



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

RODRIGO CARNEIRO QUEIROZ

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS DA
LEISHMANIOSE CANINA: REVISÃO INTEGRATIVA**

FORTALEZA

2021

RODRIGO CARNEIRO QUEIROZ

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS DA
LEISHMANIOSE CANINA: REVISÃO INTEGRATIVA

Projeto de pesquisa apresentado a banca examinadora do Centro Universitário Fametro, como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I do curso de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Dr. Rodolfo de Melo Nunes

FORTALEZA
2021

RODRIGO CARNEIRO QUEIROZ

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS DA
LEISHMANIOSE CANINA: REVISÃO INTEGRATIVA

Este trabalho apresentado no dia 14 de dezembro de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Rodolfo de Melo Nunes
Orientador – Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza

Profº. Ms. Felipe Moreira de Paiva
Membro - Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza

Profº. Ms. Moises Maia Neto
Membro - Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza

AGRADECIMENTOS

Quero nesse momento agradecer à todas as pessoas que diretamente e indiretamente me ajudaram ao decorrer da minha trajetória acadêmica, que ao lado de vocês eu pude chegar até aqui e conquistar mais esse sonho.

À minha mãe Joana Darque e aos meus primos Livia Queiroz e Ramiro Queiroz que desde o princípio me deram todo o incentivo e suporte necessário para prosseguir diante de todos os obstáculos.

Aos meus colegas de trabalho, gerentes e operadores de loja que por tantas vezes foram empáticos com a minha situação e me ajudaram da melhor forma possível.

À minha amiga Eveline Bastos, que acreditou em mim e me encorajou voltar a estudar depois de tanto tempo parado.

Aos meus colegas de faculdade Vitor Wagner, Thays Aragão, que entendem muito bem todas as dificuldades que tivemos durante esses 5 anos de Unifametro, e me ajudaram quando foi necessário e que ao decorrer desses anos tornaram-se grandes amigos que vou lembrar com muito carinho e irei torcer pelo sucesso pessoal e profissional deles, no qual não tenho dúvidas que irão realizar todos os seus sonhos e objetivos.

Ao meu professor e orientador Rodolfo de Melo Nunes, que me deu todo o suporte necessário para desenvolver esse trabalho e aos professores Aline Holanda, Felipe Paiva, Patrícia Fernandes, Taiana Pierdoná e Yuri Milen, que por muitas vezes deixaram as aulas divertidas tornando o processo de aprendizagem fluido, que através das palestras, eventos e estágios propostos pela instituição, me fizeram acreditar que eu estava seguindo no caminho correto quando escolhi o curso de farmácia.

RESUMO

A Leishmaniose Visceral Canina ou Calazar é uma zoonose, podendo acometer humanos ou diversos animais de origem silvestre e urbana, tendo como seu principal reservatório os cães. Causada pelo protozoário *Leishmania Donovaní Chagasi*, sendo caracterizada como infecciosa sistêmica com evolução crônica, podendo levar ao óbito até 90% dos casos em animais não tratados. Em 2016 a miltefosina foi aprovada como o primeiro medicamento a ser utilizado no tratamento da Leishmaniose canina, podendo ser empregada em conjunto com outros medicamentos que não sejam utilizados no tratamento humano. Objetivo: Promover uma revisão integrativa da literatura sobre a eficácia e segurança dos medicamentos utilizados durante o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina. Método: O estudo se trata de uma revisão integrativa, que por sua vez se refere a uma pesquisa descritiva com natureza aplicada e tendo como abordagem a forma qualitativa. Resultados: Após uma coleta de nas bases de dados foram selecionados 10 artigos para serem analisados, todos os estudos selecionados buscaram mensurar a eficácia de algum tipo de tratamento da LVC, onde 7 estudos eram sobre a miltefosina, sendo que em 4 deles, o alopurinol foi usado como coadjuvante no tratamento. Discussão: Foi possível conhecer novos medicamentos empregados a terapia da LVC, tendo um maior destaque ao tratamento padrão miltefosina e alopurinol, mesmo diante de novos tratamentos, ainda continuam sendo recomendados somente para casos leves e moderados de LVC, onde conseguem diminuir a carga parasitária e regredir os sintomas de apresentados pelos cães. Conclusão: Os medicamentos e imunizantes utilizados até mesmo em combinações se demostram seguro e eficazes aos animais tratados em casos leves e moderados, conseguindo interromper o ciclo de transmissão e reprodução do parasita no organismo do cão, não promovendo a cura, porém, deixando o animal de forma saudável após o tratamento.

Palavras chaves: Leishmaniose Canina. Tratamento. Eficácia. Segurança. Miltefosina.

