2019.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Perguntas e Respostas Sobre a Leishmaniose Visceral Canina (Lvc), Questões Técnicas Legais**. 2017. Disponível em:

portal.cfmv.gov.br/uploads/files/07\_11\_2017\_Perguntas%20e%20Respostas%20LV C\_%20Atualização%20(1).pdf Acesso em: 05 de Jul. de 2019.

CORTES, S., et al. Risk factors for canine leishmaniasis in an endemic Mediterranean region. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 189, n. 2-4, p. 189-196, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401712002269> Acesso em: 23 de Set. de 2019.

COSTA, C.H.N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.44, n.2, p.232-242, 2011. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822011000200021](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000200021) Acesso em: 03 de Out. de 2019.

COUTINHO, M.T.Z., et al. Participation of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in the epidemiology of canine visceral leishmaniasis. 2005. **Veterinary Parasitology**, 128, 149-155. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401704005461> Acesso em: 21 de Out. de 2019.

COUTINHO, M.T.Z. e LINARDI, P.M. Can fleas from dogs infected with canine visceral leishmaniasis transfer the infection to other mammals? **Veterinary Parasitology**, 147, 320-325, (2007). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401707002294> Acesso em: 24 de Out. de 2019.

DANTAS-TORRES, F., et al. Detection of leishmania infantum in rhipicephalus sanguineus ticks from Brazil and Italy. **Parasitol Res.**, 2010: 857-860. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/41402355\\_Detection\\_of\\_Leishmania\\_infantum\\_in\\_Rhipicephalus\\_sanguineus\\_ticks\\_from\\_Brazil\\_and\\_Italy](https://www.researchgate.net/publication/41402355_Detection_of_Leishmania_infantum_in_Rhipicephalus_sanguineus_ticks_from_Brazil_and_Italy) Acesso em: 23 de Set. de 2019.

DANTAS-TORRES, F., et al. Canine leishmaniasis in the Old and New Worlds: unveiled similarities and differences. **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 28, n. 12, p. 531-538, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995719> Acesso em: 11 de Out. de 2019.

DE SOUZA, W. Secretory organelles of pathogenic protozoa. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, 2006; 78(2): 271-291 Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-37652006000200008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652006000200008) Acesso em: 23 de Out. de 2019.

DIAS, A. V. C. **Leishmaniose Canina: Estudo de casos na Cova da Beira**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, 2016. Disponível em: [https://docgo.net/philosophy-of-money.html?utm\\_source=universidade-de-tras-os-montes-e-alto-douro-](https://docgo.net/philosophy-of-money.html?utm_source=universidade-de-tras-os-montes-e-alto-douro-)

Leishmaniose-canina-estudo-de-casos-na-cova-da-beira-dissertacao-de-mestradoem-medicina-veterinaria Acesso em: 03 de Set. de 2019.

DO CAMPO, R. e MORENO, S.N. The acidocalcisome. **Mol. Biochem Parasitol.** 2001; 114, 151-159. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378195> Acesso em: 19 de Set. de 2019.

ETTINGER, S. e FELDMAN, E. 2004. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato.** Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

FARIA, A.R. e ANDRADE, H.M. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Rev Pan-Amaz Saúde** 2012; 3(2): 47-57. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v3n2/v3n2a07.pdf> Acesso em: 10 de Agos. de 2019.

FERNANDES, M.R. **Leishmaniose Canina.** Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa, 2018. Disponível em: <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/8764/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Micaela%20Roque%20Fernandes%20.pdf?sequence=1> Acesso em: 20 de Jun. de 2019.

FREITAS, J. C. C. Clinical and laboratory alterations in dogs naturally infected by *Leishmania* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, p. 24-29, 2012. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822012000100006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822012000100006) Acesso em: 05 de Jul. de 2019.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. L. R. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 36(1):71-80, jan-fev, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n1/15310.pdf> Acesso em: 13 de Mar. de 2019.

