

CANINE VISCERAL LEISHMANIASIS - LITERATURE REVIEW

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA – REVISÕES DE LITERATURA

Suélen Tainara Flores da ROCHA¹
Reinaldo Kazuiti SHIOSI²
Adriano Barros Maia FREITAS¹

RESUMO

A leishmaniose visceral canina ou calazar, como é conhecida trata-se de uma doença que apresenta grande importância na área da saúde pública devido ao crescente o número de casos. Sua causa se deve ao protozoário *Leshimania* spp., transmitido através de um flebótomo vetor, o *Lutzomyia longipalpis*, que popularmente é conhecido como “mosquito palha”, os cães são os principais reservatório e com isso é de grande valia para a epidemiologia da doença. A transmissão para cães e depois para homens ocorre através da picada do inseto. Os sinais clínicos no cão e no homem são similares, e surgem como febre irregular, anemia e perda de peso progressiva. Nesta revisão de literatura iremos abordaremos a epidemiologia, o ciclo, a transmissão, os sinais clínicos, os métodos de diagnóstico e o tratamento.

Palavras-chave: leishmania, flebótomo, antropozoonose, transmissão.

ABSTRACT

Canine visceral leishmaniasis, or calazar, as it is known, is a disease that is of great importance in public health due to the increasing number of cases. Its cause is due to the protozoan *Leshimania* spp., Transmitted through a vector phlebotomus, *Lutzomyia longipalpis*, which is popularly known as the "straw mosquito", dogs are the main reservoir and is therefore of great value for the epidemiology of the disease. Transmission to dogs and then to men occurs through insect bites. The clinical signs in dogs and men are similar, and appear as irregular fever, anemia and progressive weight loss. In this literature review we will cover epidemiology, cycle, transmission, clinical signs, diagnostic methods and treatment.

Key words: leishmania, sandfly, anthrozoosis, transmission.

1. INTRODUÇÃO

As leishmanioses pertencem ao grupo de enfermidades infecciosas parasitárias que possuem um caráter mais crônico, tem sua causa relacionada ao protozoário do gênero *Leishmania*. Sua distribuição é mundial e por isso constitui-se em importante antropozoonose mantida entre reservatórios silvestres e urbanos, insetos vetores e humanos (MEGID et al., 2018).

Sua infecção se da pelo flebótomo vetor do gênero *Lutzomyia*, apresentada clinicamente sob as formas cutânea e visceral. Os cães infectados se tornam um hospedeiro reservatório, que infectam os flebótomos (mosquito-palha) que sugam o seu sangue (GREENE, 2015).

Os cães geralmente desenvolvem a leishmaniose na forma visceral, e apresenta

¹ Discente do curso de Medicina Veterinária da FAEF – Garça – SP – BRASIL- suelerochaf@live.com

² Médico Veterinário – FARMAVET- Marília- SP – BRASIL – rk.shiosi@uol.com.br

como sinais clínicos mais comuns perda de peso, polidipsia, poliúria, vômito, diarreia, melena, apatia, debilidade muscular, tosse, epistaxe e espirros (NELSON; COUTO, 2015).

Seu diagnóstico pode ter confirmação por meio de alterações de exame físico (perda de peso, pelo opaco e quebradiço, inapetência e êmese, dermatite esfoliativa), e principalmente exames laboratoriais, de forma que diferentes provas podem ser usadas no diagnóstico, sejam elas formas diretas ou indiretas, e tanto em humanos quanto em animais podem ser realizadas, baseados em métodos parasitológicos, sorológicos ou moleculares (MEGID et al., 2018).

A abordagem terapêutica ainda é controversa, pelo fator que os terapêuticos atuais não apresentarem resultados de eliminação completa dos protozoários com cura total (TROY, 2009). Outro fator se deve a polêmica a respeito da eliminação dos cães infectado, que acreditam ser indiscriminada, porém por serem considerados reservatórios mesmo após o tratamento, postulam ser o meio mais efetivo do controle (MEGID et al., 2018).

