

Edema de córnea severo em cão naturalmente infectado por *Leishmania* spp.

Severe Corneal Edema in a Dog Naturally Infected by *Leishmania* spp.

Nathalie Moro Bassil Dower, Tássia Moara Amorim, Alexandre Pinto Ribeiro,
Álvaro Felipe de Lima Ruy Dias & Valéria Régia Franco Sousa

ABSTRACT

Background: Visceral leishmaniasis (VL) is an infectious disease caused by the protozoan *Leishmania infantum* that is transmitted to dogs and humans by sandflies. The incidence of eye injuries in VL is high. They occur in 20 to 81% of infected dogs and include blepharitis, granulomatous conjunctivitis, scleritis, keratitis, anterior uveitis, keratoconjunctivitis sicca, and secondary glaucoma. However, some dogs present only the clinical signs of eye damage. The main objective of this manuscript is to report a case of anterior uveitis with severe corneal edema in a dog with VL that underwent clinical and surgical ophthalmic treatments after miltefosine therapy.

Case: An 8-month-old, intact male Labrador Retriever with brown fur presented with pruritus, diffuse desquamation, and conjunctival hyperemia on physical evaluation. On the basis of an ophthalmic examination, nodular conjunctivitis and uveitis were diagnosed in both eyes. Moreover, laboratory examination results showed hyperproteinemia, increased serum alkaline phosphatase activity, and positive reactions to immunochromatographic tests for VL. Clinical treatment was instituted from the moment of diagnosis, when miltefosine and allopurinol were prescribed. At the end of treatment, based on laboratory examination results, only clinical support treatment based on remaining clinical-pathological changes was prescribed. Topical medications (prednisolone eye drops and sodium hyaluronate) were recommended for the ophthalmic changes. One week after the start of topical treatment, the dog showed an improvement in eye inflammation but still had bilateral corneal edema. A hyperosmotic agent was prescribed to improve edema, and a surgical procedure was recommended if there was no improvement. The physician opted for the surgical procedure in one of the eyes that had not shown significant improvement after the clinical treatment.

Discussion: VL is a zoonosis, and the domestic dog is the main reservoir. These animals often have dermatological conditions, and the ophthalmic changes observed can be unilateral or bilateral, with more than one change in the same eye. Lymphoplasmacytic or granulomatous anterior uveitis is the most prevalent change, as the uvea and conjunctiva are important lymphoid areas of the eye; this also explains the high incidence of uveitis and conjunctivitis in dogs with VL. In uveitis, corneal edema is driven by endothelial cell damage induced by prostaglandins, which interfere with the function of the endothelial pump and interrupt the normal dehydrated state of the cornea. Severe corneal edema can result in the formation of fluid-filled multifocal bubbles in the corneal stroma condition called bullous keratopathy. These bubbles accumulate under or inside the corneal epithelium, and they can burst spontaneously, leading to corneal erosions or ulcerations. Drug therapy with hyperosmotic agents could, in principle, reduce the formation of bubbles. Surgical options to decrease edema and blistering include a permanent conjunctival graft or thermokeratoplasty. Thermokeratoplasty induces the formation of superficial scars in the corneal stroma, applying multiple cauterization foci to the stroma exposed in the areas of bullous keratopathy and epithelial ulceration. In conclusion, the surgical therapeutic choice results in better visual quality in patients who do not respond well to clinical treatment.

Keywords: uveitis, *Leishmania*, dog, gundersen, keratoconjunctivitis sicca, eye.

Descritores: uveíte, *Leishmania*, cão, gundersen, ceratoconjuntivite seca, olho.

DOI: 10.22456/1679-9216.101128

Received: 19 March 2020

Accepted: 28 July 2020

Published: 25 August 2020

Faculdade de Medicina Veterinária (FAVET), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) Cuiabá, MT, Brazil. CORRESPONDENCE: N.M.B. Dower [nathaliedower@gmail.com]. FAVET - UFMT. Av. Fernando Corrêa da Costa n. 2367. CEP 78060-900 Cuiabá, MT, Brazil.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma antropozoonose de grande importância na saúde pública mundial, causada pelo protozoário *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*) transmitida aos diversos vertebrados incluindo cães e seres humanos por flebotomíneos vetores [30,33,37]. Aproximadamente 90% dos cães infectados acabam desenvolvendo doença clínica, geralmente antes dos 5 anos de idade, o quadro clínico mais prevalente envolve a diminuição do apetite, anorexia, consequente perda de peso, letargia, atrofia muscular e, linfadenopatia periférica, entretanto outros sinais clínicos podem estar presentes [7,10,19,20].

A incidência de lesões oculares é alta, aparecendo em 20 à 81% dos casos [13,16,26,27,34,35]. Estas afecções consistem em blefarite, conjuntivite granulomatosa ou simples, esclerite, ceratite superficial ou profunda, uveíte anterior, ceratoconjuntivite seca e glaucoma secundário, podendo ser uni ou bilaterais e apresentar mais de uma alteração no mesmo olho [5,25,28].