GRAMICCIA, M. Recent advances in leishmaniosis in pet animals: epidemiology, diagnostics and anti-vectorial prophylaxis. **Veterinary Parasitology**, 181(1), 23–30, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570192> Acesso em: 15 de Out. de 2019.

GREENE, C. E.; **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, n.32, p8-17. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32s2/aop50010.pdf> Acesso em: 05 de Agos. de 2019.

GATTI, R. R., et al. **VIGILÂNCIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA (LVC).** Guia de Orientação Santa Catarina. 2018. Disponível em: [http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/Guia\\_Basico\\_de\\_Orientacao\\_LVC\\_2018.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/Guia_Basico_de_Orientacao_LVC_2018.pdf) Acesso em: 03 de Jul. de 2019.

HARHAY, M.O., et al. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. **Trend Parasitol.**, (2011), pp. 403-409. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596622#](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596622#) Acesso em: 08 de Jul. de 2019.

JUNIOR, A.B., et al. **Manual Técnico: Leishmanioses Caninas**. Conselho Regional de Medicina Veterinária/PR, 2015. Disponível em: <https://www.crmvpr.org.br/uploads/publicacao/arquivos/Manual-tecnico-de-leishmanioses-caninas.pdf> Acesso em: 10 de Out. de 2019.

KOUTINAS, A.F.; KOUTINAS, C.K. Pathologic Mechanisms Underlying the Clinical Findings in Canine Leishmaniosis due to *Leishmania infantum/chagasi*. **Veterinary Pathology**, (2014), 51(2), 527-538 Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300985814521248> Acesso em: 12 de Jul. de 2019.

KRAUSPENHAR, C. et al. Leishmaniose Visceral em um canino de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cienc. Rural**. vol.37 no.3 Santa Maria Jun. 2007. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010384782007000300052](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010384782007000300052) Acesso em: 23 de Set. de 2019.

LARSSON, C. E. e LUCAS, R. **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, p. 313-344.2016.

LARANGEIRA, D. F. **Avaliação da imunidade humoral e celular em cães naturalmente infectados com *Leishmania (L.) chagasi* e sua correlação para a transmissibilidade para o vetor**. Tese (Doutor em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, 2008. Disponível em: [www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10133/tde.../Daniela\\_Farias\\_Larangeira.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10133/tde.../Daniela_Farias_Larangeira.pdf) Acesso em: 15 de Out. de 2019.

LEITE, R.S. et al. Diagnóstico por PCR da leishmaniose visceral em cães assintomáticos utilizando amostra de swab conjuntival. **Parasitologia Veterinária**. v. 170, n. 3-4, p. 201-206, 2010. Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401710001019?via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401710001019?via%3Dihub) Acesso em: 07 de Jul. de 2019.

LIMA, I. S. et al. **Severe clinical presentation of visceral leishmaniasis in naturally infected dogs with disruption of the splenic white pulp**. Plos One, v. 9, n. 2, 2014. Disponível em: <[www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7644](http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7644) > Acesso em: 05 de Julho de 2019

LUVIZOTTO, M.C.R. **Alterações patológicas em animais naturalmente infectados**. In: **1º Fórum sobre leishmaniose visceral canina**, 2006, Jaboticabal. Anais do Fórum de Leishmaniose Visceral canina 2006. p.15-22.

MACHADO, R. **CFMV Defende o Cumprimento de Portaria Interministerial que Normatiza o tratamento da Leishmaniose**. 2018. Disponível em: <http://portal.cfmv.gov.br/noticia/index/id/5619/secao/6> Acesso em: 10 de Jun. de 2019.

MAIA, C. e CAMPINO, L. Cytokine and phenotypic cell profiles of *Leishmania infantum* infection in the Dog. **The Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, ID 541571, p. 1-7, 2012. Disponível em: [www.hindawi.com/journals/jtm/2012/541571/](http://www.hindawi.com/journals/jtm/2012/541571/) Acesso em: 06 de Jun. de 2019.