ABSTRACT

Canine Visceral Leishmaniasis or Calazar is a zoonosis that can affect humans or several animals of wild and urban origin, having dogs as its main reservoir. Caused by the protozoan *Leishmania Donovanii* Chagasi, characterized as systemic infectious with chronic evolution, which can lead to death in up to 90% of cases in untreated animals. In 2016, miltefosine was approved as the first drug to be used in the treatment of canine leishmaniasis, and it can be used together with other drugs that are not used in human treatment. Objective: To promote an integrative literature review on the efficacy and safety of drugs used during the treatment of Canine Visceral Leishmaniasis. Method: The study is an integrative review, which in turn refers to a descriptive research with an applied nature and having a qualitative approach. Results: After collecting in the databases, 10 articles were selected to be analyzed, all selected studies sought to measure the effectiveness of some type of treatment for CVL, where 7 studies were about miltefosine, and in 4 of them, allopurinol was used as an adjunct to treatment. Discussion: It was possible to discover new drugs used in CVL therapy, with a greater emphasis on the standard treatment miltefosine and allopurinol, even in the face of new treatments, they are still recommended only for mild and moderate cases of CVL, where they manage to reduce the parasite load and regress the symptoms presented by dogs. Conclusion: The drugs and immunizers used even in combinations are shown to be safe and effective for animals treated in mild and moderate cases, managing to interrupt the transmission and reproduction cycle of the parasite in the dog's body, not promoting a cure, however, leaving the animal in a healthy way after treatment.

Keywords: Canine Leishmaniasis. Treatment. Efficiency. Safety. Miltefosine.

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) ou Calazar é considerada uma zoonose, podendo acometer humanos ou diversos animais de origem silvestre e urbana, tendo como seu principal reservatório os cães. Causada pelo protozoário *Leishmania Donovanii Chagasi*, esta doença se caracteriza como infecciosa sistêmica com evolução crônica, podendo levar ao óbito até 90% dos casos não tratados (BRASIL, 2020).

No Brasil sua transmissão ocorre através da picada do mosquito-palha (*Lutzomya Longipalpis*), porém somente as fêmeas desse mosquito podem transmitir essa doença, são hematófagas, necessitam de sangue para se nutrir e gerar sua prole (BRASIL, 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019), cerca de 90% dos casos de Leishmaniose Visceral registrados na América Latina estão localizados no Brasil, esse alto índice está relacionado a fatores socioeconômicos e socioambientais, sua maior incidência se encontra em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde fatores como baixo índice de educação e saneamento básico contribuem para a disseminação da doença (OPAS, 2021).

Por ser considerada uma doença sistêmica, a Leishmaniose Visceral pode acometer pele e alguns órgãos internos, como é o caso do fígado, baço e medula óssea, gerando alguns sintomas nos humanos como febre, anemia, perda de peso e um notório inchaço abdominal devido ao aumento do fígado e baço (BRASIL, 2020).

Atualmente, o tratamento medicamentoso para a Leishmaniose Visceral é composto por quatro principais medicamentos, são elas o antimoniato de meglumina e estibogluconato (classe dos antimoniais pentavalentes), e também a anfotericina B lipossomal e anfotericina desoxicolato B (antibióticos macrocíclicos), esse último é indicado para pacientes do grupo prioritário como, crianças, idosos, gestantes e os imunossuprimidos e também para casos graves que não responderam bem aos outros 2 medicamentos, esses fármacos estão disponíveis de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (OPAS, 2019).

No Brasil o homem não possui importância como fonte de transmissão, porém, os cães mesmo após seguirem o tratamento podem não eliminar por completo o parasita do seu organismo, infectando outros insetos que não estariam infectados pelo protozoário (BRASIL, 2021).

Em 2008, através da portaria Interministerial ANVISA-MAPA 1.426, ficou proibido a liberação dos medicamentos de uso humano em animais, pois o risco de ser usado os mesmos fármacos poderiam ocasionar resistência farmacológica ao único e principal tratamento disponível atualmente. Somente em 2016 através da Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 MAPA/MS, foi realizada a autorização do tratamento canino com o medicamento Miltefosina (BRASIL, 2008; OPAS, 2019; BRASIL, 2016).

A miltefosina já estava sendo utilizado na Europa desde 1950, mas somente há pouco tempo ele foi regularizado no Brasil após forte pressão da comunidade veterinária, é um fármaco utilizado por via oral, sua posologia será conforme o peso do animal e será administrada por volta de até 28 dias, esse medicamento consegue regredir os sintomas logo após a primeira semana, o animal deverá ser avaliado dependendo do caso a cada mês ou a cada 2 meses (MAPA, 2016).