Em alguns casos, os sinais clínicos de lesões oculares são os únicos apresentados [16]. Independente da terapêutica sistêmica a terapia anti-inflamatória tópica deve ser instituída imediatamente após o diagnóstico da uveíte anterior, a não utilização imediata no início destes sinais pode resultar em muitas sequelas, incluindo formação de catarata, sinéquias, endoftalmite, glaucoma secundário, e *phthisis bulbi* [18]. O objetivo principal deste manuscrito é relatar um caso de uveíte anterior com edema de córnea severo em um cão com LV, submetido a tratamento oftalmológico clínico com solução hiperosmótica e cirúrgico após o miltefosina oral.

CASO

Um cão da raça Labrador Retriever, 8 meses de idade, não castrado, de pelagem marrom, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso (HOVET-UFMT) cuja queixa principal era de prurido, descamação difusa e hiperemia conjuntival em ambos os olhos (OU). A tutora relatou o emprego de banhos com Peróxido de Benzoíla 3,5%¹ e que já havia feito o uso de Clorexidine a 2%² com Miconazol a 2,5%², além de Cefalexina³ (20 mg/kg) e Fluconazol⁴ (2,5 mg/kg) sistêmico, sem melhora clínica. O cão se alimentava de ração comercial e comida caseira, não possuía contactantes. Vacinado, vermífugado e com controle de ectoparasitas atua-

lizado. Ao exame físico apresentava boa condição corpórea (score 3), mucosas normocoradas com tempo de preenchimento capilar (TPC) dentro do padrão (2 s), turgor cutâneo normal, ausência de ectoparasitos, apresentava crostas por todo o dorso com descamação, prurido generalizado de grau moderado, linfadenomegalia em submandibulares e poplíteos, frequência cardíaca, respiratória e temperatura retal dentro dos limites fisiológicos da espécie. Ao exame oftalmológico observou-se: alopecia periocular OU, hiperemia conjuntival OU, conjuntivite nodular OU (Figura 1), terceira palpebral proeminente, reflexo de ameaça presente, teste de shirmer 10 mm/min OD (olho direito) e 11 mm/min OS (olho esquerdo), teste de fluoresceína negativo OU, teste de Jones positivo OU, reflexo pupilar direto e consensual presente OU, PIO (pressão intraocular) 5 mmHg OD e 7 mmHg OS e fundoscopia dentro dos padrões para a espécie.

O raspado direto de pele e diagnóstico através da lâmpada de Wood foram negativos, descartando possibilidade de demodicose e, provavelmente, de dermatofitose. Os achados hematológicos demonstraram hiperproteinemia (12,1 g/dL) por hiperglobulinemia (9,6 g/dL), e elevação da atividade sérica da fosfatase alcalina (587 UI/L). Na relação proteína/creatinina urinária (UPC) o cão apresentava 2,4 mg/dL. O diagnóstico de LV foi firmado pelo teste imunocromatográfico⁵, que indicou anticorpos anti-*Leishmania* e pelo exame parasitológico no aspirado de linfonodo pela visualização de formas amastigotas.

Após a confirmação do diagnóstico instituiu-se o tratamento com o uso de Miltefosina⁶ (2 mg/kg, SID, VO, durante 28 dias) e Alopurinol⁷ (20 mg/kg, BID, VO, durante 28 dias) [22]. Para uso oftálmico, optou-se pelo colírio a base de prednisolona⁸ para tratamento da uveíte e colírio lubrificante para ajudar na lubrificação superficial da córnea do animal, já que decorrente da doença este apresentava uma produção de lágrima abaixo do normal.

Ao iniciar o tratamento, o paciente apresentou apatia (retornando ao normal após 1 semana de tratamento); hiporexia (restabelecida após duas semanas do início do tratamento), sendo relatado dois episódios de êmese. Ao retorno da consulta oftálmica para o desmame do corticoide, o animal apresentava edema de córnea bilateral (Figura 2 A-B) e distrofia ventro-lateral entre 7-8 h no olho direito. Foi então prescrito a utilização de um colírio hiperosmótico (dimetilpolisiloxane) a fim de

reduzir o edema epitelial e estromal, e um novo retorno com 7 dias. Uma semana depois o olho esquerdo começava apresentar melhora, porém o olho direito estava apresentando ceratite bolhosa inicial (Figura 2 C-D), foi então decidido pela realização da técnica cirúrgica descrita por Gundersen [17] apenas neste olho para a melhora do edema e evitar ulcerações futuras.