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a leishmaniose visceral canina, pelo fato de se tratar de uma patologia zoonótica de grande importância e urgência na clínica, com notificação compulsória e altos índices de mortalidade.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ETIOLOGIA

A doença leishmaniose tem sua causa a partir do protozoário sarcomastigófora difásico do gênero *Leishmania*, da classe *Kinetoplasta* e da família *Trypanosomatidae*, o gênero *Leishmania* é dividido em subgêneros, *Leishmania* e *Viannia*, os microorganismo do subgênero *Viannia*, como o *L. braziliensis*, multiplica no intestino posterior, diferentemente da multiplicação realizada no intestino médio que caracteriza outras espécies de *Leishmania* (GREENE, 2015).

As leishmanias são organismos digenéticos e heteróxenos, a forma amastigota é de vida intracelular obrigatória, onde se mantém e se multiplica principalmente no interior de macrófagos dos hospedeiros vertebrados. Várias espécies que acometem humanos e animais podem ser encontrados presentes na América e na Europa. Essas

várias espécies formam complexos que podem ser identificados por suas diferenças nas características, como por exemplo, o vetor envolvido, a localização do parasita no trato digestório e sua patogenicidade quando inoculado na pele (MEGID et al., 2018).

O grupo de *Leishmania* responsável pela leishmaniose visceral é composto pelo complexo *Leishmania donovani*, compreendido assim pela *Leishmania donovani*, a *Leishmania infantum* e a *Leishmania chagasi*. No Novo Mundo ou nas Américas, o agente etiológico responsável pela doença é a *L. chagasi*, já na Europa, Ásia e África, os agentes responsáveis são a *L. infantum* e a *L. donovani* (CAMARGO et al., 2007).

No Brasil os principais agentes da leishmaniose visceral em humanos e cães são *L. chagasi* e *L. infantum*, essa zoonose é transmitida através da picada do flebótomo *Lutzomyia Longipalpis* (Figura 1) (MEGID et al, 2018).

As diferenciações para fins classificatórios são possíveis através de métodos laboratoriais como sorologias, teste de aglutinação, imunofluorescência, perfil enzimático, entre outros (MEGID et al., 2018).



Figura 1: Imagem do Vetor flebótomo *Lutzomyia Longipalpis*. Fonte: BERRUETA, 2017.

2.2 FORMAS PROMASTIGOTA E AMASTIGOTA

No ciclo biológico desses parasitas eles apresentam duas formas do agente pela qual são diferenciadas, conhecidas estas como promastigota e amastigota. A forma flagelada, chamada de promastigota (Figura 2), é encontrada no trato gastrointestinal do vetor, possui subdivisão em duas formas: uma larga e pouco móvel que se adere a parede intestinal, e outra mais móvel, que é encontrada livre no lúmen intestinal, e possui probóscide, que trata-se de aparelho bucal longo. As promastigotas se referem das formas infectantes, e são inoculadas quando as fêmeas flebótomíneas, que são os vetores, realizam repasto sanguíneo, uma vez no tecido hospedeiro, as formas

promastigotas transformam-se na forma amastigotas (MEGID et al, 2018).

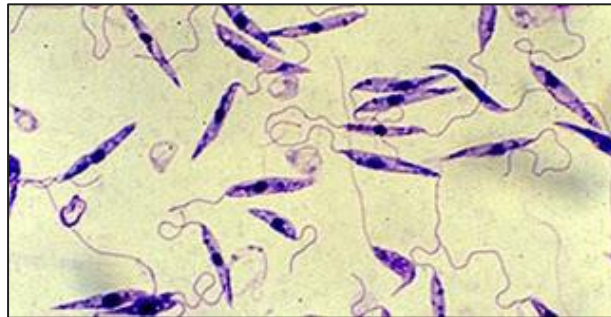


Figura 2: Formas promastigotas de *Leishmania infantum* Fonte: MEGID et al, 2018.

No macrófago hospedeiro a *Leishmania* encontra-se na forma não flagelada, denominada amastigota (figura 2), que possui um formato mais arredondado, e seu núcleo possui uma coloração basofílica, estes se multiplicam por divisão binária, e posteriormente sai do macrófago com finalidade de infectar outras células, o vetor pode ingerir essas formas quando ingurgitam com sangue de hospedeiros infectados (SIQUEIRA, 2009).

