



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS ANIMAIS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

JULIA BROLO TELES GONZALEZ

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS RENAIIS DE CÃES COM LEISHMANIOSE
VISCERAL**

MOSSORÓ

2019

|

JULIA BROLO TELES GONZALEZ

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS RENAIIS DE CÃES COM LEISHMANIOSE
VISCERAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal Rural do
Semi-Árido como requisito para obtenção do
título de Bacharel em MEDICINA
VETERINÁRIA.

Orientador: Profa. Dra. Michelly Fernandes de Macedo

MOSSORÓ
2019

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

G(643 Gonzalez, Julia Brolo Teles.
) a Alterações Laboratoriais Renais de cães
com Leishmaniose Visceral / Julia Brolo Teles Gonzalez. -
2019.
39 f. : il.

Orientadora: Michelly Macêdo.
Monografia (graduação) - Universidade Federal Rural do Semi-
árido, Curso de Medicina
Veterinária, 2019.

1. Cão. 2. Urina. 3. IRIS. 4. UPC. I. Macêdo, Michelly,
orient. II. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos

dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

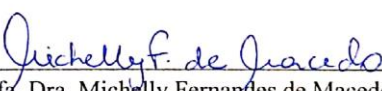
JULIA BROLO TELES GONZALEZ

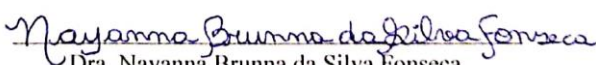
**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS RENAIIS DE CÃES COM LEISHMANIOSE
VISCERAL**

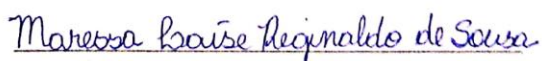
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Universidade Federal Rural do Semi-Árido
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em MEDICINA VETERINÁRIA.

Defendida em: 13 / 08 / 2019.

BANCA EXAMINADORA


Profª. Dra. Michelly Fernandes de Macedo (UFERSA)
Presidente


Dra. Nayanna Brunna da Silva Fonseca.
(UFERSA)


Ma. Maressa Laíse Reginaldo de Sousa,
(UFERSA)

Dedico este trabalho aos meus pais pela dedicação, amor, inspiração, força, carinho e
esperanças ao longo da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por todo o apoio e amor, por sempre estarem ao meu lado, por serem a minha base, meu porto seguro.

À minha Orientadora Michelly pela orientação na elaboração desta dissertação, pelo incentivo profissional e contribuição em meu crescimento científico e pessoal.

Às minhas amigas Ewelyn e Priscilla por todo o amor e companheirismo durante esses longos anos de graduação. Obrigada por sempre me darem forças para não desistir.

À todos os envolvidos direta ou indiretamente na execução deste trabalho. Em especial as residentes do Laboratório de Patologia Clínica do HOVET-UFERSA, Maressa e Nayanna, por cederem seu tempo e espaço no laboratório para que esse trabalho fosse concluído, e ao Erinaldo que foi meu técnico e salva-vidas.

À todos os cães que participaram do experimento, e aos seus respectivos tutores pela disponibilidade e contribuição para a realização deste trabalho.

|

“na hora de pôr a mesa, éramos cinco:
o meu pai, a minha mãe, as minhas irmãs
e eu. depois, a minha irmã mais velha
casou-se. depois, a minha irmã mais nova
casou-se. depois, o meu pai morreu. hoje,
na hora de pôr a mesa, somos cinco,
menos a minha irmã mais velha que está
na casa dela, menos a minha irmã mais
nova que está na casa dela, menos o meu
pai, menos a minha mãe viúva. cada um
deles é um lugar vazio nesta mesa onde
como sozinho. mas irão estar sempre aqui.
na hora de pôr a mesa, seremos sempre cinco.
enquanto um de nós estiver vivo, seremos
sempre cinco.”