Para a realização do procedimento cirúrgico, se procedeu medicação pré-anestésica com a administração de acepromazina⁹ 0,2% na dose de 0,04 mg/kg, associada a meperidina¹⁰ 4 mg/kg ambos os medicamentos administrados via intramuscular, a indução anestésica foi realizada por meio da administração intravenosa de propofol¹⁰ na dose de 2 mg/kg, manutenção anestésica com isoflurano (CAM 1,4). Após a realização da antisepsia ocular, utilizando iodopovidona diluído em solução salina atingindo a concentração de 0,5%, procedeu-se a antisepsia periocular com iodopovidona e posicionamento do paciente adequado à utilização do microscópio cirúrgico.

Ato seguinte iniciou a ceratectomia parcial do olho esquerdo, confecção e sutura do flap conjuntival sobre o defeito utilizando nylon 9-0.

No pós-operatório imediato administrou-se por via intravenosa meloxicam³ 2% na dose de 0,2 mg/kg, e foi prescrito a instilação de colírios a base de tobramicina¹¹ a cada 4 h, trometamol ceterolaco¹¹ a cada 8 h, e hialuronato de sódio¹¹ 0,15% a cada 4 h, bem como a manutenção do colírio de dimetilpolisiloxane¹² no olho direito. Após 8 dias foi realizado o primeiro retorno, o qual foi possível notar melhora significativa da redução do edema de córnea em olho esquerdo, e ausência de sinais de ceratopatia bolhosa. Foram realizados retornos a cada uma semana até a retirada dos pontos, aos 25 dias de pós-cirúrgico. O paciente faz retornos periódicos a cada 3 meses até os dias atuais, e não apresenta sinais de uveíte, bem como retorno do edema de córnea em olho direito mesmo após o fim do tratamento com o dimetilpolisiloxane (Figura 3).