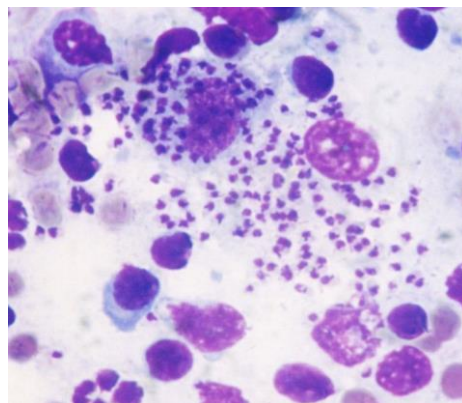


Figura 3: Formas amastigotas de *Leishmania infantum* em medula de cão infectado. Fonte: DANTAS-TORRES, 2008.

No intestino do flebótomo, as amastigotas saem das células sanguíneas do hospedeiro e passam por transformações, derivando-se assim na forma promastigota pró-cíclica flagelada e extracelular, aonde vão se multiplicar. No vetor ocorrem multiplicações e alterações moleculares geralmente reguladas na superfície celular parasitária e desprendimento do epitélio da parede intestinal, posteriormente ocorrerá

uma migração no intestino anterior e aparelho bucal dessas formas que após transformações se tornam promastigotas metacíclicas e são formas infecciosas. Após a picada do flebótomo o vetor infectado, quando se alimentam novamente, as formas promastigotas são injetadas com saliva na pele do hospedeiro, assim, após a inoculação a forma promastigota perderá seu flagelo e se transformará assim em amastigota outra vez. Com isso esse hospedeiro passará a se tornar um transmissor caso flebotomíneos que não está infectados, venha a se alimentar de seu sangue (GREENE, 2015).

2.3 FISIOPATOGENIA

A infecção *Leishmania* clinicamente se assemelha em humanos e cães, porém no cão, além do comprometimento dos órgãos viscerais, frequentemente são localizadas lesões cutâneas e mucocutâneas nos animais infectados e sintomáticos (KRAUSPENHAR et al., 2007).

Através do repasto sanguíneo realizado pelos flebátomos hematófagos, as fêmeas infectantes do vetor inoculam as formas promastigotas metacíclicas juntamente com sua saliva. Posteriormente, os promastigotas são fagocitados por macrófagos, e multiplicam-se nas formas amastigotas dentro dos fagolisossomas, que separam dos mecanismos de defesa celular do hospedeiro, os amastigotas penetram em outras células do hospedeiro, quando dentro do organismo hospedeiro os macrófagos passam por ruptura liberando-as, estas formas se disseminam através do local onde a picada foi realizada, infectando, por conseguinte novas células, apesar de infectar várias células e órgãos, tem predileção por órgãos hemolinfáticos, como o baço, linfonodos, medula óssea e fígado, e também regiões dérmicas, nisso estabelecendo uma infecção sistêmica (GREENE, 2015).

A infecção por *Leishmania* habitualmente tem um caráter sistêmico crônico, pode assim comprometer todos os órgãos, variando conforme a resposta imune e a evolução do quadro (LUVIZOTTO, 2006). Existe, porém, uma forma de evolução mais aguda e grave, levando ao óbito em poucas semanas. Não obstante existe também uma forma de evolução latente, que pode durar de cerca de uns dois anos, que pode ser assintomática ou não, e que pode inclusive evoluir para uma cura espontânea (MICHALICK; GENARO 2005).

Foi comprovado que a sintomatologia da doença é variada e pode se apresentar

sintomática, oligossintomática, assintomática e polissintomática, no entanto animais assintomáticos apresentam riscos por serem fontes de infecção para flebotomíneos (GUARGA et al., 2000)

Um fator considerável que implica na evolução das manifestações clínicas da doença é a natureza da resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro, visto também que a evolução da infecção pode diferir em indivíduos distintamente geneticamente (DAY, 2007).