A miltefosina (hexadecilfosfocolina), pertencente a classe das alquilfosfocolinas, antigamente utilizada no tratamento de câncer de mama, já no presente momento, sendo empregada como leishmanicida (conseguindo eliminar o parasita), na terapia da Leishmaniose, seu mecanismo de ação se dá por interferir na biossíntese de fosfolípidos e esteróis na membrana celular do parasito (BRASIL 2020).

Outro fármaco utilizado para o tratamento da LVC é o alopurinol, podendo agir como coadjuvante na terapia medicamentosa, é um inibidor da enzima xantina-oxidase tido como um medicamento de baixo custo e baixa toxicidade para o cão, consegue inibir a transcrição e tradução de proteínas de leishmania impedindo a multiplicação do parasita no organismo do cão agindo como leishmanioestático (JESUS, 2017).

A Leishmaniose Visceral Canina pode se manifestar de forma assintomática quando o animal não apresenta sintomas evidentes da doença ou na forma sintomática, podendo apresentar diferentes sintomas, como a perda da pelagem, ferimentos na pele como úlceras e descamação do focinho, desnutrição, enfraquecimento dos membros inferiores e o crescimento e deformação das unhas. As duas formas são consideradas reservatórios e fonte de transmissão da doença (BRASIL, 2016).

Diversos fatores contribuem para a disseminação da LV no mundo, dentre eles destacam-se a poluição, desmatamento e a falta de informações para a

população carente, um maior engajamento na prevenção e controle diante a população mais afetada é necessário, meios de combate ao inseto transmissor seria uma forma eficaz de prevenção e controle (OPAS; OMS, 2019).

A Leishmaniose Visceral continua sendo um desafio para a saúde pública, pelo fato dos altos índices de prevalência, e mortalidade, trazendo perigos para humanos e animais. Contudo, a falta de descobertas de novos tratamentos ou vacinas prejudicam o combate à doença, podendo acarretar em resistência farmacológica. Este estudo tem como justificativa o interesse de seu autor em atuar na área de pesquisa relacionada a medicamentos e zoonoses.

Diante do déficit de pesquisas relacionadas ao tratamento da LVC, acrescentando o estado em que a doença se encontra atualmente, onde alguns países apresentam uma alta taxa de transmissão anual, além de ter dificuldades para controlar a proliferação, este estudo torna-se relevante por discutir a importância dos medicamentos para o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina.

Sendo possível notar que a falta do tratamento medicamentoso da LVC pode impactar diretamente na transmissão e no controle da doença, levando em conta o crescente números de casos ocorridos, acometendo humanos e caninos ao redor do mundo.

O objetivo geral se deu por promover uma revisão integrativa da literatura sobre a eficácia e segurança dos medicamentos utilizados durante o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina

3 METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa, que por sua vez tem a intenção de analisar e sintetizar o conhecimento da literatura pesquisada, auxiliando nas discussões sobre os métodos e resultados das pesquisas, desse modo, contribuindo para elaboração de futuros estudos, dessa forma o aperfeiçoamento do conhecimento se dá mediante algumas etapas da pesquisa, como: formulação da pergunta norteadora, busca da literatura, coleta de dados, análise e avaliação crítica do conteúdo, discussão dos resultados e apresentação (MENDES, K., SILVEIRA, R., & GALVÃO, C. 2008). O estudo tem como base a seguinte pergunta norteadora: Quais os principais tratamentos medicamentosos para a Leishmaniose Visceral Canina e as suas eficácias e segurança?

Sua população é caracterizada por artigos extraídos da PubMed e Google Acadêmico que possam contribuir para a resposta à pergunta de análise.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos completos encontrados nas plataformas de busca; escritos em português e inglês; temas e informações relevantes ao estudo, com a pretensão de obter dados atuais sobre a doença; então sendo utilizadas pesquisas a partir do ano de 2010 até 2020. Este espaço de tempo foi necessário para se obter um embasamento teórico relevante ao objetivo da pesquisa.

Como critérios de exclusão: estudos que não abordavam a temática desejada; que não declararam conflito de interesse; artigos repetidos; livros e estudos de casos.

Para coletar os artigos foi realizada uma busca sistemática em quatro sites, porém, somente foi extraído conteúdo de dois indexadores eletrônicos: PubMed, e Google Acadêmico, utilizando os descritores em português e inglês de acordo com a base de busca: “leishmaniose visceral canina ou canine visceral leishmaniasis”, “tratamento medicamentoso ou drug treatment”, “Miltefosina”, “Alopurinol ou allopurinol”, utilizando o cruzamento and para a combinação dos termos.