MAIA, L. S. **Leishmaniose visceral canina: Aspectos clínicos e hematológicos de casos suspeitos e confirmados atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Brasília em 2011**. Monografia – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Brasília, 2013, 23 p. Disponível em: [http://bdm.unb.br/bitstream/10483/4764/1/2013\\_LaisSoaresMaia.pdf](http://bdm.unb.br/bitstream/10483/4764/1/2013_LaisSoaresMaia.pdf) Acesso em: 02 de Jun. de 2019.

MARQUES, M. I. L. M. **LEISHMANIOSE CANINA**. UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa, 2008. Disponível em: [www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/950/1/Leishmaniose%20canina.pdf](http://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/950/1/Leishmaniose%20canina.pdf) Acesso em: 20 de Jun. de 2019.

MATTOS JR., et al. **Aspectos clínicos e de laboratório de cães soropositivos para leishmaniose**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 56, n. 1, p. 119-122, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v56n1/a19v56n1.pdf> Acesso em: 12 de Out. de 2019.

MEDEIROS, C. M.O., et al. **Perfil Hematológico de Cães com Leishmaniose Visceral no Município de Fortaleza, Ceará**. Ciência Animal, 18(1):43-50,2008. Centro de Medicina Laboratorial Veterinária (LAFORVET). Disponível em: [www.uece.br/cienciaanimal/dmdocuments/Artigo4.2008.1.pdf](http://www.uece.br/cienciaanimal/dmdocuments/Artigo4.2008.1.pdf) Acesso em: 28 de Jun. de 2019.

MICHALICK, M. S. M. **Gênero Leishmania**. In: NEVES, D. P. Parasitologia Humana, Ed Atheneu, 2004. 11a ed, pg. 41-46.

MICHALICK, M.S.M; GENARO, O. **Leishmaniose Visceral Americana**. In: NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARDI, P.M.; VITOR, R.W.A. (Ed) Parasitologia humana. 11º ed., Ed. Atheneu, São Paulo, 2005. p. 56-72.

MICHELS, P.A., et al. Metabolic functions of glycosomes in trypanosomatids. **Biochim Biophys Acta**. 2006 Dec;1763(12):1463-77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023066> Acesso em: 03 de Set. de 2019.

MIRÓ, G. et al. Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5–6, p. 397– 404, 2009. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20178476](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20178476)> DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00824.x. Acesso em: 15 de Jun. de 2019.

MONTALVO, A. M., et al. Diagnóstico de la leishmaniasis: de la observación microscópica del parásito a la detección del ADN. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, Habana, v.64 ,n. 2, 2012. Disponível em: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602012000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602012000200002) Acesso em: 10 de Out. de 2019.

MOREIRA, N. B., et al. Leishmaniose visceral canina: aspectos dermatológicos e dermatoses associadas. **Acta Scientiae Veterinariae**, 2016. 44: 1362, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brazil. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/actavet/44/PUB%201362.pdf> Acesso em: 20 de Out. de 2019.

MURBACK, N. D. N. et al. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. Pub. 2011; 86(1):55-63. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) Campo Grande (MS), Brasil. Disponível em: [www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/v86n1a07.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/v86n1a07.pdf) Acesso em: 20 de Jun. de 2019.

NASSER, N.; WILL, E. **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO MUNICÍPIO DE BLUMENAU-SC**. Arq. Catarin Med. 2017 jul-set; 46(3):28-38. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/97/174> Acesso em: 30 de Set. de 2019.

NELSON, R. W. e COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 1037-1038p.

NELSON, R. W. e COUTO, C. G. **Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevi., 5 ed., 1520p., 2015.

NERY, G.; et al. **Avaliação da infectividade parasitária a *Lutzomyia longipalpis* por xenodiagnóstico em cães tratados para leishmaniose visceral naturalmente adquirida**. Pesq. Vet. Bras. 37(7):701-707, julho 2017. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2017000700701&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2017000700701&script=sci_abstract&tlng=pt) Acesso em: 24 de Out. de 2019.

