

Título: Biodistribuição, toxicidade e eficácia terapêutica da formulação de antimoniato de meglumina encapsulado em lipossomas nanométricos em cães naturalmente infectados com *Leishmania (Leishmania) chagasi* (Cunha & Chagas, 1937)

As leishmanioses representam um grupo de doenças transmitidas por flebotomíneos que afetam animais domésticos, silvestres e humanos. No contexto urbano, o cão é considerado o principal reservatório do agente etiológico da leishmaniose visceral (LV), ocupando posição estratégica nos programas de controle da doença. Entretanto, o tratamento convencional dos animais é discutível. Os lipossomas representam grande avanço na terapia das doenças parasitárias, especialmente daquelas que envolvem os componentes do sistema fagocítico mononuclear, como é o caso da LV. O presente estudo teve como objetivo avaliar a biodistribuição de Sb, toxicidade e eficácia terapêutica de uma formulação composta de antimoniato de meglumina (AM) encapsulado em lipossomas nanométricos, em cães naturalmente infectados com *Leishmania (Leishmania) chagasi*. Foram utilizados 50 cães SRD com diagnóstico parasitológico positivo. Para a avaliação da biodistribuição e toxicidade, 14 animais receberam uma única dose intravenosa da formulação e foram sacrificados 24 (n = 3), 48 (n = 3), 72 (n = 3) e 96 (n = 5) horas após. Os cães foram monitorados clinicamente durante todo o experimento. Além disso, parâmetros hematológicos e bioquímicos foram avaliados antes do tratamento e na eutanásia. Para o estudo da eficácia, 36 cães foram estratificados segundo peso, sexo e classificação clínica e alocados aleatoriamente em três grupos (GI, GII e GIII), os quais receberam protocolo de quatro injeções intravenosas a cada 96 horas: GI - 6,5mg de Sb/kg de AM encapsulado em lipossomas; GII - lipossomas na ausência de Sb (“vazios”); GIII - solução salina. Foram realizadas, em diferentes tempos após o tratamento, avaliações clínicas, hematológicas, bioquímicas e sorológicas. A carga parasitária medular e esplênica foi investigada respectivamente aos quatro e 150 dias, quando então foram realizados o xenodiagnóstico e a eutanásia dos animais. Os resultados mostraram maior direcionamento de Sb para o baço e fígado, quando comparado à medula óssea. Não houve, entretanto, variações significativas nas concentrações de Sb em relação ao tempo para os três órgãos. Embora não tenham sido registradas alterações laboratoriais após administração da formulação em única ou múltipla dose, 57% dos cães tratados com

dose única manifestaram reações adversas de caráter clínico-transitório, as quais incluíram prostração, sialorréia, defecação e taquipnéia. O regime de múltiplas doses não modificou o perfil nem a intensidade das reações, as quais puderam ser relacionadas à estrutura vesicular, mas não ao metal. A formulação foi capaz de proporcionar melhora clínica parcial entre os cães. Aos 60 dias após o tratamento, os cães do GI apresentaram normalização dos valores médios de hematócrito, proteínas totais, globulinas, γ -globulina, albumina e da relação A/G, bem como elevação significativa dos níveis de α -1, α -2 e β -globulinas. A formulação proporcionou redução significativa da carga parasitária medular e esplênica, quando comparado aos demais grupos. Cinco meses após o tratamento, foi verificada redução significativa da capacidade infectante destes cães para fêmeas de *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis*, o que representa o primeiro relato na literatura da interferência de uma formulação lipossomal nanométrica de Sb sobre a infectividade de cães naturalmente infectados com *Leishmania (L.) chagasi*.