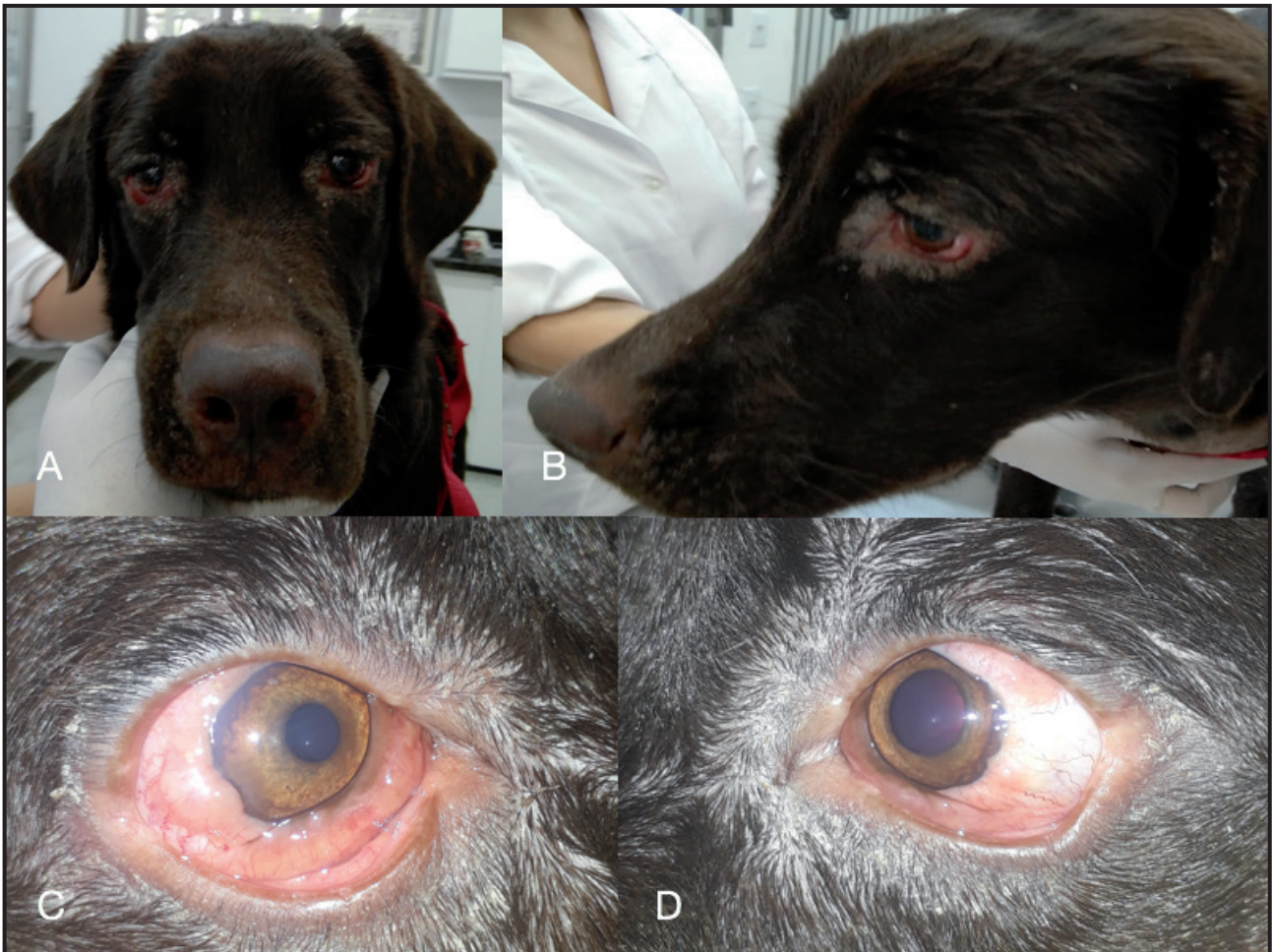


Figura 1. Avaliação inicial do animal. A- Presença de hiperemia conjuntival bilateral, vista frontal. B- Vista lateral, olho esquerdo do animal que evidencia alopecia periocular, com presença de ceratite nodular. C- Olho direito com presença de hiperemia conjuntival, ceratite nodular bem evidente em canto lateral da conjuntiva bulbar, edema perilimbal em região de 7 a 12 h, protusão sutil da terceira pálpebra e alopecia periocular. D- Olho esquerdo com presença de alopecia periocular, hiperemia conjuntival e presença de nódulos na região bulbar da conjuntiva (ceratite nodular).