OLIVA, G.; et al. **Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs**. Journal of the American Veterinary Medical Association, (2010). 236. 1192-8. 10.2460/javma.236.11.1192. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/44640351\\_Guidelines\\_for\\_treatment\\_of\\_leishmaniasis\\_in\\_dog](https://www.researchgate.net/publication/44640351_Guidelines_for_treatment_of_leishmaniasis_in_dog) Acesso em 20 de Out. de 2019.

OLIVEIRA, G. M. F. **Leishmaniose Visceral Canina: relato de caso alóctone em Curitiba – PR**. 82f. Monografia (Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais) - Fundação Educacional Jayme de Alta Vila, Maceió, 2015. Disponível em: [https://www.equalisveterinaria.com.br/arquivos\\_fck\\_editor/Leishmaniose\\_Visceral\\_Canina\\_-\\_pos\\_graduacao\\_veterinaria\\_equalis.pdf](https://www.equalisveterinaria.com.br/arquivos_fck_editor/Leishmaniose_Visceral_Canina_-_pos_graduacao_veterinaria_equalis.pdf) Acesso em: 03 de Out. 2019.

OLIVEIRA, A.M. et al. Dispersal of *Lutzomyia longipalpis* and expansion of canine and human visceral leishmaniasis in São Paulo State, Brazil. **Acta Tropica**. Volume 164, December 2016, Pages 233-242. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X16301231#bib0330> Acesso em: 11 de Nov. de 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **LEISHMANIOSES Informe**

**Epidemiológico das Américas.** Informe de Leishmanioses Nº 6 - Fevereiro, 2018. Disponível em: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34857/LeishReport6\\_por.pdf?sequence=5](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5) Acesso em: 29 de Set. de 2019.

ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.** Volume 9, Issue 10, October 2016, Pages 925-932. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764516301572> Acesso em: 22 de Maio de 2019.

PAZ, G.F. et al. Implicações do uso de métodos sorológicos e moleculares na detecção de infecção por *Leishmania* spp. em cães de estimação urbanos. **Acta Tropica.** 2018; 182: 198-201 Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545151](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545151) Acesso em: 03 de Jul. de 2019.

RAMOS, R.A.N. et al. Quantification of *Leishmania infantum* DNA in the bone marrow, lymph node and spleen of dogs. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology.** v.22, p.346-350, 2013. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142164](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142164) Acesso em: 12 de Jun. de 2019.

REIS, S. R. et al. Intradermoreação de Montenegro em cães (Mammalia: Canidae) experimentalmente inoculados por *Leishmania guyanensis* e *Leishmania braziliensis* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), principais agentes causadores de Leishmaniose Tegumentar na Amazônia. **Acta Amazonica.** Pub 2008, vol. 38(3): 593 – 596, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia-INPA. Disponível em: [www.scielo.br/pdf/aa/v38n3/v38n3a27.pdf](http://www.scielo.br/pdf/aa/v38n3/v38n3a27.pdf) Acesso em: 01 de Maio de 2019.

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica.** 3. ed. Rio de Janeiro:Editora GuanabaraKoogan, 2011.

ROSYPAL, A.C.; ZAJAC, A.M.; LINDSAY, D.S. **Canine visceral leishmaniasis and its emergence in the United States.** 2003. *The Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 33, 921-937. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910750> Acesso em: 14 de Set. de 2019.

SAITO, A. S., et al. LEISHMANIOSE EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA. **REVISTA CIENTÍFICA ELETÔNICA DE MEDICINA VETERINÁRIA** – ISSN: 16797353. Ano VI – Número 10 – Janeiro de 2008 – Periódicos Semestral. Disponível em: [faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/yHcDLC4fuzU8VOr\\_2013-529-10-5-3.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/yHcDLC4fuzU8VOr_2013-529-10-5-3.pdf) Acesso em: 05 de Jul. de 2019.

SANTOS, D.R.; FERREIRA, A.C.; BISETTO JUNIOR, A. O primeiro registro de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz e Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) no Estado do Paraná, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2012; 45 (5): 643-645. PMID: 23152351. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v45n5/v45n5a19.pdf> Acesso em: 20 de Set. de 2019.

