

Possibilidades terapêuticas para o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina no Brasil: Revisão de literatura

Therapeutic possibilities for the treatment of Canine Visceral Leishmaniasis in Brazil: Literature review

Posibilidades terapêuticas para el tratamiento de la Leishmaniosis Visceral Canina en Brasil: Revisión de la literatura

Recebido: 05/08/2022 | Revisado: 22/08/2022 | Aceito: 23/08/2022 | Publicado: 31/08/2022

Mariana Timm Krolow

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0698-0284>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: krolow.mariana@gmail.com

Mariana Reis Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-440X>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: marianareisveterinaria@gmail.com

Nielle Versteg

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6912-0359>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: nielle.versteg@gmail.com

Stefanie Bressan Waller

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6719-1794>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: waller.stefanie@yahoo.com.br

Fabiano Borges Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6861-0997>
Instituto Carlos Chagas, Brasil
E-mail: fabiano.figueiredo@fiocruz.br

Marlete Brum Cleff

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9082-5185>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: marletecleff@gmail.com

Tábata Pereira Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3537-5374>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: tabata_pd@yahoo.com.br

Resumo

A Leishmaniose Visceral Canina (LVC) é considerada uma enfermidade endêmica em diversas regiões do Brasil, sendo foco de diversas políticas públicas em virtude de seu potencial zoonótico. A única medicação regulamentada pelo Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) no país, para o tratamento da enfermidade em animais, é a miltefosina. Desta forma, a busca por fármacos inovadores é necessária, os quais alguns já se encontram em fases de ensaios laboratoriais e outros têm sido indicados para uso na rotina clínica em outros países. Assim sendo, o objetivo do presente trabalho foi evidenciar as possibilidades terapêuticas contra a LVC, buscando ressaltar, principalmente, os novos fármacos frequentemente utilizados na rotina clínica, bem como aqueles que possuem potencial para se tornarem opções viáveis para a abordagem da LVC no Brasil. Para a revisão, implementou-se uma busca sistemática manual nas principais bases de dados científicos, a partir da utilização de indexadores relacionados à temática no período de 1994 a 2022. Os resultados da busca sistemática revelaram que as opções terapêuticas potencialmente atuantes contra *Leishmania infantum* incluem marbofloxacina, beta-glucanas, imunomoduladores, além de óleos essenciais de plantas medicinais e seus compostos derivativos, sendo esses considerados candidatos promissores para o tratamento e controle da LVC. Portanto, a partir dos dados reunidos, foi possível verificar que existem muitos estudos acerca da terapêutica da enfermidade e, que o entendimento pode ser decisivo no fornecimento de um bom atendimento ao animal doente, bem como na implementação de um planejamento medicamentoso adequado.

Palavras-chave: Fármacos; *L. infantum*; Novas terapias; Zoonose.

Abstract

Canine Visceral Leishmaniasis (CVL) is considered an endemic disease in several regions of Brazil, being the focus of several public policies because of its zoonotic potential. The only medication regulated by the Ministry of Agriculture, Livestock and Supply (MAPA) in the country for the treatment of the disease in animals is miltefosine. Thus, the search for innovative drugs is necessary, some of which are already in phases of laboratory trials and others have been indicated for use in clinical routine in other countries. Therefore, the objective of the present study was to highlight the therapeutic possibilities against CVL, trying to emphasize, mainly, the new drugs frequently used in clinical routine, as well as those that have the potential to become viable options for the approach of CVL in Brazil. For the review, we implemented a manual systematic search in the main scientific databases, using indexers related to the theme in the period from 1994 to 2022. The results of the systematic search revealed that the therapeutic options potentially active against *Leishmania infantum* include marbofloxacin, beta-glucans, immunomodulators, and essential oils from medicinal plants and their derivative compounds, which are considered promising candidates for the treatment and control of CVL. Therefore, from the data gathered, it was possible to verify that there are many studies about the therapeutics of the disease and that understanding them can be decisive in providing good care to the sick animal, as well as in the implementation of an adequate drug planning.

Keywords: Drugs; *L. infantum*; New therapies; Zoonosis.

Resumen

La leishmaniosis visceral canina (LVC) es considerada una enfermedad endémica en varias regiones de Brasil, siendo el foco de varias políticas públicas debido a su potencial zoonótico. El único medicamento regulado por el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Abastecimiento (MAPA) en el país para el tratamiento de la enfermedad en los animales es la miltefosina. Por ello, es necesaria la búsqueda de fármacos innovadores, algunos de los cuales ya se encuentran en fase de ensayos de laboratorio y otros han sido indicados para su uso en la rutina clínica en otros países. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue destacar las posibilidades terapéuticas contra la CVL, tratando de enfatizar, principalmente, los nuevos fármacos frecuentemente utilizados en la rutina clínica, así como aquellos que tienen el potencial de convertirse en opciones viables para el abordaje de la CVL en Brasil. Para la revisión, se implementó una búsqueda sistemática manual en las principales bases de datos científicas, utilizando indizadores relacionados con el tema en el período comprendido entre 1994 y 2022. Los resultados de la búsqueda sistemática revelaron que las opciones terapéuticas potencialmente activas contra *Leishmania infantum* incluyen la marbofloxacin, los betaglucanos, los inmunomoduladores, así como los aceites esenciales de plantas medicinales y sus compuestos derivados, que se consideran candidatos prometedores para el tratamiento y el control de la CVL. Por lo tanto, a partir de los datos recogidos, se pudo comprobar que existen muchos estudios sobre la terapéutica de la enfermedad y que su comprensión puede ser decisiva para proporcionar una buena atención al animal enfermo, así como para la aplicación de un plan farmacológico adecuado.

Palabras clave: Medicamentos; *L. infantum*; Nuevas terapias; Zoonosis.

1. Introdução

Com a proximidade entre pessoas e animais, principalmente os *pets*, diversas enfermidades zoonóticas estão ganhando notoriedade, sendo necessária a sua compreensão no sentido de prevenir e disseminar informações na população (Friedman & Krause-Parello, 2018). Nesse contexto, destaca-se a leishmaniose visceral canina (LVC), a qual consolida-se como uma enfermidade zoonótica e parasitária, e que tem como principal reservatório da doença o cão doméstico (Dantas-Torres et al., 2018). Quanto à etiologia da LVC, esta é causada por um protozoário pertencente ao gênero *Leishmania* spp., e a transmissão ocorre no momento do repasto sanguíneo do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, pertencente à ordem Diptera e à família Psychodidae (Gálvez et al., 2018).

A situação epidemiológica da LVC ao redor do planeta é uma condição muito complexa, tendo em vista a presença de diferentes espécies parasitárias, principalmente a divisão entre “Velho Mundo” e “Novo Mundo” (Otranto & Dantas-Torres, 2013; Reguera et al., 2016). A espécie *Leishmania infantum* é considerada como o principal foco de pesquisa, tendo em vista a sua extensiva prevalência nas regiões subdesenvolvidas do planeta, porém existem relatos científicos da presença de outras espécies etiológicas (Ready, 2014). De acordo com Srivasta et al. (2011), evidenciou-se a presença de *Leishmania donovani* em regiões subtropicais da Índia, por exemplo. Já considerando o território do continente americano de um modo geral, a espécie evidenciada tem sido a *L. infantum*, sendo o Brasil um país com numerosas regiões endêmicas para a enfermidade (Azevedo et al., 2019).

Apesar de estudos comprovarem que diversas espécies animais podem atuar como reservatórios do parasita, essa posição é predominantemente ocupada pelos caninos (Dantas-Torres & Brandão-Filho, 2006; Dantas-Torres et al., 2019). Assim sendo, o ciclo da LVC normalmente ocorre em locais nos quais o reservatório está presente (Ribeiro et al., 2018). Nesse sentido, é plausível a existência de casos autóctones, ou seja, aqueles em que é possível identificar a tríade epidemiológica da doença (vetor-parasita-reservatório), porém também podem ocorrer casos “importados”, quando não é possível identificar algum dos pilares supracitados, sendo que, quando isso ocorre, normalmente está associado a cães que são originários de outra região onde a tríade epidemiológica encontra-se completa (Dantas-Torres & Brandão-Filho, 2006; Mills, 2015; Vilas et al., 2014). Além disso, ressalta-se que, usualmente, a ocorrência da LVC antecede casos de leishmaniose visceral em seres humanos, sendo, por isso, imprescindível o diagnóstico correto e precoce da patologia, bem como a implementação de medidas terapêuticas e de controle da enfermidade (Ribeiro et al., 2018).

O desenvolvimento do ciclo da LVC depende, portanto, do vetor *L. longipalpis*, o qual tem hábitos noturnos e costuma depositar seus ovos em ambientes com abundância de matéria orgânica e umidade. Nesse sentido, é preciso atentar-se para a possível presença ou migração do vetor para locais que apresentem estas características (Gálvez et al., 2018). Sabe-se que para completar seu ciclo, a *L. infantum* precisa de um hospedeiro vertebrado e um invertebrado, sendo este último o vetor *L. longipalpis* (Di Pietro et al., 2020). No interior do vetor, a forma parasitária presente é a promastigota, a qual não possui flagelos e habita o ambiente extracelular. Quando o flebotomíneo faz o repasto sanguíneo em um canino sadio, ele transmite, por via cutânea as formas parasitárias. Uma vez dentro do vetor, o parasita dá continuidade ao seu ciclo, transformando-se em amastigota. Além disso, destaca-se que os parasitas do gênero *Leishmania* spp., quando na fase de promastigota, são intracelulares obrigatórios, e por isso precisam adentrar as células, principalmente macrófagos, para se multiplicar e garantir que a sua sobrevivência seja viabilizada (Di Pietro et al., 2020; Ribeiro et al., 2018; Reguera et al., 2016). A partir desse momento, o curso da doença depende muito da resposta imune apresentada pelo hospedeiro canino, tendo em vista que ela pode assumir maior ou menor gravidade (Reis et al., 2009). Considerando a intracelularidade obrigatória, destaca-se que a principal forma imunológica de combate à LVC é através do padrão de resposta inflamatória Th1 uma vez que é este o padrão de resposta que atua diretamente na indução da morte de células infectadas, enquanto o padrão Th2 está basicamente vinculado à produção de anticorpos (Kaye & Scott, 2011; Toepf & Petersen, 2020). Quando um flebotomíneo que não abriga o parasita faz o repasto sanguíneo em um animal infectado, ele acaba adquirindo o parasita, tornando-se então vetor. Assim, continuamente, na presença de vetores e reservatórios, o ciclo da doença segue e se amplia em uma determinada região (Gálvez et al., 2018; Ribeiro et al., 2018; Reguera et al., 2016).