Os instrumentos utilizados foram um fluxograma, no qual indicou como os artigos foram selecionados e um quadro criado no word, que organizará os artigos em: base, título, ano, autores, palavras-chaves, método e principais resultados, desta forma, possibilitando uma análise organizada dos estudos.

No primeiro momento, foi selecionado o tema da pesquisa, elaborando a pergunta norteadora, traçando o objetivo do trabalho e construindo metodologia de pesquisa. Logo após, iniciou à procura dos artigos para extração dos dados utilizados nos resultados, atendendo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

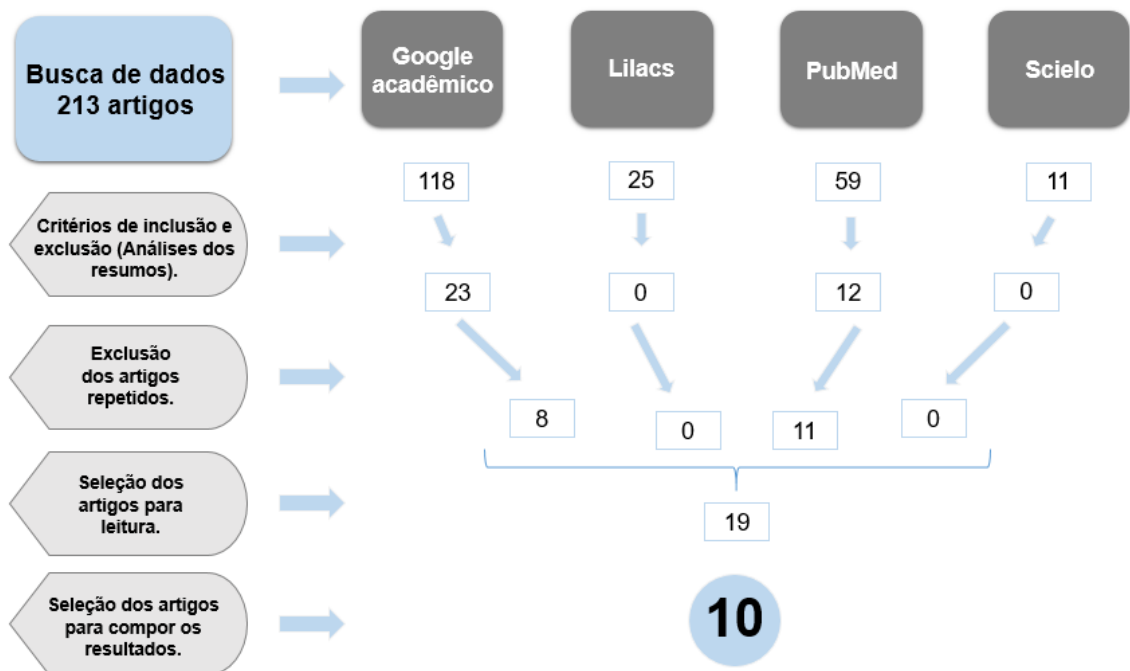
Os artigos estão sendo analisados com o objetivo de responder a proposta do trabalho.

Para este estudo não foi necessário submeter à apreciação do comitê de ética, pois como será feita uma revisão de literatura, não serão realizadas pesquisas com humanos e animais.

4 RESULTADOS

A busca resultou em 213 artigos, no qual foi feita uma leitura e avaliação junto a aplicação dos critérios de inclusão, exclusão e eliminação por duplicidade de artigos em diferentes plataformas de busca, restando 19 estudos que foram analisados buscando responder aos objetivos e a pergunta norteadora utilizada anteriormente. Após essa análise apenas 10 artigos compuseram a amostra final. Na base de dados PubMed foram encontrados 59 artigos; no Google acadêmico, 118; na Lilacs, 25; na SciELO, 11. Para um melhor entendimento metodológico e de seleção dos artigos extraídos dessas bases de dados, foi realizado um fluxograma de identificação e escolha dos artigos conforme consta na figura 1.

Figura 01 – Busca da literatura selecionada



Fonte: Fluxograma elaborado pelo autor (2021)

Dos 10 estudos selecionados todos buscaram mensurar a eficácia de algum tipo de tratamento para a LVC, alguns conseguiram estipular isso em porcentagem informando o quanto o tratamento foi eficaz, outros somente informaram em sua finalização, desses, 7 utilizam a Miltefosina para tratamento; 4 o Alopurinol; 2 o Antimoniato de Meglumina; 1 a Ondansetrona; 1 a Ranitidina; 1 a Cisteína proteinase (rLdccys1) 1 o Propionibacterium acnes; 1 o Magnésio-amônio fosfolinoleato-palmitoleato imuno-modulador de anidrido (P-MAPA); 1 o Glucantime; receberam a vacina 1 Leish-111f + MPL-SE; e cada estudo teve o seu grupo controle no qual recebeu placebo. Referente ao ano de publicação, identifica-se que houve produção nos anos de 2010, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016, 2018, 2 artigos no ano de 2019 e o último em 2020.