Poema de José Luís Peixoto, in *A Criança em Ruínas*

RESUMO

Os rins são órgãos frequentemente acometidos na LV devido a deposição do antígeno parasitário que potencialmente causa glomerulonefrite, nefrite tubulointersticial e insuficiência renal. Neste trabalho objetivou-se avaliar as alterações laboratoriais renais e estadiar estes animais segundo padrões estabelecidos pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS). Utilizou-se 10 cães com diagnóstico positivo para LV e destes animais foram realizados os perfis hematológicos, provas bioquímicas de função renal e hepática, urinálise completa e bioquímica urinária. As coletas de urina foram feitas através de cateterização vesical ou micção natural. Os resultados hematológicos não tiveram relevância estatística pois se encontraram dentro da média dos valores de referência segundo Thrall (2007). Segundo os padrões da IRIS, 80% se enquadra no perfil não azotêmico, 10% com azotemia leve e 10% com azotemia moderada. Sete (70%) apresentaram o teor de ureia sérica elevado. Considerando o estadiamento proposto pela IRIS no que concerne ao grau de proteinúria, 30% dos cães apresentaram UPC <0,2 e foram considerados não preteinúricos. Três (30%) apresentaram UPC superior a <0,5 demonstrando-se proteinúricos o que caracteriza perda urinária mais grave. Foram desconsiderados os valores da UPC de 4 animais por apresentarem sedimento urinário ativo. Não houve alterações na coloração, aspecto e densidade da urina segundo as referências de Hendrix (2005). Apenas um animal apresentou glicosúria (+++) ao exame da tira reagente, o mesmo não apresentou hiperglicemia. Oito (80%) apresentaram o pH ácido e 20% pH alcalino. Oito animais apresentaram cristalúria sendo mais comuns os cristais de estruvita (30%) e uratos amorfos (30%) em moderada quantidade. Um animal apenas apresentou xantinúria em grande quantidade. Todos os animais apresentaram algum grau de proteinúria à análise da tira reagente, sendo encontrados moderada quantidade de proteínas em 70% e elevada quantidade em 30%. Sete (70%) dos animais apresentaram cilindrúria em pequenas quantidades, sendo mais comum a presença de cilindro granular em 50% dos cães. Foram encontradas bactérias (80%), leucócitos (50%) e hemácias (70%) em pequena quantidade. Em moderada quantidade de hemácias (20%), leucócitos (30%) e bactérias (10%). Os resultados deste estudo demonstram que mesmo animais que se enquadram no perfil não azotêmico, segundo a IRIS, já encontram-se proteinúricos. Essa classificação pode auxiliar o clínico no momento de decidir quando intervir com tratamento e qual a melhor terapêutica a ser adotada.

Palavras-chave (3-5 palavras): Cão, Urina, IRIS, UPC

ABSTRACT

The kidneys are organs often affected in VL due to the deposition of parasitic antigen that potentially causes glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis and renal failure. This study aimed to evaluate renal laboratory alterations and staging these animals according to standards established by the International Society of Renal Interest (IRIS). Ten dogs diagnosed with VL were used and from these animals hematological profiles, biochemical tests of renal and hepatic function, complete urinalysis and urinary biochemistry were performed. Urine collections were performed through bladder catheterization or natural urination. Hematological results were not statistically relevant because they were within the mean of reference values according to Thrall (2007). According to IRIS standards, 80% fit the non-azotemic profile, 10% with mild azotemia and 10% with moderate azotemia. Seven (70%) had high serum urea content. Considering the proposed staging by IRIS regarding the degree of proteinuria, 30% of dogs had UPC <0.2 and were considered non-pretreatment. Three (30%) had a PCU higher than <0.5 , demonstrating proteinurics, which characterizes the most severe urinary loss. UPC values of 4 animals were disregarded as they presented active urinary sediment. There were no changes in urine color, appearance and density according to Hendrix (2005) references. Only one animal presented glycosuria (+++) on examination of the reagent strip, it did not present hyperglycemia. Eight (80%) presented acidic pH and 20% alkaline pH. Eight animals presented crystalluria, the most common being struvite crystals (30%) and amorphous urates (30%) in moderate quantity. One animal only had xanthinuria in large quantities. All animals presented some degree of proteinuria to the reagent strip analysis, with moderate protein content in 70% and high amount in 30%. Seven (70%) of the animals presented cylindruria in small quantities, being more common the presence of granular cylinder in 50% of the dogs. Bacteria (80%), leukocytes (50%) and red blood cells (70%) were found in small quantities. In moderate amount of red blood cells (20%), leukocytes (30%) and bacteria (10%). The results of this study demonstrate that even animals that fit the non-azotemic profile, according to IRIS, are already proteinuric. This classification may help the clinician when deciding when to intervene with treatment and what is the best therapy to be adopted.

Keywords: Dog, Urine, IRIS, UPC

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Média e desvio padrão do Hemograma completo	Pag. 29
Tabela 2: Média e desvio padrão da Bioquímica sérica	Pag. 30
Tabela 3: Média e desvio padrão da Bioquímica urinária	Pag. 31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
Bast	Bastonetes
Baso	Basófilos
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
dL	Decilitro
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
Eos	Eosinófilos
g	Grama
GGT	Gama-Glutamiltransferase
Hb	Hemoglobina
He	Hemácias
Ht	Hematócrito
LV	Leishmaniose Visceral
Leu	Leucócitos totais
Linf	Linfócitos
μL	Microlitro
mg	Miligrama
Mon	Monócitos
UI	Unidade internacional
VCM	Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL.....	16
2.2 AGENTE ETIOLÓGICO.....	16
2.3 TRANSMISSÃO.....	17
2.4 HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS.....	18
2.5 EPIDEMIOLOGIA	18
2.6 SINAIS CLÍNICOS	19
2.8 DIAGNÓSTICO	20
2.9 TRATAMENTO	21
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 OBJETIVO GERAL	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	23
4.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS.....	23
4.2 COLETA DE SANGUE.....	23
4.3 HEMATOLOGIA	24
4.4 BIOQUÍMICA SÉRICA	24
4.5 URINÁLISE.....	24
4.6 CORREÇÃO DA GGT URINÁRIA.....	25
4.7 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL.....	25
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31

1.INTRODUÇÃO

A leishmaniose canina é uma zoonose registrada em diversas regiões do mundo. É uma enfermidade parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania spp.* Estes parasitas são transmitidos aos animais e ao homem pela picada de insetos do gênero *Lutzomyia spp.* Os cães são importantes reservatórios do agente etiológico da enfermidade e contribuem significativamente para a manutenção do ciclo da doença, representando um importante foco no controle da doença (SILVA, 2007).