A correção de quadros infecciosos em cães por *Leishmania*, deveras depende da ação de células do sistema imune como as células T, e são mediadas por macrófagos ativadas, essas células, macrófagos quando infectadas possuem função de apresentadoras de antígenos ativando assim os linfócitos e assim liberando produção de citocinas pós- inflamatórias, como IL-2, IFN- γ e TNF (BARBIERI, 2006; RODRIGUES-CORTES et al., 2007).

Na figura 4, observa-se um desenho representando o ciclo e a forma da ação da doença após contaminação.

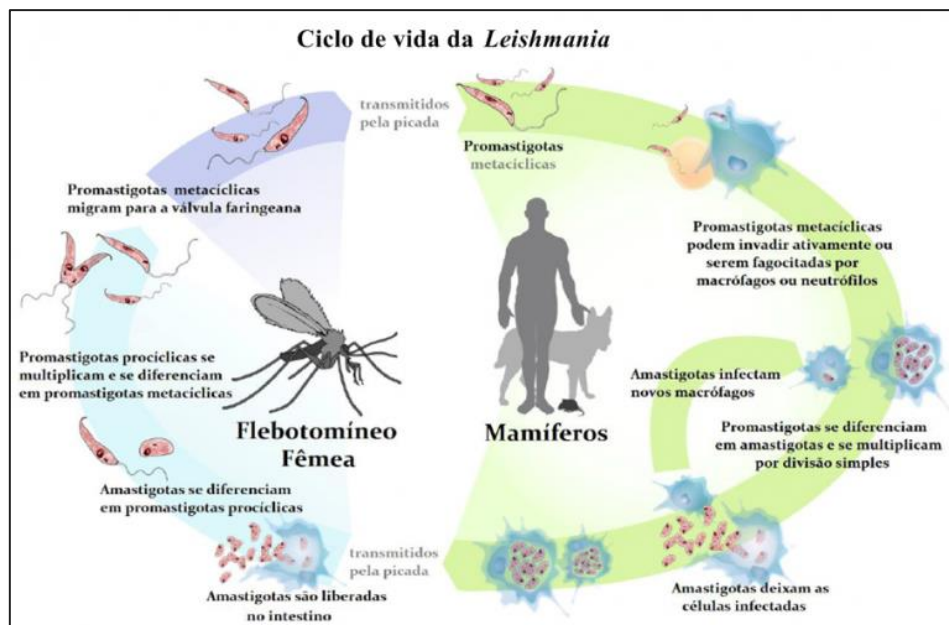


Figura 4: Representação do ciclo e ação de infecção da *Leishmania* Fonte: BRISSOS, 2018.

2.4 FORMA CLÍNICA VISCERAL

A apresentação clínica da leishmaniose se dá na forma cutânea ou mucocutânea onde principalmente se dá por lesões ulcerativas e alopecia na pele, região do focinho, ponta de orelha e patas, podendo, porém, ser generalizada por todo o corpo (MEGID et

al., 2018).

A leishmaniose também pode se apresentar da forma visceral, é possível considerar que qualquer animal que possua sinais manifesto de lesões cutâneas pode vir a ser considerado portador de envolvimento visceral, visto que os parasitas se disseminam no organismo posteriormente ao desenvolvimento de lesões cutâneas (SALZO, 2008)

Sua ocorrência era antigamente predominante em meio rural, contudo nas últimas décadas a doença tem ganhado espaço e se expandindo, ainda mais com a urbanização recente e diminuição das áreas rurais, de tal modo tem se tornado exorbitantemente endêmica em áreas urbanas. Anteriormente o ciclo silvestre estava vetado a: animal silvestre reservatório→flebótomo fêmea→animal silvestres sadio, porém com a urbanização os animais reservatórios principais são os cães, que após serem picados pelo flebótomo fêmea, se transforma em vetor e pode infectar cães e pessoas saudas. As principais manifestações da leishmaniose visceral canina (LVC) se dá por emagrecimento progressivo sem anorexia, com evolução a caquexia, incoordenação locomoção, vômito, diarreia, apatia, linfadenomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia (MEGID et al., 2018).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em relação aos sinais clínicos da infecção, sua severidade está estreitamente ligada ao grau de infecção do cão (DANTAS-TORRES et al., 2012). Em seguida do contato do animal com o parasita, e ser assim infectado, tem-se início ao períodos de incubação variando de 4 a 6 meses, posterior a esse período, ocorre um enfartamento de linfonodos, gerando queda no sistema imune e desencadeando sinais como conjuntivite, dermatites e hipertermia (FERNANDEZ-COTRINA et al., 2012).