O controle da LVC sempre foi considerado como ponto crítico na abordagem da doença, tendo em vista que se trata de uma zoonose transmitida ao ser humano, na grande maioria das vezes, pelo cão doméstico. Tal situação é preocupante, pois sabe-se que os animais de companhia estão continuamente assumindo papéis importantes nos lares, por isso, o desenvolvimento da enfermidade acaba por se tornar foco de políticas públicas estatais (Dantas-Torres et al., 2019; Mills, 2015; Sevá et al., 2016). Dentro do contexto de controle da LVC, existem medidas direcionadas a evitar o contato entre vetor e hospedeiro, como coleiras repelentes e realização de passeios apenas em momentos diurnos, devido aos hábitos crepusculares do flebotomíneo (Dantas-Torres et al., 2019; Reguera et al., 2016). Entretanto, sabe-se que tais medidas podem falhar, e muitos caninos são acometidos pelo repasto sanguíneo do flebotomíneo, de forma que, são necessárias opções terapêuticas que promovam o desenvolvimento de uma resposta imune celular efetiva, para que o hospedeiro possa combater o protozoário. O principal objetivo do tratamento é, portanto, diminuir a carga parasitária presente no hospedeiro canino, dificultando a transmissão ao flebotomíneo (Marcondes & Michael, 2019; Reguera et al., 2016).

Considerando o Brasil especificamente, durante muito tempo, a única medida de controle oficial da LVC foi a eutanásia de cães soropositivos, ou seja, que apresentavam reatividade imunológica à *L. infantum*, mesmo que estes não apresentassem

sinais clínicos (Dantas-Torres et al., 2018; Marcondes & Michael, 2019). Entretanto, no ano de 2016, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) publicou uma nota técnica que viabilizou o tratamento terapêutico de cães acometidos pela LVC, desde que o animal fosse domiciliado, e que o tutor apresentasse condições financeiras de arcar com a totalidade do tratamento. A partir desta nota técnica, a única medicação disponível para uso nos cães infectados tem sido a miltefosina (MAPA, 2016). Apesar dessa determinação, um grupo de pesquisadores brasileiros com foco em LVC (Brasileish), propôs um sistema de estadiamento para a doença, baseado nos sinais clínicos, nos exames diretos e sorológicos para pesquisa de *Leishmania* spp. assim como exames laboratoriais para acompanhamento de alterações renais e hepáticas ocorridas nos pacientes com a enfermidade. Tal condição decorreu, sobretudo, da intensa discussão acerca dos princípios da Saúde Única e bem-estar animal. De acordo com o sistema de estadiamento do Brasileish, outras medicações, como o alopurinol e imunomoduladores podem ser usados, bem como é estabelecido que em decorrência do estadiamento nem sempre o animal precisa receber a medicação determinada pela nota técnica governamental (Brasileish, 2018). Porém, ressalta-se que, apesar da existência de outras medicações no mercado brasileiro, é proibido que os cães acometidos pela LVC façam uso de fármacos utilizados para tratamento da leishmaniose visceral humana, em virtude da possibilidade de desenvolvimento de resistência (Nogueira et al., 2019; Reguera et al., 2016; Ribeiro et al., 2018). Já considerando um contexto geral, em outras localidades do globo, a exemplo do continente europeu, outros fármacos como o antimoniato de meglumina são legalizados para uso em cães (Bianciardi et al., 2009). Ressalta-se, portanto, que é imprescindível a verificação da legislação oficial de cada país para que seja implementada uma abordagem terapêutica para a LVC. Ademais, vale destacar que, com a disseminação da enfermidade, surgem muitos estudos científicos e, conseqüentemente, descobertas em relação aos diversos mecanismos que envolvem a patogenia da infecção e por isso novas opções, como a marbofloxacina (Rougier et al., 2008), óleos essenciais de plantas medicinais como *Plectanthurus amboinicus*, *Aristolochia cymbifera*, entre outras (Chan-Bacab & Peña-Rodríguez, 2001; Tempone et al., 2008), as beta-glucanas (Santos et al., 2019) e os imunostimulantes (Travi & Miró, 2018) que vêm sendo continuamente avaliados.

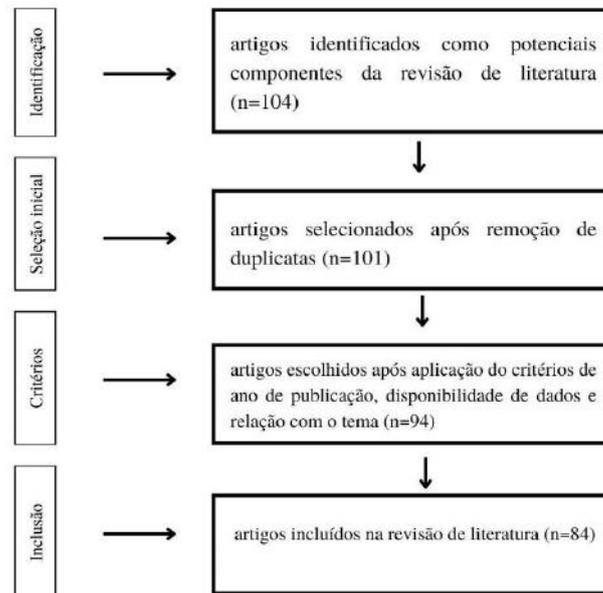
Nesse sentido, tendo em vista a disseminação da LVC no Brasil e as numerosas possibilidades terapêuticas que estão sendo desenvolvidas e utilizadas, torna-se extremamente necessário o entendimento acerca dos mecanismos principais que envolvem o funcionamento dos fármacos, bem como o objetivo da utilização em cada caso. Assim, o objetivo da presente revisão foi desenvolver uma abordagem sistemática sobre as principais opções terapêuticas a serem utilizadas no tratamento da LVC, ressaltando o mecanismo de ação e os principais pontos positivos e negativos dos fármacos, para que, assim, seja possível o entendimento básico sobre a terapêutica da LVC na rotina clínica dos médicos veterinários brasileiros.

2. Metodologia

O presente trabalho foi definido como uma revisão de literatura integrativa, de abordagem qualitativa. Sabe-se que o intuito primário das revisões de literatura é promover uma análise sumarizada acerca de um determinado tópico científico. Considerando que o contexto do presente trabalho é a explanação acerca de uma doença relativamente comum na rotina clínica veterinária, a revisão de literatura torna-se uma forma extremamente eficiente de agregação de conhecimento, contribuindo ativamente para a prática clínica como um todo (Maggio et al., 2016). Nesse sentido, optou-se pelo desenvolvimento de uma revisão integrativa, a qual objetiva reunir informações advindas de uma busca sistemática de literatura científica, de forma organizada e extensiva (Ercole et al., 2014). Para que o trabalho pudesse ser desenvolvido, foram implementadas seis etapas distintas referentes à pesquisa do material científico para a revisão integrativa, de acordo com o método descrito por Souza et al., (2010): (1) estabelecimento da pergunta norteadora; (2) investigação da literatura científica referente ao assunto, utilizando os critérios de seleção adotados; (3) coleta de dados dos artigos incluídos na revisão; (4) inspeção crítica das literaturas selecionadas, buscando destacar os resultados de cada estudo; (5) discussão dos resultados referentes aos estudos selecionados, ressaltando os principais pontos a serem avaliados e descritos; (6) síntese das informações encontradas e construção da revisão

integrativa. Nesse sentido, a Figura 1 ilustra o processo de construção da presente revisão, ressaltando a aplicação dos critérios de seleção e o resultado final após a inclusão de todos os artigos científicos desejados.

Figura 1. Fluxograma evidenciando as etapas de pesquisa referente a terapêutica da LVC desenvolvidas durante a construção do artigo.



Fonte: Autores (2022).

Para a construção do presente trabalho, foi implementada uma busca sistemática manual de artigos científicos, publicados entre os anos de 1994 e 2022 nas línguas inglesa e portuguesa nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), e Google Acadêmico. Na busca das literaturas para compor esta revisão, foram utilizados termos e sentenças em inglês e português como indexadores nas bases de dados. A busca foi realizada por dois avaliadores. Em português os termos utilizados nas bases de dados foram: “Tratamento da leishmaniose visceral canina”; “Opções terapêuticas para a leishmaniose visceral canina”; “Controle da leishmaniose visceral canina”; “Novos fármacos para leishmaniose visceral canina”; “Epidemiologia da leishmaniose visceral canina”. Já em inglês, as sentenças utilizadas foram: “Therapeutic options for canine visceral leishmaniasis”; “Control of canine visceral leishmaniasis”; “New drugs for canine visceral leishmaniasis”; “Epidemiology of canine visceral leishmaniasis”. Ao final da pesquisa, encontrou-se um total de 104 artigos que se relacionavam com o tema e poderiam potencialmente servir como base teórica desta revisão de literatura. Assim sendo, a Figura 1 demonstra o processo de desenvolvimento do presente trabalho, considerando a seleção inicial e aplicação dos critérios de seleção das literaturas, de forma a elucidar as etapas para a construção da revisão. Após encontrar os potenciais artigos científicos a serem escolhidos, foi realizada uma análise crítica do conteúdo, de forma que foram selecionados oitenta e três artigos para compor esta revisão (Figura 1). Os critérios utilizados para a inclusão foram a publicação entre os anos desejados, disponibilidade de todos os dados na íntegra e relação direta com o tratamento da leishmaniose visceral canina. Os artigos científicos que não obedeceram aos critérios estabelecidos foram excluídos da composição desta revisão de literatura. Desse modo, o Quadro 1 objetiva demonstrar todas as literaturas que foram de fato incluídas nesta revisão integrativa, após a aplicação dos critérios de seleção e análise cautelosa referente ao seu conteúdo científico. Além disso, os trabalhos foram correlacionados com a área a qual se referem.