SCANDAR, S. A. S., et al. Ocorrência de leishmaniose visceral americana na região de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil. **BEPA, Bol. epidemiol. paul. (Online)**, São Paulo, v. 8, n. 88, abr. 2011. Disponível em: [http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S180642722011000400002&lng=pt&nrm=iso](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180642722011000400002&lng=pt&nrm=iso) Acesso em: 01 de Jul. de 2019.

SCHIMMING, B. C.; PINTO E SILVA, J. R. C. LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA – Revisão de literatura CANINE LEISHMANIA INFECTIONS. **REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE MEDICINA VETERINÁRIA** – ISSN: 1679-7353. Ano X – Número 19 – Jul. de 2012 – Periódicos Semestral. Disponível em: [http://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/QKOIwIDa047cxSZ\\_2013-6-24-15-1-25.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/QKOIwIDa047cxSZ_2013-6-24-15-1-25.pdf) Acesso em: 02 de Jul. de 2019.

SILVA, A.D.F.; LIMA, M.C.J.S.; SOTO-BLANCO, B. Perfil hematológico e eletroforético de proteínas séricas em cães soropositivos para leishmaniose visceral no Estado do Rio Grande do Norte. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.5, n.3, p.300-305, 2011. Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:YpuNWeMKYxwJ:https://periodicos.ufersa.edu.br/index.php/acta/article/download/2551/5010/+&cd=1&hl=ptBR&ct=clnk&gl=br> Acesso em: 24 e Out. de 2019.

SILVA, J. S. et al. **Low CXCL13 expression, splenic lymphoid tissue atrophy and germinal center disruption in severe canine visceral leishmaniasis**. PloS One, v. 7, n. 1, e29103, 2012. Disponível em: [www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19339](http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19339) Acesso em: 20 de Jun. de 2019.

SILVA, R., et al. **ESTUDO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NA REGIÃO NORDESTE**. III CONBRACIS. 2018. Disponível em: [http://www.editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO\\_EV108\\_MD1\\_SA3\\_ID1216\\_05052018232317.pdf](http://www.editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV108_MD1_SA3_ID1216_05052018232317.pdf) Acesso em: 11 de Outubro de 2019.

SOUSA, T. C.; FRANCISCO, A. K.P.R.; SANTOS, I.B. Leishmaniose Canina em Brasília, DF: Uma Revisão da Literatura. **Tempus actas de saúde coletiva**. Brasília, 9(3), 187-202, Pub. 2015. Disponível em: [www.tempusactas.unb.br/index.php/tempus/article/view/1796/1663](http://www.tempusactas.unb.br/index.php/tempus/article/view/1796/1663) Acesso em: 08 de Jul. de 2019.

SOUZA, Y. C. P. et al. Testes diagnósticos para Leishmaniose Visceral – atualidade e perspectivas. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 21, junho. 2013. Disponível em: [http://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/jMGetvi4ZMFD9rK\\_2013-8-14-17-14-35.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/jMGetvi4ZMFD9rK_2013-8-14-17-14-35.pdf) Acesso em: 12 de Out. de 2019.

SOUZA, N. M. P. **Avaliação *in vitro* da atividade leishmanicida da 5-Etoxicarbonil-4-(2-hidroxifenil) - 6-metil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-tione sobre formas adaptativas livres de *Leishmania (L.) amazonensis* e na infecção experimental**. Dissertação (Mestrado em Patologia Molecular) - Universidade de Brasília, Brasília-DF, 2014. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/17261> Acesso em: 13 de Set. de 2019.

TABANEZ, P.; RIBEIRO, V. **ESTADIAMENTO E TRATAMENTO DA LVC**. Grupo de Estudos sobre Leishmaniose Animal- BRASILEISH, 2017. Disponível em: [http://www.brasileish.com.br/assets/files/brasileish18\\_12\\_2017.pdf](http://www.brasileish.com.br/assets/files/brasileish18_12_2017.pdf) Acesso em: 11 de Nov. de 2019.