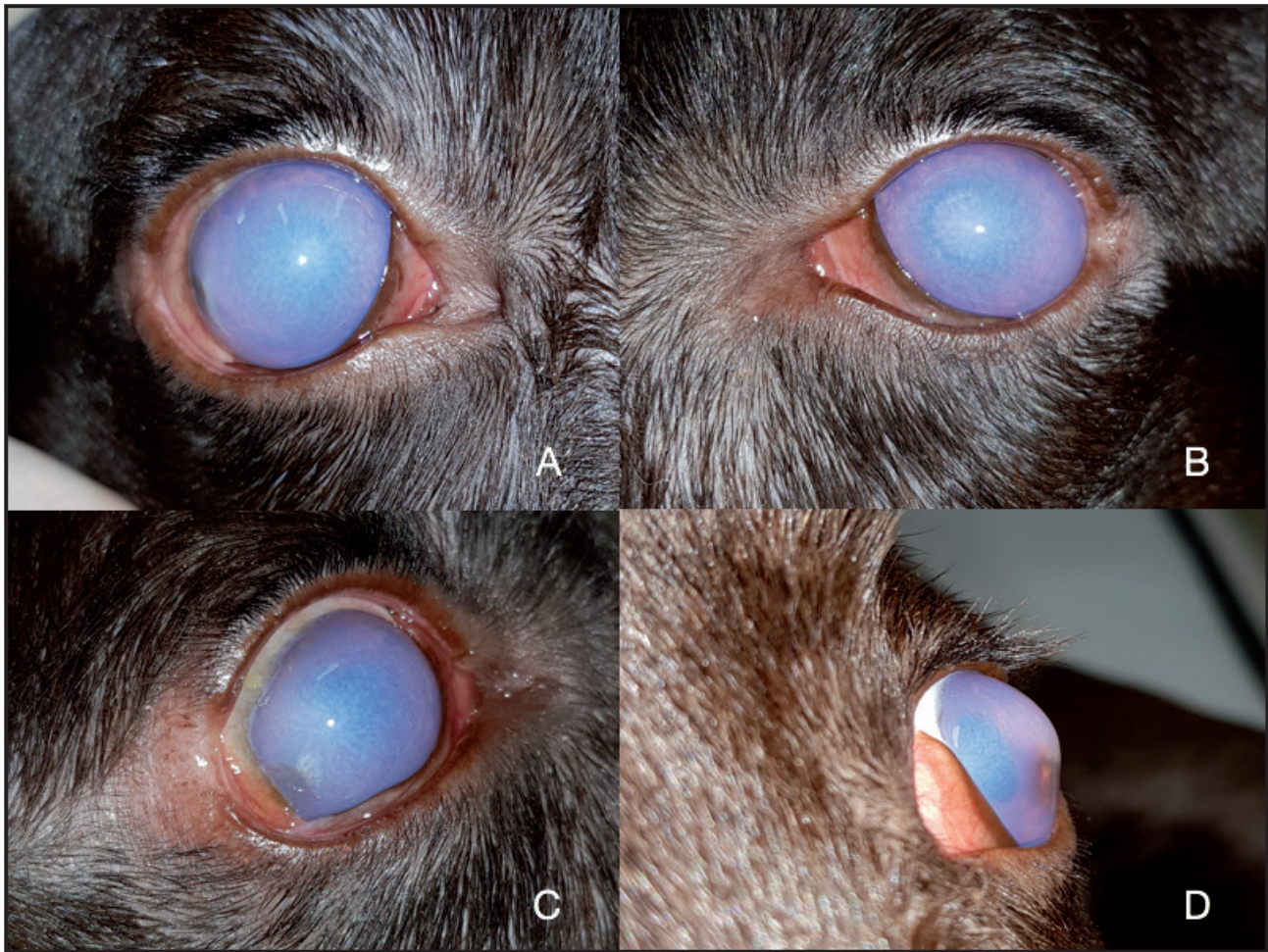


Figura 2. A&B- Olho direito e esquerdo com edema de córnea e leve protusão da terceira pálpebra, melhora da alopecia periocular. Animal com 28 dias de tratamento oral para leishmaniose e desmame da prednisolona tópica. C- Vista lateral do olho direito no dia do procedimento cirúrgico. Nota-se em região de 8 h presença de distrofia corneal e presença de edema de córnea em 360°. Olho em tratamento com colírio de dimetilpoliciloxane tópica. D- Vista lateral do olho esquerdo com melhora parcial do edema. Possível ver uma região mais clara da 3-6 h. Olho em tratamento com dimetilpoliciloxane tópico.

DISCUSSÃO

A leishmaniose visceral é uma zoonose, regiões tropical e sub tropical são endêmicas devido a presença do mosquito, o cão doméstico é o principal reservatório [6,8,15] e apresenta repercussões dermatológicas e oftálmicas frequentemente descritas [4,5,9]. Essas alterações aparecerem comumente de maneira simultânea com sinais sistêmicos, mas podem ocorrer de modo mais raro, como primeira ou única manifestação da doença [7,9,12,28,34]. No presente relato o cão com leishmaniose visceral apresentava tanto lesões dermatológicas como oftálmicas.

Frequentemente as alterações oftálmicas observadas nestes animais são, conjuntivite, ceratite, e uveíte [2,3], blefarite e ceratoconjuntivite também aparecem como alterações oculares habituais, estas podem ser uni ou bilaterais e podem apresentar mais de uma alteração no mesmo olho [5,7,27,28,31,34], o que

também pôde ser observado no presente relato o qual o animal apresentava conjuntivite nodular e uveíte no seu primeiro atendimento. Mesmo podendo acometer o segmento posterior, alguns estudos relatam a uveíte anterior linfoplasmocítica ou granulomatosa como a alteração de maior incidência [5,16,24,28], pois a úvea e a conjuntiva são importantes áreas linfoides do olho, locais de predileção para depósito de imunocomplexos nas paredes vasculares e produção de imunoglobulinas, o que explica a alta incidência de uveíte e conjuntivite nos cães sintomáticos para LV [16]. A presença local do parasita justifica o padrão inflamatório, comumente linfoplasmocítico, observado na maioria dos casos, sendo a conjuntiva a estrutura ocular em que se observa maior parasitismo, provavelmente pela atividade linfóide que o tecido possui [4]. Corroborando com o descrito no presente relato visto que o animal apresentava uveíte anterior no início do diagnóstico.