Entre as manifestações clínicas mais comumente verificadas em cães infectados com Leishmanias, tem-se a perda de peso a caquexia mesmo quando animais apresenta apetite normal, poliúria, polidipsia, depressão, anemia, apatia, êmese, diarreia, tosse, epistaxe, febre, manifestações cutâneas como alopecia, eczema, lesões ulcerativas em pele mucosa e órgão, perda de pilosa e onicogribose (Figura 5) (NELSON; COUTO, 2001).



Figura 5: Foto de cão acometido com leishmaniose apresentando perda de peso, lesões em pele com perda de pelos nas regiões da orelha, periocular e patas, e com oncogribose Fonte: GIOVANELLI, 2009.

2.6 DIAGNÓSTICO

Para realização do diagnóstico e estabelecer a confirmação da leishmaniose, variados são os métodos utilizados, entres eles tem-se a avaliação mediante sinais clínicos patológicos compatíveis, tem-se a partir de demonstração microscópica do parasita numa preparação citológica ou amostra histológica, por meio de sorologia, de cultura de microrganismo em meio apropriado ou por detecção do DNA do parasita por métodos moleculares, existe também confirmação de diagnóstico para fins de estudos mais aprofundados da evolução do quadro, de modo que se faça a triagem de cães sadios e infectados em regiões endêmicas e prevenção da transmissão por transfusão sanguínea (GREENE, 2015).

Entre as alterações clínico laboratoriais mais significativas que podem guiar para um diagnóstico mais fidedigno tem-se a enzimas hepáticas elevadas, hiperglobulinemia, a proteinúria, a hipoalbuminemia, a trombocitopenia, também se tem a linfopenia, leucocitose com desvio a esquerda, e a azotemia (NELSON; COUTO, 2001).

Podem ainda ser usados métodos de biopsia e aspiração, que se realiza em medula e em linfonodos, sendo que são mais utilizados para fins de diagnóstico em clínicas veterinária, mesmo não tão confiável, pois pode gerar um resultado falso-negativo, se haver baixo número de protozoários na amostra (GOMES et al., 2008).

Identificadas alterações patológicas nos pacientes acometidos como

hepatomegalia, mas é menos comum que linfadenomegalia generalizada e esplenomegalia. É possível observar ainda a ocorrência de pequenos granulomas nodulares focais de coloração clara, em diversos órgãos, mas, maiormente em pele e rins, pode haver também lesões ulcerativas em mucosa de cavidade nasal, estômago, intestino e cólon (GREENE, 2015).

2.7 TRATAMENTO

No Brasil não é recomendado o tratamento dos cães e de outros animais suscetíveis com leishmaniose, sendo proibido em 2008 o tratamento, dessa forma é recomendada a eutanásia a fim de controlar hospedeiros que possam vir a ser transmissores da doença como reservatório e assim deve notificar-se todos os casos às autoridades sanitárias do município. Isso é explicado pelo fato que em experimentos anteriores não se ficou comprovado a cura total parasitológica dos animais infectados, dessa maneira esses animais se tornam fonte de infecção para flebotomíneos transmissores que possam pelo ciclo biológico se alimentar desses animais e se tornarem conseqüentemente vetores (MEGID et al, 2018).