TAFURI, W.L.; OLIVEIRA, M.R.; MELO, M.N.;. **Canine visceral leishmaniasis: a remarkable histopathological picture of one case reported from Brazil**. *Veterinary Parasitology*, 96: 203-212, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240094> Acesso em: 23 de Out. de 2019.

TRAVI, B.L., et al. **Canine visceral leishmaniasis in Colombia: relationship between clinical and parasitologic status and infectivity for sand flies**. 2001. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 64:119-124. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442205> Acesso em: 20 de Out. de 2019.

TEIXEIRA, A.I.P. et al. **Improving the reference standard for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis: a challenge for current and future tests**. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. Pub. Jan. 2019, Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Laboratório Interdisciplinar de Biociências, Brasília. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6358009/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6358009/) Acesso em: 02 de Jul. de 2019.

TORRECILHA, R.B.P. et al. Correlações entre carga parasitária periférica e alterações clínicas e laboratoriais comuns em cães com leishmaniose visceral. **Preventive Veterinary Medicine**. Vol 132, Pub. Set. 2016, Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba. Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587716302847](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587716302847) Acesso em: 20 de Jun. de 2019.

UEDA-NAKAMURA, T. et al. **Expression and processing of megasome cysteine proteinases during Leishmania amazonensis differentiation**. *Parasitol Res.* 2002 Apr;88(4):332-337. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999020> Acesso em: 20 de Out. de 2019.

VANNIER-SANTOS, M.A., MARTINY, A. e DE SOUZA, W. **Cell biology of Leishmania spp.: invading and evading**. *Current Pharmaceutical Design* 2002; 8, 297-318. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11860368> Acesso em: 24 de Out. de 2019.

VILELA, M.L. et al. **Phlebotomine fauna (Diptera: Psychodidae) and putative vectors of leishmaniasis in impacted area by hydroelectric plant, State of Tocantins, Brazil**. Disponível em: *PLoS One*, 6 (2011), p. e27721, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0027721> Acesso em: 02 de Nov. de 2019.

VIRBAC. **Milteforam: Perguntas e Respostas Mais Frequentes**. 2016. Disponível em: [https://br.virbac.com/files/live/sites/brpublic/files/contributed/PDFs/AF\\_FAQ\\_DIGITAL.pdf](https://br.virbac.com/files/live/sites/brpublic/files/contributed/PDFs/AF_FAQ_DIGITAL.pdf) Acesso em: 05 de Jul. de 2019.

VIEIRA, A. M. M. **Leishmaniose Canina - Estudo de casos clínicos**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro – Vila Real, 2013. Disponível em: <https://repositorio.utad.pt/simple-search?query=leishmaniose+estudo+de+casos+cl%C3%ADnicos> Acesso em: 28 de Set. de 2019.

VITA, G.F., et al. **Status of the American Tegumentary Leishmaniasis in the State of Rio de Janeiro**, Brazil , from 2004 to 2013. 55(1): 1–8; 2016 Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46652016005000255&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652016005000255&lng=en&nrm=iso&tlng=en) Acesso em: 01 de Maio de 2019.

XAVIER, S.C., et al. **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, 58: 994-1000, 2006.

## APÊNDICE

**Tabela 1** – Segundo hemograma realizado para acompanhar a evolução do caso.

<b>Eritrograma</b>	<b>Resultados</b>	<b>Valores de Referência</b>
Hemácias:	3,70 milhões/mm <sup>3</sup>	(5,5-8,5)
Hemoglobina:	7,4 g/dL	(12,0-18,0)
Hematócrito:	25,8%	(37,0-55,0)
VCM:	69,7 fL	(60,0-77,0)
HCM:	20,0 pg	(19,0-23,0)
CHCM:	28,7 g/dL	(32,0-36,0)
Metarrubricitos:	%	
RDW:	20,4%	(14,0-17,0)
<b>Leucograma</b>	<b>Resultados</b>	<b>Valores de Referência</b>
Leucócitos:	10.200 /mm <sup>3</sup>	(6.000-17.000)
Segmentados:	74% 7548 /mm <sup>3</sup>	(60-70) (3.500-11.500)
Bastonetes:	2% 204 /mm <sup>3</sup>	(0) (0-300)
Metamielócitos:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0)
Linfócitos:	22% 2244 /mm <sup>3</sup>	(12-30) (1.000-4.800)
Monócitos:	1% 102 /mm <sup>3</sup>	(3-10) (150-1.350)
Eosinófilos:	1% 102 /mm <sup>3</sup>	(2-10) (100-1.250)
Basófilos:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0)
<b>Plaquetas:</b>	<b>92.500 /mm<sup>3</sup></b>	<b>(175.000-500.000)</b>
<b>PPT:</b>	<b>6,40 g/Dl</b>	<b>(6,0-8,0)</b>