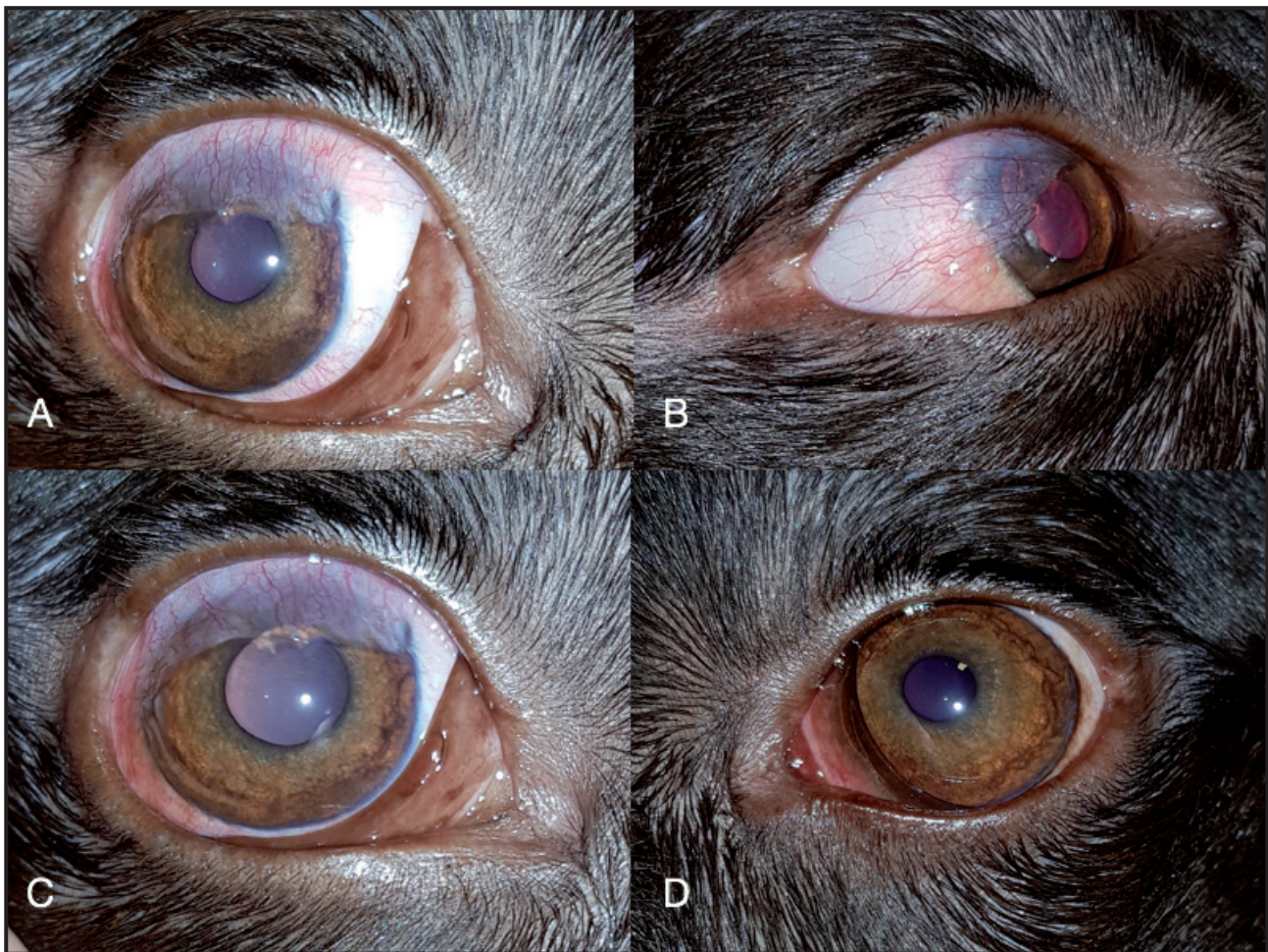


Figura 3. Trinta dias após o procedimento cirúrgico de ceratectomia parcial da córnea com flap de gundersen. A&C- Olho direito com presença de flap conjuntival aderido, sem nenhum sinal de edema, córnea clara sem presença de inflamação, flap bem vascularizado. B- Vista lateral do olho direito podendo observar a presença de um pequeno ponto de distrofia corneal as 9 h. D- Olho esquerdo, nota-se córnea clara, sem nenhum sinal de edema, olho sem alterações.

Assim como nas alterações de segmento anterior, as alterações palpebrais são consequências da ação direta do parasito, e em associação à vasculite necrosante, que forma na pele desde pequenos nódulos até ulcerações graves [29]. A alopecia periocular foi descrita por diversos autores [7,11,12,28], e observada no caso apresentado, adicionalmente também pode cursar com seborreia, podendo envolver todas as bordas palpebrais, normalmente bilateral e assimétrico [12,28].

A incidência de lesões oculares é alta, aparecendo em 16 a 81% dos animais infectados [5,7,13,16,20,26,27,34,35]. Outras oftalmopatias causadas por esta zoonose que ocorrem com menor frequência são corioretinites, descolamento de retina, catarata, glaucoma e ceratoconjuntivite seca, o animal do presente relato não apresentou alterações retinianas, nem em lente, e à primeira consulta apresentou uma diminuição da produção lacrimal que foi reestabelecida após o tratamento [27].

Na uveíte, o edema de córnea é impulsionado pelo dano celular endotelial induzido por prostaglandinas, radicais livres de oxigênio e enzimas hidrolíticas liberadas por leucócitos durante episódios ativos de inflamação. Esses mediadores interferem na função da bomba endotelial e interrompem o estado desidratado normal da córnea [14,18]. O edema severo da córnea pode resultar na formação de bolhas multifocais cheias de líquido no estroma corneano, chamadas de ceratopatia bolhosa. Essas bolhas se acumulam sob ou dentro do epitélio da córnea e, quando se rompem espontaneamente, podem levar à erosões ou ulcerações da córnea [21,23]. Assim como o observado no presente estudo, com o avanço clínico de edema severo de córnea para uma possível ceratopatia bolhosa. A terapia medicamentosa com agentes hiperosmóticos poderia, em princípio, reduzir a formação de bolhas. Como as lágrimas são compostas por uma solução salina isotônica (0,9%), a aplicação de solução hipertônica na

superfície da córnea deve extrair fluido da córnea. No entanto, para manter este gradiente osmótico, o epitélio deve estar intacto [21]. A terapia medicamentosa com agente hiperosmótico demonstrou reduzir de maneira confiável o edema corneano no presente relato apenas no olho direito, o que não pode ser observado no olho esquerdo que ainda apresentava edema de córnea.