Quadro 1. Relação entre o eixo temático e as referências bibliográficas selecionadas para a presente revisão de literatura.

Área temática dos artigos	Referências Bibliográficas
Contexto das enfermidades zoonóticas	Friedman & Krause-Parello, 2018
Aspectos gerais da LVC	Dantas-Torres <i>et al.</i> , 2018; Gálvez <i>et al.</i> , 2018
Epidemiologia da LVC	Azevedo <i>et al.</i> , 2019; Dantas-Torres; Brandão-Filho, 2006; Dantas-Torres <i>et al.</i> , 2019; Mills, 2015; Otranto & Dantas-Torres, 2006; Ready, 2014; Reguera <i>et al.</i> , 2016; Ribeiro <i>et al.</i> , 2018; Srivasta <i>et al.</i> , 2011; Vilas <i>et al.</i> , 2014
Ciclo biológico da <i>L. infantum</i>	Di Pietro <i>et al.</i> , 2020; Gálvez <i>et al.</i> , 2018; Kaye & Scott, 2011; Reguera <i>et al.</i> , 2016; Reis <i>et al.</i> , 2009; Ribeiro <i>et al.</i> , 2018; Toepf & Petersen, 2020
Metodologia científica	Ercole <i>et al.</i> , 2014; Maggio <i>et al.</i> , 2016; Souza <i>et al.</i> , 2010
Controle da LVC	Dantas-Torres <i>et al.</i> , 2018; Dantas-Torres <i>et al.</i> , 2019; Marcondes & Michael, 2019; Mills, 2015; Reguera <i>et al.</i> , 2016; Sevá <i>et al.</i> , 2016
Tratamento convencional da LVC no Brasil e em outros países	Bianciardi <i>et al.</i> , 2009; Brasileish, 2018; Dias <i>et al.</i> , 2020; Dorlo <i>et al.</i> , 2012; Jesus <i>et al.</i> , 2022; MAPA, 2016; Nogueira <i>et al.</i> , 2019; Vercammen & Deken, 1995; Yasur-Landau <i>et al.</i> , 2016
Uso da Marfobloxacina na abordagem terapêutica da LVC	Amante <i>et al.</i> , 2020; Piñeda <i>et al.</i> , 2017; Rougier <i>et al.</i> , 2008; Rougier <i>et al.</i> , 2012; Vouldoukis <i>et al.</i> , 2006
Uso das beta-glucanas na abordagem terapêutica da LVC	Brown & Gordon, 2001; Cortese <i>et al.</i> , 2015; Dalonso <i>et al.</i> , 2015; Ferreira <i>et al.</i> , 2018; Gonçalves <i>et al.</i> , 2021; Lombardi <i>et al.</i> , 2019; Magnani & Castro-Gómez, 2008; Santos <i>et al.</i> , 2019; Volpato <i>et al.</i> , 2018
Uso da domperidona na abordagem terapêutica da LVC	Cavalera <i>et al.</i> , 2021; Fernandez <i>et al.</i> , 2018; Gómez-Ochoa <i>et al.</i> , 2009; Paltrineri <i>et al.</i> , 2020; Sabaté <i>et al.</i> , 2014; Travi & Miró, 2018; Wylie <i>et al.</i> , 2014
Contexto geral do uso medicinal das plantas e seus derivados	Akendengue <i>et al.</i> , 1999; Kong <i>et al.</i> , 2003; Li <i>et al.</i> , 2020; Peterfalvi <i>et al.</i> , 2019; Plomelli & Pollio, 1994; Šantic <i>et al.</i> , 2017; Ullah <i>et al.</i> , 2016; Waller <i>et al.</i> , 2016; Wang <i>et al.</i> , 2021
	Chan-Bacab & Peña-Rodríguez, 2001; Dutra <i>et al.</i> , 2016; Ghadimi <i>et al.</i> , 2020; Monzote <i>et al.</i> , 2019; Salem & Webovetz, 2006; Youssefi <i>et al.</i> , 2019

Contexto geral do uso das plantas medicinais e seus derivados na LVC	
Uso de plantas tradicionalmente brasileiras contra espécies de <i>Leishmania</i> spp.	Antinarelli et al., 2015; Braga et al., 2007; Mesquita et al., 2005; Regueira-Neto et al., 2018; Ribeiro et al., 2014; Rodrigues et al., 2013; Rodrigues et al., 2014; Silva et al., 2018; Tempone et al., 2005; Tempone et al., 2008
Pesquisa com plantas medicinais atuantes contra LVC	Mondêgo-Oliveira et al., 2021
Principais metabólitos ativos das plantas atuantes contra <i>Leishmania</i> spp.	Adinehbeigi et al., 2017; Camargos et al., 2014; Chan-Bacab & Peña-Rodríguez, 2001; Garcia et al., 2019; Mendanha et al., 2017; Mitra et al., 2000; Silva et al., 2018; Singh et al., 2013; Tempone et al., 2008

Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Considerando a expansão territorial da LVC e o acometimento cada vez maior de caninos domiciliados, torna-se necessário o entendimento acerca das opções de tratamento disponíveis no âmbito da medicina veterinária no Brasil. Nesse contexto, sabe-se que, o único tratamento atualmente (2022) legalizado pelo MAPA é o uso da miltefosina em monoterapia para todos os animais soropositivos (MAPA, 2016). Porém, como mencionado anteriormente, o Brasileish propôs um protocolo de tratamento para a LVC baseado em um sistema de estadiamento do paciente, que foi formulado por este mesmo grupo. Tal estadiamento considera os sinais clínicos, exames laboratoriais e resultado nos testes sorológicos para a implementação do uso de um determinado fármaco, com ou sem associações. Os principais fármacos mencionados pelo sistema do Brasileish são a miltefosina, o alopurinol, a domperidona e a vacina LeishTec® (Tabela 1), a qual pode ser utilizada como medida terapêutica, conduzindo o paciente ao desenvolvimento de uma resposta imune celular mais robusta, ou seja, um padrão de resposta Th1 (Brasileish, 2018).

Nesse sentido, a Tabela 1 busca elucidar, de forma sintetizada, as principais opções terapêuticas utilizadas em território brasileiro para o combate da LVC, ressaltando não só as recomendações governamentais oficiais, mas também os fármacos recomendados pelo Brasileish e aqueles que estão sendo ativamente pesquisados pela comunidade científica. É importante ressaltar que cada alternativa citada na Tabela 1 busca um local de abordagem diferente em relação ao funcionamento vital do parasito, sendo, por isso, imprescindível o entendimento acerca dos mecanismos principais de cada terapia, objetivando assim compreender a real possibilidade de utilização no tratamento da LVC.

As terapias tradicionais para a LVC consistem, sobretudo, na miltefosina e no alopurinol, conforme evidenciado na Tabela 1. A miltefosina é classificada como um análogo da alquilofosfocolina, a qual foi projetada, originalmente, para atuar contra neoplasias (Dorlo et al., 2012). Dessa forma, seu modo de ação está associado à inibição do receptor glicosilfosfatidilinositol, formação da fosfolipase e da proteína C quinase. Todos esses mecanismos ocasionam danos à *Leishmania* spp., e, por isso, o referido fármaco possui potencial leishmanicida. Outro ponto importante a ser destacado acerca da miltefosina é o fato de que esta promove recrutamento de macrófagos e células T, as quais atuam a favor da desintegração da célula parasitada, através da promoção de uma reação imune celular eficiente (Dias et al., 2020; Nogueira et al., 2019).

Com relação ao alopurinol, destaca-se que ainda não está liberado pelo MAPA a prescrição para os cães com LVC. O fármaco é um análogo da purina, o que pode ser benéfico na terapia em combate à leishmaniose, em virtude da dependência do parasito em relação às purinas do hospedeiro atuando como leishmanioestático. Assim sendo, uma vez dentro do organismo dos animais, a molécula de alopurinol é captada pelo parasito, fazendo com que a síntese de ácido ribonucleico (RNA) seja

amplamente prejudicada (Vercammen & Deken, 1995; Yasur-Landau et al., 2016). Sua utilização está relacionada à ação coadjuvante no tratamento contra LVC, tendo como objetivo retardar ou impedir recorrências (Dias et al., 2020). Ressalta-se, porém, que o uso prolongado de alopurinol pode trazer complicações importantes como a xantínúria e possível formação de cálculos urinários, os quais podem necessitar de remoção cirúrgica (Jesus et al., 2022).

Tendo em vista a contínua disseminação da LVC entre a população canina, muitos pesquisadores passaram a desenvolver estudos científicos com o intuito de realizar a testagem e avaliação de outras opções terapêuticas, tais como marbofloxacina, óleos essenciais, beta-glucanas e imunostimulantes, entre outros (Tabela 1) (Dalonso et al., 2015; Rougier et al., 2018; Sabaté et al., 2014; Singh et al., 2013).

Tabela 1. Recomendação oficial pelo MAPA e principais opções pesquisadas para a abordagem terapêutica da LVC no Brasil.