Os clientes que optarem pelo tratamento o tempo que empenhara em tratar o animal acometido por leishmaniose visceral canina pode ser prolongado e o prognóstico pode variar, sendo que essas variáveis dependerá da evolução clínica do animal e da resposta imunológica apresentada pelo paciente (DANTAS-TORRES et al., 2012), visto que a leishmaniose instalada em animais tem maior resistência do que a em humanos, e raros os casos em que a doença é totalmente eliminadas com auxílio dos fármacos disponíveis no mercado (GREENE, 2015)

Apesar da complexidade e controversa sobre tratar ou não, há alguns protocolos, usados para o tratamento de leishmaniose em humanos, adaptados para animais, porém alguns autores dissertam sobre baixa eficácia para a conduta terapeuta desses fármacos em cães, com somente uma temporária remissão dos sinais com possíveis recidivas (MEGID et al., 2018).

Nos protocolos de um possível tratamento da Leishmaniose visceral canina utiliza-se fármacos como os antimionais pentavalentes, esses fármacos inibem seletivamente as enzimas dos protozoários que são necessárias para a realização da oxidação glicolítica e dos ácidos graxos, associação do antimoniato de meglumina com

o alopurinol para tratar cães infectados, tem mostrado melhoras clínicas e significativa redução da carga parasitária em medula óssea e baço (GREENE, 2015).

O Alopurinol se fez indispensável no o tratamento da Leishmaniose visceral, e muitos protocolos associativos tem sido realizado, sua ação se dá pela provocação de tradução defeituosa das proteínas e inibição da multiplicação do parasita, sua administração via oral apresenta poucos efeitos adversos e sua dose recomendada é 10mg/kg 2 vezes ao dia (GREENE, 2015).

Outros fármacos que foram avaliados e são recomendados são pentamidina, aminisidina, anfotericina B, cetoconazol, miconazol, intraconazol, metronidazol e marbofloxacino, alguns apresentam bons resultados, outros autores contradizem qualquer eficácia, e seus usos ou associações diferem de profissionais e condutas terapêuticas, não se recomenda o uso de anfotericina B, pois ainda que o tratamento seja mantido com anfotericina B, pode se resultar animais persistentemente infectado, mesmo com melhora nos sinais (AIT-LOUDHIA et al., 2012; GREENE, 2015; MEDIG et al., 2018).

2.8 PROFILAXIA E CONTROLE

O melhor meio de controlar a doença é controlar os vetores a partir do uso de inseticidas e na triagem sorológica com posterior eutanásia de animais positivos. Pelo fato de ser dificultoso relacionar a soropositividade à infecção, há controversas na eficácia da eutanásia como sistema de controle, dessa forma as ações de controle e profilaxia da leishmaniose está direcionado à população humana, ao vetor e aos reservatórios (MEDIG et al., 2018).

A alta propagação geográfica da LVC exige maiores cuidados por ser um problema de potencial zoonótico, os responsáveis por esse cuidado e controle ficam em mãos de médicos veterinários, pois essa área de estudo e atuação engloba os animais, meio ambiente e saúde pública evitando a propagação da leishmaniose (DANTAS-TORRES et al., 2012)

Por atuarem como hospedeiros reservatórios da Leishmania os cães apresentam alto risco zoonótico quando infectados, e a maneira mais eficaz de profilaxia se faz pelo controle dos vetores, que englobam os flebotomos Lutzmania, mais conhecido como mosquito-palha, que ao realizar repasto em animais reservatório infectados e

posteriormente em animais não infectados, transmitem de um para o outro (NELSON; COUTO, 2001).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leishmaniose visa grande importância nos estudos e ações de médicos veterinários e agentes da saúde pública, já que é uma zoonose e animais reservatórios podem apresentar-se infectados com os protozoários *Leishmania* e estarem assintomáticos, mas mesmo assim serem fontes de infecção quando as fêmeas vetor de flebotomíneos realizam repasto sanguíneo e se alimentam de sangue de animais infectados, assim se entrarem em contato com cães ou pessoas saudáveis iram infectar os mesmos. É suma a importância por parte dos agentes de saúde realizarem o controle de vetores, para que seja interrompido o ciclo. Sobre o tratamento existe uma polemica em vista que há diversos protocolos, porém, alguns autores recomendam que não se realize o tratamento, mas sim a eutanásia de animais soropositivos para leishmaniose, pelo fato de não ser comprovado eficácia nos tratamentos com fim da carga parasitaria, e assim mesmo tratados ainda serão fontes de transmissão.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBIÉRI, C. L.; Immunology of canine leishmaniosis. **Parasite Immunol**, v28, n.7, p.329-337. 2006.