Opções cirúrgicas para diminuir o edema e a formação de bolhas incluem um enxerto conjuntival permanente ou uma termoceratoplastia [32,36]. A termoceratoplastia induz a formação de cicatrizes superficiais no estroma corneano, aplicando múltiplos focos de cauterização ao estroma exposto nas áreas de ceratopatia bolhosa e ulceração epitelial. As fibras do colágeno estromal anterior se contraem após a termoceratoplastia e formam uma barreira fibrosa contra a captação de líquido no estroma, reduzindo ou eliminando o desenvolvimento de bolhas epiteliais da córnea [1]. A termoceratoplastia tem sido relatada como eficaz no tratamento da ceratopatia bolhosa canina em um número limitado de cães [23], no entanto no presente estudo optou pela realização do procedimento

cirúrgico de enxerto conjuntival por desenvolver um menor grau de lesões cicatriciais na córnea, visto que o animal apresentava apenas 8 meses de idade. Desta forma conclui-se que, a escolha terapêutica proporcionou melhor qualidade visual ao paciente.

MANUFACTURERS

- ¹Syntec do Brasil. Santana de Parnaíba, SP, Brazil.
- ²Agener União Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.
- ³Ourofino Saúde Animal. Cravinhos. SP, Brazil.
- ⁴Medley Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.
- ⁵Idexx Brasil Laboratorios. São Paulo. SP, Brazil.
- ⁶Virbac do Brasil Indústria e Comércio Ltda. São Paulo, SP, Brazil.
- ⁷Novartis Biociencias S.A. São Paulo, SP, Brazil.
- ⁸Allergan Produtos Farmaceuticos Ltda. Guarulhos, SP, Brazil.
- ⁹Virbac do Brasil Indústria e Comércio Ltda. São Paulo, SP, Brazil.
- ¹⁰Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.
- ¹¹Genom Industria Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.
- ¹²Ophthalmos Distribuidores de Medicamentos. São Paulo, SP, Brazil.

Funding. The present work was carried out with support of the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel-Brazil (CAPES).

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Abbott R.L. & Vermillion S.J. 1987.** Cornea diseases treatment. In: *Surgical intervention in corneal and external diseases*. Orlando: Grune & Stratton, pp.143-98.
- 2 **Andrade S.F., Cremonezi T., Zachi C.A.M., Lonchiati C.F., Amatuzzi J.D., Sakamoto K.P. & De Arruda P.A. 2009.** Evaluation of the Perkins® handheld applanation tonometer in the measurement of intraocular pressure in dogs and cats. *Veterinary Ophthalmology*. 12(5): 277-284.
- 3 **Barbosa V.T., Silva M.A.G., Souza M.G., Gering A.P., Santos H.D. & Laus J.L. 2012.** Suabe conjuntival de cães com Leishmaniose Visceral. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinaria e Zootecnia*. 64(6): 1465-1470.
- 4 **Brito F.L. da C., Laus J.L., Tafuri W.L., Figueiredo M.M., Silva Júnior V.A., Maia F.C.L. & Alves L.C. 2014.** Achados histopatológicos e detecção de parasitas nos olhos de cães infectados por *Leishmania chagasi*. *Ciência Rural*. 40(5): 1141-1147.
- 5 **Brito F.L.C., Alves L.C., Maia F.C.L., Santos E.S.C., Laus J.L. & Meunier I.M.J. 2006.** Ocular alterations in dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 58(5): 768-775.
- 6 **Courtenay O., Quinnell R.J., Garcez L.M., Shaw J.J. & Dye C. 2002.** Infectiousness in a cohort of brazilian dogs: why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. *The Journal of Infectious Diseases*. 186(9): 1314-1320.
- 7 **De Luna R., Persechino A., Scalone A., Grandoni L., Cortese L., Oliva G., Ciaramella P. & Ambrosio R. 2010.** A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Veterinary Record*. 141(21): 539-543.
- 8 **Desjeux P. 2004.** Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 27(5): 305-318.
- 9 **Eguchi G.U., Oliveira G.G., Souza A.I. & Barros R. 2017.** Ceratoconjuntivite nodular em um caso de leishmaniose visceral canina: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 69(6): 1480-1484.
- 10 **Feitosa M. M., Ikeda F.A., Luviz Otto M.C.R. & Perri S.H.V. 2000.** Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba São Paulo, Brasil. *Clínica Veterinária*. 5(28): 36-44.