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

**Tabela 2** – Perfil bioquímico realizado para acompanhar a evolução do caso.

Bioquímica Sérica	Resultados	Valores de Referência
ALT (TGP):	38,87 UI/L	(21-102)
Fosfatase Alcalina:	411,97 UI/L	(20-156)
Proteínas Totais:	5,28 g/Dl	(5,4-7,1)
Albumina:	1,13 g/Dl	(2,6-3,3)
Globulina:	4,15 g/Dl	(2,7-4,4)
Relação A/G:	0,27	(0,5-1,7)
Ureia:	32,11 mg/dL	(21,0-60,0)
Creatinina:	0,58 mg/dL	(0,5-1,5)

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

**Tabela 3** – Hemograma realizado com a finalidade de analisar a recuperação do animal.

Eritrograma	Resultados	Valores de Referência
Hemácias:	3,35 milhões/mm <sup>3</sup>	(5,5-8,5)
Hemoglobina:	7,3 g/Dl	(12,0-18,0)
Hematócrito:	25,4%	(37,0-55,0)
VCM:	75,8 fL	(60,0-77,0)
HCM:	21,8 pg	(19,0-23,0)
CHCM:	28,7 g/dL	(32,0-36,0)
Metarrubricitos:	%	
RDW:	22,1%	(14,0-17,0)
Leucograma	Resultados	Valores de Referência
Leucócitos:	16.200 /mm <sup>3</sup>	(6.000-17.000)
Segmentados:	74% 11998 /mm <sup>3</sup>	(60-70) (3.500-11.500)
Bastonetes:	2% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0-300)
Metamielócitos:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0)
Linfócitos:	22% 2754 /mm <sup>3</sup>	(12-30) (1.000-4.800)
Monócitos:	1% 162 /mm <sup>3</sup>	(3-10) (150-1.350)
Eosinófilos:	1% 1296 /mm <sup>3</sup>	(2-10) (100-1.250)
Basófilos:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0)
<b>Plaquetas:</b>	<b>273.000 /mm<sup>3</sup></b>	<b>(175.000-500.000)</b>
<b>PPT:</b>	<b>12,00 g/dL</b>	<b>(6,0-8,0)</b>

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

**Tabela 4** – Perfil bioquímico realizado para acompanhar a evolução do caso.

Bioquímica Sérica	Resultados	Valores de Referência
ALT (TGP):	38,62 UI/L	(21-102)
Fosfatase Alcalina:	117,91 UI/L	(20-156)
Proteínas Totais:	10,35 g/dL	(5,4-7,1)
Albumina:	1,96 g/dL	(2,6-3,3)
Globulina:	8,39 g/dL	(2,7-4,4)
Relação A/G:	0,23	(0,5-1,7)
Uréia:	89,66 mg/dL	(21,0-60,0)
Creatinina:	1,32 mg/dL	(0,5-1,5)