Recomendações terapêuticas de acordo com o MAPA	Recomendações terapêuticas de acordo com o Brasileish	Opções terapêuticas em fase de estudo
Miltefosina Para todos os cães soropositivos	Miltefosina Para cães a partir do Estádio II	Beta-glucanas
	Alopurinol Para cães a partir do Estádio II	Marbofloxacina
	Domperidona Para cães a partir do Estádio I	
	Vacina LeishTec Para cães a partir do Estádio I	Extratos vegetais e óleos essenciais

Fonte: Autores (2022).

3.1 Marbofloxacina

A marbofloxacina é um antibiótico da terceira geração da classe das fluoroquinolonas, o qual foi desenvolvido sinteticamente, apenas para uso veterinário. Seu uso pode ser recomendado em diversas ocasiões, uma vez que possui amplo espectro, atuando tanto em bactérias gram-positivas como gram-negativas (Rougier et al., 2008). No tratamento da LVC o uso é justificado porque essa molécula apresenta atividade leishmanicida em macrófagos atuando indiretamente através do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e do óxido nítrico (NO) via sintase. Além disso, o mecanismo ainda está associado com a produção de dióxido de nitrogênio (Vouldoukis et al., 2006). Nesse sentido, ao utilizar a marbofloxacina como agente terapêutico no combate à LVC, torna-se possível a redução da carga parasitária e dos sinais clínicos apresentados pelo animal, principalmente em virtude da capacidade imunomoduladora da molécula (Rougier et al., 2008). Segundo Amante et al., (2020), a marbofloxacina é um potencial fármaco leishmanicida em concentração não citotóxica, com efeito imunomodulador em macrófagos infectados e capacidade in vitro contra amastigotas de *L. infantum* alojadas intracelularmente em macrófagos, promovendo *down-regulation* dessas células. De acordo com um estudo conduzido por Rougier et al. (2012), a dose de marbofloxacina recomendada para cães com LVC seria de 2 mg/kg/dia, a qual foi administrada durante 28 dias. Nas avaliações clínicas, observou-se que 68,9% dos cães (42/61) apresentaram uma boa resposta, com diminuição dos sinais clínicos em 51 dias de acompanhamento, além da redução da carga parasitária nos linfonodos. Entretanto, ainda assim a recidiva foi observada em alguns cães, aproximadamente cinco

meses após a conclusão do tratamento. Destaca-se, ainda, que a marbofloxacina apresentou poucos ou nenhum efeito colateral no trato gastrointestinal, dependendo da característica individual de cada animal.

Além disso, outro ponto positivo referente ao uso dessa molécula no tratamento é a segurança da droga para pacientes com doença renal crônica, por não induzir modificações nos valores de ureia e creatinina não representando um risco importante aos pacientes nefropatas. Desse modo observa-se que apesar de não eliminar totalmente o parasito, a marbofloxacina reduziu a carga parasitária, agindo de forma moderadamente segura no organismo do animal, contribuindo ativamente para a diminuição da taxa de disseminação da doença e o aparecimento dos sinais clínicos (Piñeda et al., 2017).

3.2 *Beta-glucanas*

A expansão dos preceitos relacionados ao planejamento nutricional dos animais domésticos, fomentou substancialmente o desenvolvimento de moléculas que sejam capazes de promover melhorias nos sistemas orgânicos de um modo geral, a exemplo das beta-glucanas (Dalonso et al., 2015; Santos et al., 2019). Essas moléculas possuem diversas funções biológicas, contribuindo ativamente no combate a infecções fúngicas e bacterianas, neoplasias, supressão imune derivada do estresse, entre outras situações (Gonçalves et al., 2021; Santos et al., 2019). Em se tratando especificamente da LVC, os nutracêuticos têm ganhado destaque, sobretudo em virtude da importância da nutrição na imunomodulação em casos de patologias inflamatórias, na medida que contribuem para a redução dos radicais livres e, conseqüentemente, dos danos orgânicos (Ferreira et al., 2018). Desta forma, tal situação consolida-se como extremamente positiva, tendo em vista que *L. infantum* é sabidamente um agente que induz estresse oxidativo celular (Dalonso et al., 2015; Gonçalves et al., 2021).

Nesse sentido, considerando que a evolução dos quadros de LVC dependem extensivamente da relação imunológica do hospedeiro à presença do parasita, as beta-glucanas tornam-se uma importante ferramenta terapêutica uma vez que possibilitam um auxílio ao sistema imunológico do hospedeiro, fazendo com que o organismo do animal esteja mais apto a combater a infecção (Cortese et al., 2015; Lombardi et al., 2019; Magnani & Castro-Gómez, 2008). As beta-glucanas são polissacarídeos componentes da parede celular de fungos, plantas e bactérias, por exemplo. A fonte de obtenção dessas moléculas é advinda, principalmente, da parede celular do fungo *Saccharomyces cerevisiae*, o qual é frequentemente utilizado nos processos fermentativos da indústria de um modo geral (Brown & Gordon, 2001; Magnani & Castro-Gómez, 2008). O mecanismo de ação das beta-glucanas é baseado, sobretudo, na sua ligação aos receptores presentes na membrana de macrófagos e outras células de defesa, modificando assim o padrão da inflamação. Ao se conectarem aos receptores, essas substâncias acabam por serem reconhecidas pelo sistema imune, ocorrendo ativação de macrófagos, linfócitos, células *natural killer*, células dendríticas e liberação de citocinas, os quais são essenciais no processo inflamatório contra o parasito. Além disso, as beta-glucanas ainda podem atuar como redutores da resposta inflamatória em casos de infecções bacterianas graves, por exemplo (Magnani & Castro-Gómez, 2008; Volpato et al., 2018).

Ressalta-se que essas respostas imunológicas são resultantes da interação entre as beta-glucanas e os receptores dectina-1 e o receptor complemento 3, os quais estão presentes nas membranas dos fagócitos, que estão, por sua vez, frequentemente presentes nos órgãos comumente afetados por danos advindos da LVC. A partir dessa ligação, ocorre a indução da produção de citocinas específicas e respostas imunológicas diferenciadas. Por fim, destaca-se que, apesar de promissoras, as beta-glucanas precisam ser minuciosamente estudadas no ramo científico, a fim de que efeitos indesejados, como a citotoxicidade se tornem cada vez menos frequentes nos pacientes (Santos et al., 2019; Volpato et al., 2018).

3.3 *Domperidona*

A modulação imunológica se consolida como um dos principais pilares no que tange à abordagem da LVC, tendo em vista a dependência da relação parasito-hospedeiro para a progressão da enfermidade (Sabaté et al., 2014). Assim sendo, fármacos como a domperidona tornam-se uma alternativa a ser explorada, tendo em vista, principalmente o seu potencial de estimulação imunológica (Gómez-Ochoa et al., 2009; Wylie et al., 2014). A domperidona é um derivado da classe dos benzimidazóis, cuja ação baseia-se na antagonização de receptores de dopamina, sendo frequentemente usado como indutor da motilidade gástrica e anti-emético (Travi & Miró, 2018; Wylie et al., 2014). Entretanto, a partir da ação anti-dopaminérgica, essa medicação acarreta o aumento na liberação de serotonina, a qual, por sua vez, estimula a síntese de prolactina, hormônio que alavanca a resposta imunológica celular necessária contra *L. infantum* (Paltrineri et al., 2020; Wylie et al., 2014).

A prolactina, que é popularmente conhecida como o hormônio da lactação nos mamíferos, possui também um papel imunológico extremamente importante. Uma elevação de seus níveis circulatórios corresponde a uma elevação do padrão de resposta imune tipo Th1. Esse tipo de resposta conta com a participação de citocinas, interferon alfa e fator de necrose tumoral alfa promovendo, assim a ativação das células *natural killer* e dos macrófagos, os quais vão efetivamente atuar contra *L. infantum* alojada no ambiente intracelular, sendo consideradas a principal linha de defesa do organismo contra a LVC (Fernandez et al., 2018; Gómez-Ochoa et al., 2009). Desse modo, tendo em vista a estimulação da resposta imune celular, a domperidona atua auxiliando o organismo do animal acometido pela doença a combater o parasito, atenuando os sinais clínicos e controlando o padrão de resposta Th2 (Sabaté et al., 2014). Sabe-se que uma eficiente mobilização das células inflamatórias supracitadas é de suma importância para a atuação contra células parasitadas, e, posteriormente, apresentação de antígenos aos sistemas de defesa por parte das células dendríticas (Sabaté et al., 2014; Travi & Miró, 2018). Nesse sentido, diversas estratégias terapêuticas podem ser formuladas com o uso da domperidona, existindo relatos internacionais da sua utilização como adjuvante no tratamento (Cavalera et al., 2021; Gómez-Ochoa et al., 2009), junto com as coleiras repelentes, por exemplo, ou ainda como fármaco principal. Portanto, faz-se necessária uma avaliação cautelosa e individual de cada paciente, de forma a definir a melhor abordagem a ser utilizada (Fernandez et al., 2018; Sabaté et al., 2014; Wylie et al., 2014).

3.4 Plantas medicinais e seus derivados

Plantas medicinais e seus derivados têm sido utilizadas no tratamento das mais diversas enfermidades ao longo do tempo, de forma que existem registros históricos do uso de extratos medicinais advindos de plantas como tratamento de indivíduos que viviam no período da Grécia Antiga, por exemplo (Plomelli & Pollio, 1994). Dessa forma, pode-se observar que o histórico da relação entre o homem e a natureza remonta a um passado muito distante, desde as próprias origens da espécie humana, de forma que a utilização de plantas medicinais pode ser considerada, até mesmo, como uma das bases da medicina atual (Akendengue et al., 1999; Šantic et al., 2017). Desde então, a utilização de extratos medicinais advindos de plantas ainda é uma prática muito reproduzida ao redor do mundo, estando muito associada a tradições familiares e de comunidades (Ullah et al., 2016).