- 11 Ferrer L. 1999. Clinical aspects of canine leishmaniasis. In: *Proceedings of the First International Canine Leishmaniasis Forum* (Barcelona, Spain). pp.6-10.
- 12 Fulgêncio G.O. 2006. Prevalência de oftalmopatias em cães naturalmente infectados com *Leishmania (Leishmania) chagasi* no município de Belo Horizonte-MG. Belo Horizonte. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Minas Gerais.
- 13 Gellat K.N. 2013. Ocular Manifestations of Systemic Diseases. In: *Veterinary Ophthalmology*. 5th edn. Oxford: Blackwell Publishing, pp.1897-1977.
- 14 Gilger B. C. & Hollingsworth S.R. 2011. Diseases of the uvea, uveitis, and recurrent uveitis. In: *Equine Ophthalmology*. 3rd edn. Ames: John Wiley e Sons Inc., pp.368-415.
- 15 Gontijo C.M.F. & Melo M.N. 2004. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 7(3): 338-349.
- 16 Greene C.E. 2006. Leishmaniasis. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, pp.685-698.
- 17 Gundersen T. 1960. Surgical Treatment of Bullous Keratopathy. *Archives of Ophthalmology*. 64(2): 260-267.
- 18 Hendrix D.V.H. 2013. Diseases and surgery of the canine anterior uvea. *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. 2nd edn. Oxford: Blackwell Publishing, pp.189-216.
- 19 Kontos V.J. & Koutinas A.F. 1993. Old World Canine Leishmaniasis. *Compendium on Continuing Education Small Animal*. 15(7): 949-959.
- 20 Koutinas A., Polizopoulou Z., Saridomichelakis M., Argyriadis D., Fytianou A. & Plevraki K. 2014. Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 35(5): 376-383.
- 21 Lonsberry B.B., Wyles E., Goodwin D., Casser L. & Lingel N. 2008. Diseases of the Cornea. *Clinical Ocular Pharmacology*. 6th edn. London: Elsevier Health Sciences, pp.483-548.
- 22 Manna L., Corso R., Galiero G., Cerrone A., Muzj P. & Gravino A.E. 2015. Long-term follow-up of dogs with leishmaniasis treated with meglumine plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. *Parasite Vectors*. 8: 289.
- 23 Michau T.M., Gilger B.C., Maggio F. & Davidson M.G. 2006. Use of thermokeratoplasty for treatment of ulcerative keratitis and bullous keratopathy secondary to corneal endothelial disease in dogs: 13 cases (1994-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 222(5): 607-612.
- 24 Molleda J. M., Novalés M., Ginel P.J., Fernandez A. & Lopez R. 1993. Clinical and histopathological study of the eye in canine leishmaniasis. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 48: 173-178.
- 25 Naranjo C., Fondevila D., Leiva M., Roura X. & Peña T. 2005. Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*. 133(1): 37-47.
- 26 Novalés M. 1991. Aportaciones al estudio de las alteraciones oculares en la leishmaniasis canina. Córdoba, Espanha. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Veterinária de Córdoba.
- 27 Peña M.T., Naranjo C., Klauss G., Fondevila D., Leiva M., Roura X., Davidson M.G. & Dubielzig R.R. 2008. Histopathological Features of Ocular Leishmaniasis in the Dog. *Journal of Comparative Pathology*. 138(1): 32-39.
- 28 Peña M.T., Roura X. & Davidson M.G. 2000. Ocular and periocular manifestations of leishmaniasis in dogs: 105 cases (1993-1998). *Veterinary Ophthalmology*. 3(1): 35-41.
- 29 Pumarola M., Brevik L., Badiola J., Vargas A., Domingo M. & Ferrer L. 1991. Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs. *Journal of Comparative Pathology*. 105(3): 279-286.
- 30 Rocha M.A.N., Matos-Rocha T.J., Ribeiro C.M.B. & Abreu S.R.O. 2018. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in State of Alagoas, Northeast, Brazil. *Brazilian Journal of Biology*. 78(4): 609-614.
- 31 Roze M. 1986. Manifestations oculaires de la leishmaniose canine. *Recueil de Médecine Vétérinaire*. 162: 19-26.
- 32 Scherrer N.M., Lassaline M. & Miller W.W. 2017. Corneal edema in four horses treated with a superficial keratectomy and Gundersen inlay flap. *Veterinary Ophthalmology*. 20(1): 65-72.
- 33 Shokri A., Fakhar M. & Teshinzi S.H. 2017. Canine visceral leishmaniasis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica*. 165: 76-89.

- 34 Slappendel R.J. 2011.** Prize winning paper Jubilee Competition: Canine leishmaniasis. *Veterinary Quarterly*. 10(1): 1-16.
- 35 Toncarelli M.Z., Lucheis S.B., Camargo J.B., Machado J.G. & Langoni H. 2009.** Análise clínica e laboratorial em cães eutanasiados no centro de controle de zoonoses de Bauru-SP, com vistas ao diagnóstico da Leishmaniose visceral (LV). *Veterinária e Zootecnia*. 16(2): 343-353.
- 36 Whitley R.D. & Gilger B.C. 1999.** Diseases of the canine cornea and sclera. *Veterinary Ophthalmology*. 3rd edn. Philadelphia: Lea & Febiger, pp.635-674.
- 37 Zarean M.S., Maraghi H., Hajjarian M., Mohebbi M.H. & Feiz-Hadad. M.A. 2015.** Comparison of proteome profiling of two sensitive and resistant field iranian isolates of *Leishmania major* to glucantime® by 2-dimensional electrophoresis. *Iranian Journal of Parasitology*. 10(1): 19-29.