A seguir foi elaborado um quadro no qual caracterizou os autores, ano de publicação, título do estudo, tamanho da amostra (quantidade de animais selecionados para o estudo), tratamento, eficácia desse tratamento, mortalidade na pesquisa e conclusão do estudo, selecionados mediante a pergunta norteadora.

Quadro 01 – Distribuição dos artigos selecionados conforme o ano, autores, título, amostra, tratamento, eficácia, mortalidade e conclusão.

Ano / Autores	Título do artigo	Tamanho da Amostra (Número de animais)	Tratamento	Eficácia	Mortalidade e durante ou após o tratamento	Conclusão
2020 Larussi <i>et al.</i>	Comparação de dois regimes de dosagem de miltefosina, ambos em combinação com alopurinol, em achados clínicos e parasitológicos em cães com leishmaniose: um estudo piloto.	34 cães	Terapia combinada de Miltefosina 2mg/kg – Alopurinol 10mg/kg	Grupo:X = 61,7% Grupo:Y = 71,6%	Zero	Testadas os mesmos medicamentos em dosagens distintas em 2 grupos diferente (X e Y) no qual os 2 se mostraram eficazes, tendo um melhor desempenho o grupo Y, conseguindo reduzir a carga parasitária e os sintomas.
2019 Nogueira <i>et al.</i>	Uso da Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina causada pela Leishmania infantum no Brasil.	35 cães	Miltefosina 2mg/kg	94,2%	Zero	Obteve-se uma melhora clínica significativa evidenciada nos cães, em conjunto com uma diminuição considerável da carga parasitária.
2019 Santos <i>et al.</i>	Antimoniato de meglumina e miltefosina combinados com alopurinol sustentam ambientes imunológicos pró-inflamatórios durante o tratamento da	23 cães	Miltefosina 2mg/kg combinada com Alopurinol 10mg/kg e antimoniato de Meglumina 100mg/kg combinada com Alopurinol 10mg/kg	Boa	Zero	Os dois tratamento se mostraram eficazes conseguindo reduzir a carga parasitária, meglumina se mostrou mais rápido na recuperação do animal mediante aos seus sintomas.

	leishmaniose canina					
2018 Santos, Shammara	Miltefosina no tratamento de cães com leishmaniose: efeitos hematológicos e bioquímicos.	20 cães, no qual 10 são amostras e 10 são do grupo controle	Miltefosina 2mg/kg, Ondansetrona 1mg/kg/SID/V O e Ranitidina 2mg/kg/BID/V O	Boa	Zero	A miltefosina apresentou melhora clínica dos animais tratados, não apresentando efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos.
2016 Proverbio <i>et al.</i>	Redução da proteinúria após tratamento com miltefosina e alopurinol em cães naturalmente infectados com leishmaniose.	20 cães	Terapia combinada de Miltefosina 2mg/kg (MIL) – Alopurinol 10mg/kg	Boa	Zero	A miltefosina associada ao alopurinol é segura, e que não aumenta a proteinúria nos animais, indicando um bom tratamento para animais com função renal comprometida.
2015 Manna <i>et al.</i>	Acompanhamento de longo prazo de cães com leishmaniose tratada com meglumina antimoniatto mais alopurinol versus miltefosina mais alopurinol	18 cães	Miltefosina 2mg/kg/30 dias combinada com alopurinol 10mg/kg/30 dias. Antimoniatto de meglumina 100mg/kg/30 dias combinada com alopurinol 10mg/kg/30 dias.	Boa	Zero	Feita a comparação entre antimoniatto de meglumina versus miltefosina, o primeiro se mostrou mais eficaz reduzindo a carga parasitária e regredindo os sintomas aparentes.

2014 Ferreira <i>et al.</i>	Uso de uma cisteína proteinase recombinante de <i>Leishmania infantum</i> chagasi para a imunoterapia da leishmaniose visceral canina	30 cães	Cisteína proteinase (rLdcccys1) em combinação com o adjuvante Propionibacteri um acnes. Propionibacteri um acnes. Placebo.	Boa	20 cães	Dividido em 3 grupos, no qual 10 cães tomaram a combinação, 10 o P.C e os outros 10 placebos, o grupo que tomaram a combinação tiveram uma leve regressão dos sintomas e uma baixa carga parasitária, demonstrando que a imunoterapia foi relativamente eficaz no período de 12 meses, já os outros cães dos 2 grupos vieram a falecer sem o devido tratamento.
2013 Santiago <i>et al.</i>	Melhoria nos sinais clínicos e imunidade celular de cães com leishmaniose visceral usando o imunomodulador or P-MAPA	20 cães	10 cães do grupo controle e 10 cães receberam 15 doses intramuscular de Magnésio-amônio fosfolinoleato-palmitoleato imunomodulador de anidrido (P-MAPA) (2,0 mg / kg)	Boa	1 cão do grupo controle devido a insuficiência renal.	Os animais que foram tratados com P-MAPA obtiveram uma boa resposta em seus testes clínicos e uma boa resposta a memória imune celular, não demonstrando nenhuma alteração nos níveis de enzimas hepáticas e sanguíneas após o tratamento caracterizando uma boa