CAMARGO, J.B.; TRONCARELLI, M.Z.; RIBEIRO, M.G.; LANGONI, H. Leishmaniose visceral canina: aspectos de saúde pública e controle. **Clínica Veterinária**, São Paulo, ano 12, n.71, p.86-92, 2007.

DANTAS-TORRES, F.; SOLANO-GALLEGO, L.; BANETH, G.; RIBEIRO, V. M.; CAVALCANTI, M. P.; OTRANTO, D. Canine leishmaniosis in the Old and New 31 Worlds: unveiled similarities and differences. **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 28, n. 12, p. 531-538, 2012.

DAY, M. J. Immunoglobulin G subclass distribution in canine leishmaniosis: a review and analysis of pitfalls in interpretation. **Veterinary Parasitology**.n.147, p. 2-8, 2007.

FERNANDEZ-COTRINA et al. Experimental model for reproduction of canine visceral leishmaniosis by *Leishmania infantum*. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, 2012.

FERREIRA NETO, J. M.; VIANA, J. M. M. E. S.; MAGALHÃES, L. M. **Patologia clínica veterinária**. Ed. Rabelo e Brasil. 1977.

FIGURA 1: BERRUETA, 2017
www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/leishmaniosis.html

FIGURA 2: SIQUEIRA, 2009. <http://fpslivroaberto.blogspot.com/2009/12/parasitas-leishmania-spp-e-leishmaniose.html>

FIGURA 3: DANTAS-TORRES, 2008
<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-1-25>

FIGURA 4 : BRISSOS, 2018 <http://paulobrissos.blogspot.com/>

FIGURA 5: GIOVANELLI, 2009 <https://vejasp.abril.com.br/blog/bichos/mesmo-apos-recomendacao-de-eutanasia-protetora-de-animais-opta-por-cuidar-de-cadela-com-leishmaniose-encontrada-na-rua/>

GOMES, Y.M.; CAVALCANTI, M.P.; LIRA, R.A.; ABATH, F.G.; ALVES, L.C.;
Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: biotechnological advances. **The veterinary journal**. 175(1): 45-52, 2008.

GREENE, C. E.; **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4ª edição. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2015.

GUARGA J.L et al. Experimental infection of *Phlebotomus perniciosus* and determination of the natural infection rates of *Leishmania infantum* in dogs. **Acta Trop**. 77(2): 203-7. 2000.

KRAUSPENHAR, C.; BECK, C.; SPEROTTO, V.; SILVA, A.A.; BASTOS, R.; RODRIGUES, L.; Leishmaniose visceral em um canino de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, Brasil. **Ciência Rural**, p- 37. 2007.

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**. p.15-22.2006.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Doenças miocárdicas do cão. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2ª ed. São Paulo. Ed. Guanabara Koogan. p.81-85. 2001.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5ª edição. Ed. Elsevier. São Paulo. 2015.

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. p. 56-72. 2005.

MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C.; **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia**. 1ª edição. Ed. Roca. Rio de Janeiro. 2018.

RODRIGUEZ-CORTÉS, Aet al. Leishmania-specific isotype levels and their

relationship with specific cell-mediated immunity parameters in canine leishmaniasis. **Veterinary Immunology and immunopathology**. 116(3-4):190-8. 2007.

SALZO, P.S. **Aspectos dermatológicos da leishmaniose canina. Nosso clínico**. São Paulo. ano 11. n.63. p.30-34. 2008.

SCHIMMING, B. C.; SILVA, J. R.; CARVALHO, P.; Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 10, n. 19, p. 1-17, 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/140317>>

TROY, G. C. **American Leishmaniasis**. In: BONAGURA; TWEDT. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009.