Ainda que exista um componente tradicional no uso de plantas medicinais, muitas espécies já têm eficácia comprovada cientificamente, impulsionando a indústria farmacêutica e os pesquisadores a compreender melhor as suas ações (Li et al., 2020; Wang et al., 2021). Além disso, pesquisas recentes têm demonstrado que, comumente, derivados de plantas medicinais podem ser usados como elementos adjuvantes no tratamento de diversas enfermidades, como por exemplo a esporotricose (Kong et al., 2003; Waller et al., 2016). Sendo assim, considerando a alta prevalência e ampla distribuição territorial da LVC, muitos estudos buscam ressaltar a utilização dos mais diversos compostos botânicos como tentativa de combate aos malefícios advindos da infecção por parasitos do gênero *Leishmania* (Chan-Bacab & Peña-Rodríguez, 2001; Ghadimi et al., 2020). Destaca-se, porém, que existem inúmeros compostos advindos de plantas que já foram ou estão sendo testados para verificar sua atividade

leishmanioses, de forma que alguns são específicos para espécies pertencentes a *Leishmania* spp. (Ghadimi et al., 2020) e não resolveriam de forma universal todas as leishmanioses.

Considerando especificamente o território brasileiro, onde a LVC causada por *L. infantum* é uma ameaça constante (Dantas-Torres et al., 2019), muitos pesquisadores nacionais estão desenvolvendo pesquisas relacionadas ao uso de plantas medicinais tradicionalmente brasileiras (Braga et al., 2007; Ribeiro et al., 2014; Tempone et al., 2008), porém ressalta-se que existem inúmeras pesquisas ao redor do mundo acerca da temática, abordando os mais diversos princípios ativos (Dutra et al., 2016; Monzote et al., 2019; Salem & Webovetz, 2006; Youssefi et al., 2019). Sabe-se que a LVC é uma doença característica de países subdesenvolvidos economicamente, sendo o foco de medidas de saúde pública em virtude de seu caráter infeccioso e zoonótico, como ocorre no Brasil (Ullah et al., 2016). Concomitantemente a isso, o país apresenta uma enorme diversidade de espécies de plantas, sendo reconhecido pela sua flora abundante (Dutra et al., 2016). Tal contexto, de associação entre a alta prevalência de LVC e a diversidade da flora brasileira, tem-se um cenário ideal para a tentativa de utilização de plantas medicinais na abordagem da enfermidade (Tempone et al., 2008; Ullah et al., 2016). Muitas pesquisas desenvolveram-se a partir da exploração das plantas presentes na floresta Amazônica e no Cerrado, por exemplo (Mesquita et al., 2005; Silva et al., 2018). Dessa forma, algumas plantas brasileiras têm sido foco de pesquisas nacionais em virtude da sua suposta ação contra diversas patologias, incluindo a leishmaniose (Silva et al., 2018). Nesse contexto, a Tabela 2 busca demonstrar, de forma abrangente e prática, os principais componentes da flora brasileira que estão sendo utilizados como base de pesquisa para o desenvolvimento de compostos derivados com ação contra a *L. infantum* tendo em vista o grande potencial dos derivados das plantas nativas como ferramenta atuante contra o protozoário. Para isso, considerando o detalhamento científico presente em cada artigo científico selecionado, foi necessário realizar a síntese das informações contidas nas literaturas, de forma a ressaltar a parte da planta utilizada, o tipo de estudo conduzido e as espécies de *Leishmania* spp. utilizadas em cada estudo, buscando assim formular um panorama geral sobre o potencial leishmanicida/leishmanioses das plantas brasileiras.

Alguns derivados botânicos pesquisados pela sua ação leishmanicida são facilmente observados na flora brasileira (Tabela 2), sendo predominantes em diferentes regiões do país. As plantas *Plectanthurus amboinicus* (hortelã-grande), *Aristolochia cymbifera* (cipó mil-homens), *Plectranthus barbatus* (boldo-brasileiro), *Lippia alba* (erva-cidreira) e *Dalbergia ecastophyllum* (rabo-de-bugio) são comumente encontradas na região nordeste, por exemplo, sendo o rabo-de-bugio particularmente característico da zona litorânea e dos manguezais nordestinos (Tempone et al., 2008; Regueira-Neto et al., 2018). As espécies *Arrabidaea chica* (sacaca) e *Croton cajucara* (crajiru) são características da região amazônica, no norte do país (Rodrigues et al., 2013; Rodrigues et al., 2014). Já a planta *Annona crassiflora* (araticum) é mais comumente encontrada no Cerrado, região central brasileira (Tempone et al., 2005). Por fim, as espécies *Euterpe oleracea* (açai), *Casearia sylvestris* (erva-de-lagarto) e *Cissampelos ovalifolia* (orelha-de-onça) possuem uma ampla distribuição geográfica, sendo comumente encontradas em diversas regiões do Brasil (Antinarelli et al., 2015; Silva et al., 2018; Tempone et al., 2005).

Tabela 2. Estudos com plantas avaliadas quanto ao potencial leishmanicida ou leishmaniostático em testes in vitro contra diferentes espécies de *Leishmania*

Nome Científico	Nome(s) popular(es)	Parte da planta utilizada	Tipo de estudo conduzido	Espécies de <i>Leishmania</i> utilizadas no estudo	Referência Bibliográfica
<i>Plectanthurus amboinicus</i>	Hortelã-grande	Folha	In vitro	<i>L. chagasi</i> ; <i>L. amazonensis</i>	Tempone <i>et al.</i> , 2008
<i>Aristolochia cymbifera</i>	Cipó mil-homens	Folha	In vitro	<i>L. chagasi</i> ; <i>L. amazonensis</i>	Tempone <i>et al.</i> , 2008
<i>Plectranthus barbatus</i>	Boldo-brasileiro	Folha	In vitro	<i>L. chagasi</i> ; <i>L. amazonensis</i>	Tempone <i>et al.</i> , 2008
<i>Lippia alba</i>	Melissa; Erva-cidreira	Folha	In vitro	<i>L. chagasi</i> ; <i>L. amazonensis</i>	Tempone <i>et al.</i> , 2008
<i>Arrabidaea chica</i>	Sacaca; Cajucara	Folha	In vitro	<i>L. infantum</i> ; <i>L. amazonensis</i>	Rodrigues <i>et al.</i> , 2014
<i>Croton cajucara</i>	Crajiru; Pariri	Folha	In vitro	<i>L. chagasi</i>	Rodrigues <i>et al.</i> , 2013
<i>Dalbergia ecastophyllum</i>	Rabo-de-bugio; Marmelo-do-mangue	Resina	In vitro	<i>L. infantum</i> ; <i>L. braziliensis</i>	Regueira-Neto <i>et al.</i> , 2018
<i>Annona crassiflora</i>	Araticum; Marolo	Folha	In vitro	<i>L. chagasi</i>	Tempone <i>et al.</i> , 2005
<i>Euterpe oleracea</i>	Açaí	Suco clarificado	In vitro	<i>L. infantum</i> ; <i>L. amazonensis</i>	Silva <i>et al.</i> , 2018
<i>Casearia sylvestris</i>	Guaçatonga; Erva-de-lagarto	Folha	In vitro	<i>L. chagasi</i> ; <i>L. amazonensis</i> ; <i>L. major</i> ; <i>L. braziliensis</i>	Antinarelli <i>et al.</i> , 2015
<i>Cissampelos ovalifolia</i>	Orelha-de-onça	Folha	In vitro	<i>L. chagasi</i>	Tempone <i>et al.</i> , 2005

Fonte: Autores (2022).

Ainda, existem disponíveis estudos com óleos essenciais, que são substâncias derivadas de plantas medicinais, as quais são comumente utilizadas como adjuvantes no tratamento de diversas doenças (Peterfalvi *et al.*, 2019). Em se tratando especificamente da LVC, Mondêgo-Oliveira *et al.* (2021), conduziram uma pesquisa relacionada ao uso de óleos obtidos a partir da planta *Vernonia brasiliensis*, demonstrando eficácia na indução de apoptose de macrófagos caninos infectados artificialmente com *L. infantum*, a partir da determinação de alterações celulares estruturais, como aumento de radicais livres e redução do potencial de membrana.

Dentre as inúmeras possibilidades relacionadas ao uso de plantas medicinais na abordagem contra *Leishmania* spp., cabe destacar alguns grupos de metabólitos que compõem esses organismos, a fim de elucidar aspectos relacionados aos seus mecanismos de ação. Tais metabólitos são amplamente utilizados para fins medicinais, em virtude da sua ação antiparasitária e seletiva, de forma que já foram utilizados como moldes científicos para a formulação de moléculas sintéticas (Singh *et al.*, 2013). Os alcalóides são metabólitos ativos presentes em diversas famílias de plantas, a exemplo da família Annonaceae, sendo

divididos em muitos subgrupos, tais como: quinolinas e isoquinolinas, as quais são um dos grupos de alcaloides com maior potencial anti-*Leishmania*, e que demonstraram boa eficácia contra *L. amazonensis* e *L. donovani*; alcaloides indólicos, os quais interferem no material genético parasitário, atuando contra diferentes espécies de *Leishmania*; e os alcaloides esteroides, os quais também demonstraram citotoxicidade em testes *in vitro* (Chan-Bacab & Peña-Rodríguez, 2001; Singh et al., 2013). Além dos alcaloides, destacam-se os terpenos, que são substâncias portadoras de atividade contra diversos agentes infecciosos, como bactérias e protozoários (Chan-Bacab & Peña-Rodríguez, 2001). Seu mecanismo de ação exato ainda não está totalmente esclarecido, porém há indícios de que a sua ação antiparasitária esteja relacionada com a alteração da permeabilidade da membrana plasmática, fato que pôde ser observado através de espectroscopia de fluorescência (Chan-Bacab & Peña-Rodríguez, 2001; Singh et al., 2013). Dentre os diversos compostos incluídos no grupo dos terpenos, destacam-se os monoterpênicos limoneno e nerolidol, devido ao seu caráter leishmanicida (Camargos et al., 2014; Mendanha et al., 2017). Outro metabólito com potencial ação de combate à *Leishmania* spp. são os derivados fenólicos, os quais abrangem os flavonoides, as chalconas e os cumarinoides, por exemplo (Singh et al., 2013). Estudos recentes demonstraram a ação de flavonoides como fatores inibidores da arginase presente em espécies de *L. amazoensis* e *L. infantum* (Adinehbeigi et al., 2017; Garcia et al., 2019). Além disso, preconiza-se que os flavonoides também possuam ação no cinetoplasto, local onde fica albergado o DNA mitocondrial (Mitra et al., 2000). Por fim, ressalta-se que existem muitos outros metabólitos com comprovada ação leishmanicida, que estão sendo constantemente testados e pesquisados, a exemplo das acetogeninas e de algumas lactonas (Chan-Bacab & Peña-Rodríguez, 2001).