						escolha de tratamento.
2011 H.M. Andrade <i>et al.</i>	Avaliação da miltefosina para o tratamento de cães naturalmente infectados com <i>L. infantum</i> (= <i>L. chagasi</i>) no Brasil	14 cães	Miltefosina 2mg/kg	50%	Após o estudo, todos os animais foram sacrificados .	O fármaco promoveu uma melhora clínica em animais com baixa carga parasitária, mesmo assim o autor não sugere o tratamento em regiões endêmicas como o Brasil.
2010 Trigo <i>et al.</i>	Tratamento da leishmaniose visceral canina pela vacina Leish-111f + MPL-SE	59 cães	G1: Recebeu Leish-111f + MPL-SE; G2: Foi tratado com Glucantime; G 3: Recebeu uma combinação da vacina e Glucantime; e o G4: Não recebeu tratamento.	Grupo1: 95% Grupo2: 89% Grupo3: 50%	13 cães do grupo 4.	Após uma média de 6 meses do tratamento inicial obteve-se uma ótima eficácia nos 3 grupos, mas passado o tempo com 36 meses a melhora clínica começou a diminuir, demonstrando que a combinação da vacina seria mais eficaz em casos leves de LVC.

Fonte: Quadro de seleção dos artigos elaborado pelo autor (2021)

Diante do atual quadro, fica evidenciado a utilização de diversas formas de tratamento, no qual se predomina a utilização do medicamento padrão aprovado pelo Ministério da Saúde, posteriormente será feita uma discussão sobre esses achados.

5 DISCUSSÃO

Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa de literatura de origem descritiva, no qual abordou o tratamento medicamentoso utilizado

na Leishmaniose Visceral Canina, buscando conhecer diferentes tipos de tratamentos e posteriormente analisando sua eficácia e segurança para a população canina.

Foram encontrados diversos artigos com diferentes meios de tratamentos para a LVC, no qual a grande maioria dos estudos utilizou a miltefosina em combinação com o alopurinol para o tratamento, onde obtiveram uma boa resposta de eficácia e segurança, conseguindo reduzir a carga parasitária e sintomas apresentados pelos cães. Em contrapartida, no estudo de Andrade *et al.*, (2011), concluiu que a miltefosina apresenta resposta positiva somente em cães infectados com baixa carga parasitária e que seus sintomas sejam leves, mesmo diante desses fatos o autor recomenda a eutanásia dos animais infectados em áreas endêmicas como o Brasil.

Levando em conta a boa resposta clínica ao tratamento da miltefosina combinada ao alopurinol, não se pode esquecer que esses medicamentos não promovem a cura ao animal infectado, ela conseguirá reduzir a carga parasitária e diminuir os sintomas apresentados pelos cães, mesmo assim o parasita se encontrará latente no organismo, podendo a qualquer momento os animais apresentarem uma recidiva a doença (OLIVA *et al.*, 2010).

Diante da proibição dos medicamentos de uso humano em animais, não se encontram muitos estudos que possam abordar ou estimar a eficácia e segurança dessas medicações aos animais, porém nos estudos de Manna *et al.* 2015; Santos *et al.* 2019, foi realizado uma pesquisa no qual utilizou uma medicação de uso restrito aos humanos em caninos, buscando comparar a eficácia dentre essas medicações, a primeira delas é a meglumina combinada com o alopurinol, que a mesma é utilizada no tratamento em humanos, e a segunda é a combinação padrão entre miltefosina e alopurinol, ao final do estudo as duas obtiveram boa resposta clínica, com a principal diferença no tempo de resposta da meglumina que se mostrou mais rápida na diminuição da carga parasitária e remissão dos sintomas nos animais comparada a miltefosina.

Em relação a sua segurança, a miltefosina poderá ocasionar no início de tratamento sintomas como: falta de apetite, diarreia e vômitos, não devendo ser administrada em cadelas gestantes ou lactantes, pois é considerada um medicamento teratogênico, podendo levar a malformações nos fetos (GROUSSON; MÉDAILLE; VISCHER, 2007).