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

**Tabela 5** – Cultura com Antibiograma realizado a partir do conteúdo da secreção nasal.

<i>Bacillus</i> sp.	Resultados:
AMICACINA 30 mcg	SENSÍVEL
AMOXICIL+AC.CLAV.30 mcg	RESISTENTE
AMPICILINA 10 mcg	RESISTENTE
CEFALEXINA 30 mcg	RESISTENTE
CIPROFLOXACINO 5mcg	SENSÍVEL
CLINDAMICINA 2 mcg	RESISTENTE
CLORAFENICOL 30 mcg	SENSÍVEL
ENROFLOXACINO 5 mcg	SENSÍVEL
FLORFENICOL 30 mcg	SENSÍVEL
GENTAMICINA 10 mcg	SENSÍVEL
LINCOMICINA 2 mcg	INTERMEDIÁRIO
NEOMICINA 30 mcg	SENSÍVEL
NORFLOX. NICOTINATO 10mcg	SENSÍVEL
OXACILINA 1mcg	RESISTENTE
PENICILINA 10mcg	RESISTENTE
TOBRAMICINA 10mcg	SENSÍVEL

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

**Tabela 6** – Avaliação dos padrões hematimétricos do cão supracitado.

<b>Eritrograma</b>	<b>Resultados</b>	<b>Valores de Referência</b>
Hemácias:	3,22 milhões/mm <sup>3</sup>	(5,5-8,5)
Hemoglobina:	8,4 g/Dl	(12,0-18,0)
Hematócrito:	26,0%	(37,0-55,0)
VCM:	80,7 fl	(60,0-77,0)
HCM:	26,1 pg	(19,0-23,0)
CHCM:	32,3 g/Dl	(32,0-36,0)
Metarrubríctos:	0%	
RDW:	14,4%	(14,0-17,0)
<b>Leucograma</b>	<b>Resultados</b>	<b>Valores de Referência</b>
Leucócitos:	9.000 /mm <sup>3</sup>	(6.000-17.000)
Segmentados:	77% 6930 /mm <sup>3</sup>	(60-70) (3.500-11.500)
Bastonetes:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0-300)
Metamielócitos:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0)
Linfócitos:	22% 1980 /mm <sup>3</sup>	(12-30) (1.000-4.800)
Monócitos:	1% 90 /mm <sup>3</sup>	(3-10) (150-1.350)
Eosinófilos:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(2-10) (100-1.250)
Basófilos:	0% 0 /mm <sup>3</sup>	(0) (0)
<b>Plaquetas:</b>	<b>108.000 /mm<sup>3</sup></b>	<b>(175.000-500.000)</b>
<b>PPT:</b>	<b>8,80 g/dL</b>	<b>(6,0-8,0)</b>

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

**Tabela 7** – Perfil Bioquímico realizado dia 19 de Julho para avaliar os parâmetros renais e hepáticos, mediante tratamento com o Milteforam®.

<b>Bioquímica Sérica</b>	<b>Resultados</b>	<b>Valores de Referência</b>
ALT (TGP):	39,43 UI/L	(21-102)
Fosfatase Alcalina:	33,77 UI/L	(20-156)
Proteínas Totais:	6,32 g/Dl	(5,4-7,1)
Albumina:	2,06 g/Dl	(2,6-3,3)
Globulina:	4,26 g/Dl	(2,7-4,4)
Relação A/G:	0,48	(0,5-1,7)
Uréia:	241,93 mg/Dl	(21,0-60,0)
Creatinina:	3,08 mg/Dl	(0,5-1,5)

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

**Tabela 8** – Perfil Bioquímico realizado para verificar a função renal, anteriormente alterada.

Bioquímica Sérica	Resultados	Valores de Referência
Ureia:	174,01 mg/Dl	(21,0-60,0)
Creatinina:	2,73 mg/Dl	(0,5-1,5)

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

**Tabela 9** – Perfil Bioquímico retratando apenas a avaliação da função renal.

Bioquímica Sérica	Resultados	Valores de Referência
Ureia:	214,54 mg/Dl	(21,0-60,0)
Creatinina:	3,24 mg/Dl	(0,5-1,5)

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.

**Tabela 10** – Perfil Bioquímico realizado com o animal ainda submetido ao internamento.

Bioquímica Sérica	Resultados	Valores de Referência
Ureia:	284,31 mg/Dl	(21,0-60,0)
Creatinina:	3,39 mg/Dl	(0,5-1,5)

Fonte: Adaptada pela autora de arquivo da VETINLAB.