Apesar das promissoras pesquisas envolvendo as plantas medicinais e seus derivados no combate à *Leishmania* spp., um ponto extremamente importante a ser considerado é a possível citotoxicidade não seletiva que ocorre em alguns compostos botânicos medicinais, de forma que é necessária a implementação de inúmeros testes científicos para impedir que substâncias deletérias sejam utilizadas (Chan-Bacab & Peña-Rodríguez, 2001). Entretanto, apesar da ocorrência de alguns efeitos adversos, a busca pela utilização de óleos essenciais na abordagem da referida enfermidade é extremamente benéfica, na medida que pode ser uma ferramenta de atenuação do desenvolvimento de resistência a drogas. Tal situação, portanto, se adequa muito à realidade da LVC, tendo em vista o número limitado de opções terapêuticas que podem ser utilizadas pelo médico veterinário (Gonçalves et al., 2019; MAPA, 2016; Singh et al., 2013). Nesse sentido, o frequente desenvolvimento de estudos científicos na área consolida-se como um importante avanço, pois pode trazer novidades positivas para a abordagem terapêutica da LVC (Gonçalves et al., 2019).

Nesse contexto, infere-se que as plantas medicinais são um caminho promissor para o combate aos danos gerados pela leishmaniose nos mais diversos organismos, podendo servir, inclusive, como moldes para novas moléculas sintéticas (Silva et al., 2018; Tempone et al., 2008). Sabe-se que o cão possui um importante papel na epidemiologia da Leishmaniose, pois atua como principal reservatório do parasita *L. infantum*, contribuindo ativamente para propagação da doença (Dantas-Torres & Brandão-Filho, 2006; Dantas-Torres et al., 2019), assim, o direcionamento de pesquisas voltadas especificamente para a LVC são uma importante abordagem, no sentido de atenuar os sinais clínicos nos pacientes e, até mesmo reduzir a taxa de transmissão.

A LVC é uma enfermidade parasitária extremamente influente na sociedade brasileira como um todo, tendo em vista seu potencial zoonótico e prevalência endêmica em diversas regiões do país. Entretanto, apesar de sua influência na saúde única, é preciso considerarmos a nova realidade dos animais de companhia como membros da família, de modo que a eutanásia nem sempre será a opção mais adequada. Torna-se imprescindível, portanto, a atuação conjunta dos médicos veterinários, órgãos públicos e da população na implementação de medidas que visem atenuar a disseminação da enfermidade.

4. Conclusão

Considera-se de fundamental importância o entendimento acerca de que a miteltefosina é a única opção terapêutica para LVC recomendada pelo governo brasileiro, embora outras abordagens sejam recomendadas pelo Brasileish, incluindo alopurinol,

domperidona e a vacina Leishtec®. Estudos apontam o uso de beta-glucanas e marbofloxacina como futuras opções para tratamento e controle válidas em animais. Além disso, plantas medicinais na forma de extratos, óleos essenciais e seus compostos estão sendo validadas cientificamente como possibilidades no tratamento da LVC. Dessa forma, a partir do entendimento da abordagem medicamentosa para a LVC pelos profissionais da área, é possível promover o melhor atendimento ao paciente e, conseqüentemente, atingir maiores chances de sucesso no tratamento, recuperação dos cães, bem como o controle da enfermidade.

Ademais, considerando todas as informações supracitadas, ressalta-se que o estudo acerca das novas opções terapêuticas atuantes contra a LVC torna-se um campo científico importante a ser abordado pelos pesquisadores da área. Nesse sentido, faz-se necessário que pesquisas futuras sejam desenvolvidas com o objetivo de testar cada opção terapêutica em células imunológicas (sobretudo macrófagos) da espécie canina, para que o potencial de cada fármaco ou derivado de planta seja evidenciado quanto à sua capacidade de atuar na proteção e modulação do sistema imune do hospedeiro canino, tendo em vista a característica de intracelularidade apresentada pelas espécies de *Leishmania* spp., a qual consolida-se como um dos principais desafios na abordagem terapêutica da LVC.

Referências

- Adinehbeigi, K., Razi Jalali, M. H., Shahriari, A., & Bahrami, S. (2017). In vitro antileishmanial activity of fisetin flavonoid via inhibition of glutathione biosynthesis and arginase activity in *Leishmania infantum*. *Pathogens and global health*, 111(4), 176–185. <https://doi.org/10.1080/20477724.2017.1312777>
- Akendengue, B., Ngou-Milama, E., Laurens, A., & Hocquemiller, R. (1999). Recent advances in the fight against leishmaniasis with natural products. *Parasite*, 6(1), 3–8. <https://doi.org/10.1051/parasite/1999061003>
- Amante, J. F. A., Santos, A. R., Santos, B. M., Mantovan, K. B., Joaquim, S. F., Latosinksy, G. S., Menozzi, B. D., Hataka, A., Luccheis, S. B., Venturini, J., & Langoni, H. (2020). Marbofloxacina induz atividade leishmanicida e menor resposta inflamatória em *Leishmania chagasi* infectados macrófagos. *Veterinária e Zootecnia*, 27(1), 1-11. <https://doi.org/10.35172/rvz.2020.v27.510>
- Antinarelli, L. M., Pinto, N. C., Scio, E., & Coimbra, E. S. (2015). Antileishmanial activity of some Brazilian plants, with particular reference to *Casearia sylvestris*. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 87(2), 733–742. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140288>
- Azevedo, T. S., Lorenz, C., & Chiaravalloti-Neto, F. (2019). Risk mapping of visceral leishmaniasis in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52, 1-5. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0240-2019>
- Bianciardi, P., Brovida, C., Valente, M., Aresu, L., Cavicchioli, L., Vischer, C., Giroud, L., & Castagnaro, M. (2009). Administration of miltefosine and meglumine antimoniate in healthy dogs: clinicopathological evaluation of the impact on the kidneys. *Toxicologic pathology*, 37(6), 770–775. <https://doi.org/10.1177/0192623309344088>
- Braga, F. G., Bouzada, M. L., Fabri, R. L., Matos, M. O., Moreira, F. O., Scio, E., & Coimbra, E. S. (2007). Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 111(2), 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.12.006>
- Brasileish - Grupo de Estudo em Leishmaniose Animal (2018). *Diretrizes para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção da leishmaniose canina*. Três Lagoas, MS: Editora Agitta.
- Brown, G. D., & Gordon, S. (2001). Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature*, 413(6851), 36–37. <https://doi.org/10.1038/35092620>
- Camargos, H. S., Moreira, R. A., Mendanha, S. A., Fernandes, K. S., Dorta, M. L., & Alonso, A. (2014). Terpenes increase the lipid dynamics in the *Leishmania* plasma membrane at concentrations similar to their IC50 values. *PLoS one*, 9(8), 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104429>
- Cavalera, M. A., Gernone, F., Uva, A., D'Ippolito, P., Roura, X., Paltrinieri, S., & Zatelli, A. (2021). Effect of domperidone (leisguard®) on antibody titers, inflammatory markers and creatinine in dogs with leishmaniosis and chronic kidney disease. *Parasites & Vectors*, 14(1), 525. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-05030-8>
- Chan-Bacab, M. J., & Peña-Rodríguez, L. M. (2001). Plant natural products with leishmanicidal activity. *Natural product reports*, 18(6), 674–688. <https://doi.org/10.1039/b100455g>
- Cortese, L., Annunziata, M., Palatucci, A. T., Lanzilli, S., Rubino, V., Di Cerbo, A., Centenaro, S., Guidetti, G., Canello, S., & Terrazzano, G. (2015). An immune-modulating diet increases the regulatory T cells and reduces T helper 1 inflammatory response in Leishmaniosis affected dogs treated with standard therapy. *BMC veterinary research*, 11, 295, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0610-7>
- Dalonso, N., Goldman, G. H., & Gern, R. M. (2015). β -(1→3),(1→6)-Glucans: medicinal activities, characterization, biosynthesis and new horizons. *Applied microbiology and biotechnology*, 99(19), 7893–7906. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6849-x>
- Dantas-Torres, F., & Brandão-Filho, S. P. (2006). Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 48 (3), 151-156. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652006000300007>