Em outro estudo de Ferreira *et al.* 2014, foi utilizada a cisteína proteinase recombinante de *Leishmania* (rLdcccys1), uma forma de imunoterapia no qual demonstrou boa resposta imune nos primeiros testes, conseguindo aumentar a imunidade dos cães, controlar a evolução da doença, diminuindo a carga do parasita no organismo dos animais e conseguindo reduzir os sintomas aparentes, se caracterizando como uma boa opção para o tratamento e deixando em aberto a busca pelo aprimoramento do imunizante sabendo-se que novos estudos seriam capazes de estimar melhor seu potencial terapêutico e melhorar a fórmula do imunizante.

No estudo de Santiago *et al.* 2013, foi verificado o potencial imunoterapêutico da proteína agregada magnésio-amônio fosfolinoleato-palmitoleato imuno-modulador (P-MAPA), no qual foram aplicadas 15 doses do imunizante para apurar sua eficiência em relação ao tratamento, após o teste foi relatado uma melhora significativa na carga parasitária e redução dos sintomas caninos, entretanto não ficou claro no estudo o tempo de tratamento e sua eficácia a longo prazo.

Outro imunizante foi utilizado por Trigo *et al.* 2010, a vacina Leish-111f + MPL-SE demonstrando ser bastante eficaz após 6 meses de tratamento conseguindo diminuir a carga parasitária e controlar os sintomas da doença, porém a longo prazo, demonstrou ter uma queda em sua efetividade, se caracterizando mais eficaz em casos leves de LVC, no qual a imunoterapia não seria indicada para o tratamento de casos moderados e graves.

Diante do informado acima foi possível conhecer novas formas de tratamento para a Leishmaniose Visceral Canina, medicações que já eram esperadas para serem as mais utilizadas na terapia e alguns imunizantes que demonstraram ser eficazes a curto prazo para a doença, algumas limitações do trabalho são sobre a quantidade de artigos publicados nas bases de dados, sendo a maioria direcionada ao tratamento padrão com a miltefosina, outro problema é que a maioria dos estudos são pesquisados no Brasil, por ser considerado um país endêmico para a doença, outros países com altos índices de LVC poderiam participar dos estudos clínicos para o melhoramento da terapia medicamentosa, os artigos não informavam se a terapia a longo prazo conseguiria manter o parasita latente no organismo dos cães.

Foi observado uma quantidade relevante de medicações que podem ser utilizadas para se associar ao tratamento medicamentoso da LVC, demonstrando serem uma boa combinação para agir com uma maior rapidez na melhoria clínica dos animais, sabe-se que essas medicações não promovem a cura nos cães, porém,

ajudam a amenizar todo um sofrimento do animal, é de suma importância estimar até quando esses tratamentos podem durar, em quanto tempo o animal precisará de outro ciclo de tratamento e se essas medicações poderiam servir para todos os graus de gravidade da doença.

6 CONCLUSÃO

Diante do atual cenário do tratamento da Leishmaniose Visceral Canina no mundo, fica clara a restrita lista de opções terapêuticas com poucas alternativas para a LV e LVC, nesse caso, é necessário dar suma importância para o desenvolvimento de novos tratamentos e apoio a novas drogas que venham a ser pesquisadas futuramente. Há uma necessidade constante de novos estudos para aprimorar a terapia canina, testes de outros fármacos que possam agir como coadjuvantes ou até mesmo um maior acompanhamento nos meses posteriores ao tratamento.

Em relação ao objetivo do estudo, foi possível analisar diversos tipos de tratamentos e estimar sua eficácia a curto prazo em animais infectados, os medicamentos e imunizantes demonstraram ser seguros aos animais em tratamento e também as novas combinações de fármacos realizadas nos estudos. Reafirmando assim, que a eutanásia não é a única forma de controle da doença, sendo assim, sabemos que essas medicações ainda não promovem a cura, mas que conseguem parar o ciclo de transmissão do parasita, deixando o cão de forma saudável, se porventura venha a apresentar alguma recidiva da doença, poderá voltar a utilizar o tratamento em questão.

Recomenda-se como futuros estudos à serem pesquisados a abordagem posterior ao tratamento da Leishmaniose Canina, no atual momento ainda não é relatado em estudos quanto tempo o animal fica saudável, se apresenta outras complicações ou em quanto tempo ele deve repetir o tratamento.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, HM et al. Avaliação da miltefosina para o tratamento de cães naturalmente infectados com *L. infantum* (= *L. chagasi*) no Brasil. **Parasitologia veterinária**, v. 181, n. 2-4, pág. 83-90, 2011.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Nota Técnica nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA**. Brasília, 2016. Disponível em: <<https://www.sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf>>. Acesso em: 01/03/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose Visceral**. Brasília, 2021. Brasília, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral>>. Acesso em: 23/04/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. **NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS**. Brasília, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/17/nota-informativa-miltefosina.pdf>>. Acesso em: 23/11/2021.

BRASIL. Secretária de Vigilância em Saúde. **II Fórum de Discussão sobre o Tratamento da Leishmaniose Visceral Canina**. Brasília, 2009. Disponível em: <<https://www.paho.org/bra/dmdocuments/II-Forum-Tratamento-Leishmaniose-visceral-canina-2009.pdf>>. Acesso em: 08/03/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmanios_e_viscerai.pdf. Acesso em: 10/03/2021.

CEARÁ. Secretaria da Saúde. **Boletim Epidemiológico: Leishmaniose Visceral**. Fortaleza, p. 14, 2019. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim_leishmaniose_11_12_2019.pdf>. Acesso em: 25/03/2021.

DOS SANTOS NOGUEIRA, Fabio et al. Uso da miltefosina no tratamento da leishmaniose visceral canina causada por *Leishmania infantum* no Brasil. **Parasitas e vetores**, v. 12, n. 1, pág. 1-11, 2019.

FERREIRA, Josie Haydée Lima et al. Uso de uma cisteína proteinase recombinante de *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* chagasi para a imunoterapia da leishmaniose visceral canina. **PLoS negligenciou doenças tropicais**, v. 8, n. 3, pág. e2729, 2014.

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz. **Leishmaniose**. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/taxonomia-geral-7-doencas-relacionadas/leishmaniose-0>>. Acesso em: 15/03/2021.

VISCHER, C., GROUSSON, D.; MÉDAILLE, C. (2007). **Preliminary safety study of the combination therapy of miltefosine and allopurinol in dogs [abstract]**. In Proceedings of the 32nd annual world congress of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia, 19-23 August.

JERICÓ, M.; KOGIKA, M.; ANDRADE, J. Tratado de medicina interna de cães e gatos. **Guanabara Koogan** 2015.

JESUS, C. **Farmacocinética do Alopurinol em Cães Tratados para Leishmaniose Visceral Naturalmente Adquirida**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos) – Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

LARUSSI, Fabrizio et al. Comparação de dois regimes de dosagem de miltefosina, ambos em combinação com alopurinol, em achados clínicos e parasitológicos de cães com leishmaniose: um estudo piloto. **Fronteiras na ciência veterinária**, v. 7, p. 1068, 2020.

MANNA, Laura et al. Acompanhamento de longo prazo de cães com leishmaniose tratados com antimoniato de meglumina mais alopurinol versus miltefosina mais alopurinol. **Parasitas e vetores**, v. 8, n. 1, pág. 1-9, 2015.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

OLIVA, Gaetano et al. Diretrizes para o tratamento da leishmaniose em cães. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 11, pág. 1192-1198, 2010.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Leishmaniose: Situação epidemiológica**. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53091> Acesso em: 08/03/2021.

OMS, 2019. **Leishmaniose. Informe Epidemiológicos das Américas**. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51738>. Acesso em: 27/02/2021.

PAHO - Pan American Health Organization. **Leishmaniasis** Washington: 2021. Disponível em <https://www.paho.org/en/topics/leishmaniasis>. Acesso em: 22/03/2021.

PROVERBIO, Daniela et al. Redução da proteinúria após tratamento com miltefosina e alopurinol em cães naturalmente infectados com leishmaniose. **Mundo veterinário**, v. 9, n. 8, pág. 904, 2016.

REGUERA, R. M., MORÁN, M., PÉREZ-PERTEJO, Y. Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v. 227, n. 2016, p. 98 - 114, 2016.

SANTIAGO, Maria Emília B. et al. Melhora dos sinais clínicos e da imunidade celular de cães com leishmaniose visceral com o uso do imunomodulador P-MAPA. **Acta tropica**, v. 127, n. 3, pág. 174-180, 2013.

SANTOS, Marcos Ferreira et al. Antimoniato de meglumina e miltefosina combinados com alopurinol sustentam ambientes imunológicos pró-inflamatórios durante o tratamento da leishmaniose canina. **Fronteiras na ciência veterinária**, v. 6, p. 362, 2019.

SANTOS, Shammara Noleto. **Miltefosina no tratamento de cães com leishmaniose**: efeitos hematológicos e bioquímicos. 2018.

TRIGO, Joelma et al. Tratamento da leishmaniose visceral canina pela vacina Leish-111f + MPL-SE. **Vaccine**, v. 28, n. 19, pág. 3333-3340, 2010.