- Dantas-Torres, F., Miró, G., Baneth, G., Bourdeau, P., Breitschwerdt, E., Capelli, G., Cardoso, L., Day, M. J., Dobler, G., Ferrer, L., Irwin, P.; Jongejan, F., Kempf, V., Kohn, B., Lappin, M., Little, S., Madder, M., Maggi, R., Maia, C., Marcondes, M., & Otranto, D. (2019). Canine Leishmaniasis Control in the Context of One Health. *Emerging infectious diseases*, 25(12), 1–4. <https://doi.org/10.3201/eid2512.190164>
- Dantas-Torres, F., Miró, G., Bowman, D. D., Gradoni, L., & Otranto, D. (2018). Culling Dogs for Zoonotic Visceral Leishmaniasis Control: The Wind of Change. *Trends in Parasitology*, 35 (2), 97-101. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.11.005>
- Dias, A. F. L. R., Ayres, E. C. B. S., Martins, D. T. O., Maruyama, F. H., Oliveira, R. G., Carvalho, M. R., Almeida, A. B. P. F., Teixeira, A. L. S., Mendonça, A. J., & Sousa, V. R. F. (2020). Comparative study of the use of miltefosine, miltefosine plus allopurinol and allopurinol in dogs with visceral leishmaniasis. *Experimental Parasitology*, 217, 107947. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107947>
- Di Pietro, S., Crinò, C., Falcone, A., Crupi, R., Francaviglia, F., Vitale, F., & Giudice, E. (2020). Parasitemia and its daily variation in canine leishmaniasis. *Parasitology research*, 119(10), 3541–3548. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06845-7>
- Dutra, R. C., Campos, M. M., Santos, A. R., & Calixto, J. B. (2016). Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. *Pharmacological Research*, 112, 4–29. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>
- Ercole, F. F., Melo, L. S., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1). <https://doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>
- Ferreira, L. G., Endrighi, M., Lisenko, K. G., Oliveira, M., Damasceno, M. R., Claudino, J., Gutierrez, P. G., Peconick, A. P., Saad, F., & Zangeronimo, M. G. (2018). Oat beta-glucan as a dietary supplement for dogs. *PLoS One*, 13(7), e0201133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201133>
- Fernandez, M., Tabar, M. D., Arcas, A., Mateu, C., Homedes, J., & Roura, X. (2018). Comparison of efficacy and safety of preventive measures used against canine leishmaniasis in southern European countries: Longitudinal retrospective study in 1647 client-owned dogs (2012-2016). *Veterinary Parasitology*, 263, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.09.014>
- Friedman, E., & Krause-Parello, C. A. (2018). Companion animals and human health: benefits, challenges, and the road ahead for human-animal interaction. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 37(1), 71–82. <https://doi.org/10.20506/rst.37.1.2741>
- Gálvez, R., Montoya, A., Fontal, F., Martínez, L. M., & Miró, G. (2018). Controlling phlebotomine sand flies to prevent canine Leishmania infantum infection: A case of knowing your enemy. *Research in Veterinary Science*, 121, 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.10.008>
- Garcia, A. R., Oliveira, D., Claudia, F., Amaral, A., Jesus, J. B., Rennó Sodero, A. C., Souza, A., Supuran, C. T., Vermelho, A. B., Rodrigues, I. A., & Pinheiro, A. S. (2019). *Leishmania infantum* arginase: biochemical characterization and inhibition by naturally occurring phenolic substances. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 34(1), 1100–1109. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1616182>
- Ghadimi, S. M.; Sharifi, N., & Osanloo, M. (2020). The leishmanicidal activity of essential oils: A systematic review. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, 9(4), 300-308. <https://doi.org/10.34172/jhp.2020.38>
- Gómez-Ochoa, P., Castillo, J. A., Gascón, M., Zarate, J. J., Alvarez, F., & Couto, C. G. (2009). Use of domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniasis: a clinical trial. *Veterinary Journal*, 179(2), 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.09.014>
- Gonçalves, R. S., Pinho, F. A., Dinis-Oliveira, R. J., Mendes, M. O., Andrade, T. S., Solcà, M. S., Lorangeira, D. F., Silvestre, R., & Barrouin-Melo, S. M. (2021). Nutritional adjuvants with antioxidant properties in the treatment of canine leishmaniasis. *Veterinary parasitology*, 298, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109526>
- Jesus, L., Arenas, C., Domínguez-Ruiz, M., Silvestrini, P., Englar, R. E., Roura, X., & Leal, R. O. (2022). Xanthinuria secondary to allopurinol treatment in dogs with leishmaniasis: Current perspectives of the Iberian veterinary community. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 83, 101783. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101783>
- Kaye, P., & Scott, P. (2011). Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. *Nature reviews. Microbiology*, 9(8), 604–615. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2608>
- Kong, J. M., Goh, N. K., Chia, L. S., & Chia, T. F. (2003). Recent advances in traditional plant drugs and orchids. *Acta pharmacologica Sinica*, 24 (1), 7–21. Recuperado de: <http://www.chinaphar.com/article/view/9014>
- Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M. R., & Wu, H. (2020). The effect of developmental and environmental factors on secundar metabolites in medicinal plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 148, 90-89. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>
- Lombardi, P., Palatucci, A. T., Giovazzino, A., Mastellone, V., Ruggiero, G., Rubino, V., Musco, N., Crupi, R., Cutrignelli, M. I., Britti, D., Vassalotti, G., Terrazzano, G., & Cortese, L. (2019). Clinical and Immunological Response in Dogs Naturally Infected by *L. infantum* Treated with a Nutritional Supplement. *Animals*, 9(8), 501. <https://doi.org/10.3390/ani9080501>
- Maggio, L. A., Sewell, J. L., & Artino, A. R. J. (2016). The Literature Review: A Foundation for High-Quality Medical Education Research. *Journal of graduate medical education*, 8 (3), 297–303. <https://doi.org/10.4300/JGME-D-16-00175.1>
- Magnani, M., & Castro-Gómez, R. J. H. (2008). β-glucana de *Saccharomyces cerevisiae*: constituição, bioatividade e obtenção. *Semina: Ciências Agrárias*, 29(3), 631-650. [https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/semina-ciencias-agrarias/29-\(2008\)-3/beta-glucana-de-saccharomyces-cerevisiae-constituicao-bioatividade-e-o/](https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/semina-ciencias-agrarias/29-(2008)-3/beta-glucana-de-saccharomyces-cerevisiae-constituicao-bioatividade-e-o/)
- MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (2016). *Nota técnica nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MPA*. Processo nº 21000.042544/2016-94. <https://www.sbmt.org.br/portal/wp/content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf>
- Marcondes, M., & Day, M. J. (2019). Current status and management of canine leishmaniasis in Latin America. *Research in Veterinary Science*, 123, 261-272. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.01.022>

- Mendanha, A. S., Marquezin, C. A., Ito, A. S., & Alonso, A. (2017). Effects of nerolidol and limonene on stratum corneum membranes: A probe EPR and fluorescence spectroscopy study. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 547-554. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.046>
- Mesquita, M. L., Desrivot, J., Bories, C., Fournet, A., Paula, J. E., Grellier, P., & Espindola, L. S. (2005). Antileishmanial and trypanocidal activity of Brazilian Cerrado plants. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100 (7), 783-787. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762005000700019>
- Mills, G. (2015). Challenges associated with parasite control in travelling pets. *The Veterinary record*, 176 (2), 37. <https://doi.org/10.1136/vr.g7795>
- Mitra, B., Saha, A., Chowdhury, A. R., Pal, C., Mandal, S., Mukhopadhyay, S., Bandyopadhyay, S., & Majumder, H. K. (2000). Luteolin, an abundant dietary component is a potent anti-leishmanial agent that acts by inducing topoisomerase II-mediated kinetoplast DNA cleavage leading to apoptosis. *Molecular Medicine*, 6(6), 527-541. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1949962/>
- Mondêgo-Oliveira, R., Sousa, J. C. S., Moragas-Tellis, C. J., Souza, P. V. R., Chagas, M. S. S., Behrens, M. D., Haridoim, D. J., Taniwaki, N. N., Chometon, T. Q., Bertho, A. L., Calabrese, K. S., Almeida-Souza, F., & Abreu-Silva, A. L. (2021). Vernonia brasiliensis (L.) Druce induces ultrastructural changes and apoptosis-like death of Leishmania infantum promastigotes. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedicine & Pharmacotherapie*, 133, 111025. <https://doi.org/10.3390/foods10051014>
- Monzote, L., Herrera, I., Satyal, P., & Setzer, W. N. (2019). In-Vitro Evaluation of 52 Commercially-Available Essential Oils Against *Leishmania amazonensis*. *Molecules*, 24(7), 1248. <https://doi.org/10.3390/molecules24071248>
- Nogueira, F. S., Avino, V. C., Galvis-Ovallos, F., Pereira-Chiocola, L., Moreira, M. A. B., Romariz, A. P. P. L., Molla, L. M., & Menz, I. (2019). Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil. *Parasites Vectors* 12(79), 1-11. [10.1186/s13071-019-3323-0](https://doi.org/10.1186/s13071-019-3323-0)
- Otranto, D., & Dantas-Torres, F. (2013). The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. *Trends in parasitology*, 29(7), 339-345. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.05.003>
- Paltrinieri, S., Ibba, F., Barbè, F., & Rossi, G. (2020). Influence of domperidone supplementation on short-term changes in C-reactive protein and paraoxonase-1 in dogs with leishmaniasis undergoing meglumine antimoniate and allopurinol therapy. *Veterinary Clinical Pathology*, 49(4), 618-623. <https://doi.org/10.1111/vcp.12923>
- Peterfalvi, A., Miko, E., Nagy, T., Reger, B., Simon, D., Miseta, A., Czéh, B., & Szereday, L. (2019). Much More Than a Pleasant Scent: A Review on Essential Oils Supporting the Immune System. *Molecules*, 24(24), 4530. <https://doi.org/10.3390/molecules24244530>
- Piñeda, C., Aguilera-Tejero, E., Morales, M. C., Belinchon-Lorenzo, S., Gomez-Nieto, L. C., Garcia, P., Martinez-Moreno, J. M., Rodriguez-Ortiz, M. E., & Lopez, I. (2017). Treatment of canine leishmaniasis with marbofloxacin in dogs with renal disease. *PloS one*, 12(10), 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185981>
- Plomelli, D., & Pollio, A. (1994). Medicinal Plants. *Nature*, 371(6492), 9. <https://doi.org/10.1038/371009b0>
- Ready P. D. (2014). Epidemiology of visceral leishmaniasis. *Clinical epidemiology*, 6, 147-154. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44267>
- Reguera, R. M., Morán, M., Pérez-Pertejo, Y., García-Estrada, C., & Balaña-Fouce, R. (2016). Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. *Veterinary parasitology*, 227, 98-114. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.07.011>
- Regueira-Neto, M., Tintino, S. R., Rolón, M., Coronal, C., Vega, M. C., Balbino, V. Q., & Coutinho, H. D. M. (2018). Antitrypanosomal, antileishmanial and cytotoxic activities of Brazilian red propolis and plant resin of Dalbergia ecastaphyllum (L) Taub. *Food and Chemical Toxicology*, 119, 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.029>
- Reis, A. B., Martins-Filho, A. O., Teixeira-Carvalho, A., Giunchetti, R. C., Carneiro, C. M., Mayrink, W., Tafuri, W. L., & Corrêa-Oliveira, R. (2009). Systemic and compartmentalized immune response in canine visceral leishmaniasis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 128(1-3), 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.307>
- Ribeiro, R. R., Michalick, M., Silva, M. E., Santos, C., Frézard, F., & Silva, S. M. (2018). Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *BioMed research international*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3296893>
- Ribeiro, T. G., Chávez-Fumagalli, M. A., Valadares, D. G., Franca, J. R., Lage, P. S., Duarte, M. C., Andrade, P. H., Martins, V. T., Costa, L. E., Arruda, A. L., Faraco, A. A., Coelho, E. A., & Castilho, R. O. (2014). Antileishmanial activity and cytotoxicity of Brazilian plants. *Experimental Parasitology*, 143, 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.05.004>
- Rodrigues, I. A., Azevedo, M. M., Chaves, F. C., Alviano, C. S., Alviano, D. S., & Vermelho, A. B. (2014). Arrabidaea chica hexanic extract induces mitochondrion damage and peptidase inhibition on Leishmania spp. *BioMed Research International*, 2014, 985171. <https://doi.org/10.1155/2014/985171>
- Rodrigues, I. A., Azevedo, M. M., Chaves, F. C., Bizzo, H. R., Corte-Real, S., Alviano, D. S., Alviano, C. S., Rosa, M. S., & Vermelho, A. B. (2013). In vitro cytotoxic effects of the essential oil from Croton cajucara (red sacaca) and its major constituent 7- hydroxycalamenene against Leishmania chagasi. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 249. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-249>
- Rougier, S., Housseine, L., Delaunay, P., Michel, G., & Marty, P. (2012). One-year clinical and parasitological follow-up of dogs treated with marbofloxacin for canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 186(3-4), 245-253. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.016>
- Rougier, S., Vouldoukis, I., Fournel, S., Pérès, S., & Woehrlé, F. (2008). Efficacy of different treatment regimens of marbofloxacin in canine visceral leishmaniasis: a pilot study. *Veterinary Parasitology*, 153(3-4), 244-254. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.01.041>
- Sabaté, D., Llinás, J., Homedes, J., Sust, M., & Ferrer, L. (2014). A single-centre, open-label, controlled, randomized clinical trial to assess the preventive efficacy of a domperidone-based treatment programme against clinical canine leishmaniasis in a high prevalence area. *Preventive Veterinary Medicine*, 115(1-2), 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.03.010>

- Salem, M. M., & Werbovetz, K. A. (2006). Natural products from plants as drug candidates and lead compounds against leishmaniasis and trypanosomiasis. *Current Medicinal Chemistry*, 13(21), 2571–2598. <https://doi.org/10.2174/092986706778201611>
- Šantić, Ž., Pravdić, N., Bevanda, M., & Galić, K. (2017). The historical use of medicinal plants in traditional and scientific medicine. *Psychiatria Danubina*, 29(4), 787–72. https://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol29%20Suppl%204/dnb_vol29%20Suppl%204_noSuppl%204_69.pdf
- Santos, J. C., Figueiredo, A. M. B., Silva, M. V. T., Cirovic, B., Bree, L., Damen, M., Moorlag, S., Gomes, R. S., Helsen, M. M., Oosting, M., Keating, S. T., Schlitzer, A., Netea, M. G., Ribeiro-Dias, F., & Joosten, L. (2019). β -Glucan-Induced Trained Immunity Protects against *Leishmania braziliensis* Infection: a Crucial Role for IL-32. *Cell Reports*, 28(10), 2659–2672. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.004>
- Sevá, A. P., Ovallos, F. G., Amaku, M., Carrillo, E., Moreno, J., Galati, E. A., Lopes, E. G., Soares, R. M., & Ferreira, F. (2016). Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral Leishmaniasis in Brazil. *PLoS One*, 11(7), e0160058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160058>
- Silva, B., Hage, A., Silva, E. O., & Rodrigues, A. (2018). Medicinal plants from the Brazilian Amazonian region and their antileishmanial activity: a review. *Journal of Integrative Medicine*, 16(4), 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.04.004>
- Silva, B. J. M., Souza-Monteiro, J. R., Rogez, H., Crespo-López, E., Nascimento, J. L. M., & Silva, E. O. (2018). Selective effects of *Euterpe oleracea* (açai) on *Leishmania (Leishmania) amazonensis* and *Leishmania infantum*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 1613–1621. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.089>
- Singh, N., Mishra, B. B., Bajpai, S., Singh, R. K., & Tiwari, V. K. (2014). Natural product based leads to fight Against leishmaniasis. *Bioorganic & Medical Chemistry*, 22(1), 18–45. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.048>
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *einstein*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Srivastava, P., Mehrotra, S., Tiwary, P., Chakravarty, J., & Sundar, S. (2011). Diagnosis of Indian visceral leishmaniasis by nucleic acid detection using PCR. *PLoS one*, 6(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019304>
- Tempone, A. G., Sartorelli, P., Teixeira, D., Prado, F. O., Calixto, I. A., Lorenzi, H., & Melhem, M. S. (2008). Brazilian flora extracts as source of novel antileishmanial and antifungal compounds. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 103(5), 443–449. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762008000500006>
- Tempone, A. G., Borborema, S. E., Andrade, H. F., Amorim Gualda, N. C. J., Yogi, A., Carvalho, C. S., Bachiega, D., Lupo, F. N., Bonotto, S. V., & Fischer, D. C. (2005). Antiprotozoal activity of Brazilian plant extracts from isoquinoline alkaloid-producing families. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 12(5), 382–390. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.10.007>
- Toepp, A. J., & Petersen, C. A. (2020). The balancing act: Immunology of leishmaniasis. *Research in veterinary science*, 130, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.004>
- Travi, B. L., & Miró, G. (2018). Use of domperidone in canine visceral leishmaniasis: gaps in veterinary knowledge and epidemiological implications. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(11), 1–4. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180301>
- Ullah, N., Nadhman, A., Siddiq, S., Mehwish, S., Islam, A., Jafri, L., & Hamayun, M. (2016). Plants as Antileishmanial Agents: Current Scenario. *Phytotherapy research :PTR*, 30(12), 1905–1925. <https://doi.org/10.1002/ptr.5710>
- Vercammen, F., & Deken, R. (1995). Treatment of canine visceral leishmaniasis with allopurinol. *Veterinary Record*, 137(10), 252. Recuperado de: <http://dSPACE.itg.be/handle/10390/3878>
- Vilas, V. J., Maia-Elkhoury, N. A., Yadon, Z. E., Cosivi, O., & Sanchez-Vazquez, M. J. (2014). Visceral leishmaniasis: a One Health approach. *The Veterinary Record*, 175(2), 42–44. <https://doi.org/10.1136/vr.g4378>
- Volpato, H., Scariot, D. B., Soares, E., Jacomini, A. P., Rosa, F. A., Sarragiotto, M. H., Ueda-Nakamura, T., Rubira, A. F., Pereira, G. M., Manadas, R., Leitão, A. J., Borges, O., Nakamura, C. V., & Sousa, M. (2018). In vitro anti-Leishmania activity of T6 synthetic compound encapsulated in yeast-derived β -(1,3)-d-glucan particles. *International Journal of Biological Macromolecules*, 119, 1264–1275. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.019>
- Vouldoukis, I., Rougier, S., Dugas, B., Pino, P., Mazier, D., & Woehrlé, F. (2006). Canine visceral leishmaniasis: comparison of in vitro leishmanicidal activity of marbofloxacin, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate. *Veterinary Parasitology*, 135(2), 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.09.003>
- Waller, S. B., Madrid, I. M., Silva, A. L., Castro, L. L. D., Cleff, M. B., Ferraz, V., Meireles, M. C. A., Zanette, R., & Mello, J. R. B. (2016). In Vitro Susceptibility of *Sporothrix brasiliensis* to Essential Oils of Lamiaceae Family. *Mycopathologia*, 181(11–12), 857–863. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0047-y>
- Wang, M., Qiu, X., Pan, X., & Li, C. (2021). Transcriptional Factor-Mediated Regulation of Active Component Biosynthesis in Medicinal Plants. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 22(6), 848–866. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200529101942>
- Wylie, C. E., Carbonell-Antoñanzas, M., Aiassa, E., Dhollander, S., Zagmutt, F. J., Brodbelt, D. C., & Solano-Gallego, L. (2014). A systematic review of the efficacy of prophylactic control measures for naturally occurring canine leishmaniasis. Part II: topically applied insecticide treatments and prophylactic medications. *Preventive Veterinary Medicine*, 117(1), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.06.016>
- Yasur-Landau, D., Jaffe, C. L., David, L., & Beneth, G. (2016). Allopurinol Resistance in *Leishmania infantum* from dogs with Disease Relapse. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(1), e0004341. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004341>
- Youssefi, M. R., Moghaddas, E., Tabari, M. A., Moghadamnia, A. A., Hosseini, S. M., Farash, B., Ebrahimi, M. A., Mousavi, N. N., Fata, A., Maggi, F., Petrelli, R., Dall'Acqua, S., Benelli, G., & Sut, S. (2019). In Vitro and In Vivo Effectiveness of Carvacrol, Thymol and Linalool against *Leishmania infantum*. *Molecules*, 24(11), 2072. <https://doi.org/10.3390/molecules24112072>