O parasita dissemina-se por via hematogena ou linfática, logo após as primeiras horas pós-inoculação. A princípio, propagam-se para a pele, linfonodos, baço e medula óssea. Em seguida, atingem o fígado, os rins e, mais tarde, órgãos reprodutivos, sistema digestório, respiratório e, mais uma vez, a pele (ALVAR et al., 2004).

Nos órgãos afetados verifica-se uma reação inflamatória, com grande formação de imunoglobulinas específicas e não específicas, além da produção de imunocomplexos, que se depositam em diferentes órgãos (BARBIÉRI, 2006).

A sintomatologia clínica nos cães e seres humanos é semelhante e de amplo espectro de características. Os sinais encontrados com maior frequência são: perda de peso, atrofia muscular, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, lesões dermatológicas, lesões crostosas (geralmente no focinho, orelhas e extremidades), ceratite, descamação furfurácea, conjuntivite, febre irregular, apatia, onicogrifose, ascite, edema de extremidades, caquexia, paralisia dos posteriores, epistaxe (FEITOSA et al., 2000; PROVERBIO et al., 2016).

As alterações laboratoriais que poderão ser encontradas são: anemia não regenerativa, hiperproteinemia sérica, hiperglobulinemia policlonal, diminuição da relação albumina / globulina, azotemia e proteinúria persistente (PROVERBIO et al., 2016).

As glomerulonefrites são as alterações renais mais comumente encontradas, em consequência de lesões tubulares e glomerulares resultantes da deposição de imunocomplexos. Estas alterações prejudicam a capacidade funcional normal do órgão, promovendo um quadro de proteinúria, que progride para uma síndrome nefrótica ou insuficiência renal crônica (ALVAR et al., 2004).

O envolvimento renal na leishmaniose canina é frequente e associado ao aumento da mortalidade. A doença renal pode ser a única manifestação clínica

da doença e pode progredir da proteinúria leve à síndrome nefrótica ou a uma doença renal terminal (SOLANO-GALLEGO et al., 2011).

Exames complementares como a bioquímica sérica, hematologia e urinálise fornecem importantes informações para avaliação do estado clínico do animal, monitoramento durante o tratamento, quando este é indicado, e prognóstico da doença (COSTA VAL, 2004).

Dentre os exames complementares, a gama glutamiltransferase (GGT) é uma enzima que tem sido destacada em inúmeros estudos. A GGT urinária apresenta concentração máxima nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais e alça de Henle dos néfrons. Geralmente, quando ocorre aumento, duas a três vezes superiores ao valor basal, indica lesão no epitélio tubular, sendo por isso considerada um marcador precoce de dano tubular renal (UECHI et al., 1994; GRAUER & LANE, 1997; CLEMO, 1998).

Estudos apontam que cães nefropatas, ainda que estejam manifestando função renal normal nas provas laboratoriais séricas, podem apresentar aumento na atividade da GGT urinária, salientando sua precocidade em indicar lesões renais antes mesmo que ocorram alterações funcionais do órgão (UECHI et al., 1994; HARST et al., 2005).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL

A Leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, é uma zoonose considerada uma das sete endemias de prioridade absoluta pela Organização Mundial da Saúde, que reproduz um importante problema de saúde para a população mundial, evidenciando-se relevância para a saúde pública por sua heterogeneidade epidemiológica, ampla distribuição territorial e elevadas taxas de incidência e de letalidade (TORRES-GUERRERO et al., 2017).

A enfermidade foi descoberta e descrita por William Boog Leishman e Charles Donovan, na Índia em 1903 (LEISHMAN, 1903). A possível participação dos cães no ciclo epidemiológico da LV começou a ser sugerida por Nicolle e Comte em 1908, na Tunísia, a partir da detecção, nos animais, do agente etiológico (Nicolle; Comte, 1908).

O registro do primeiro caso humano autóctone brasileiro foi descrito no Paraguai, proveniente de Boa Esperança, Mato Grosso (MIGONE, 1913). Como consequência de um estudo realizado para diagnóstico da febre amarela no Brasil, constataram-se 41 casos positivos para *Leishmania*, sendo identificado o parasita em lâminas histológicas de fígado de pacientes, oriundos das regiões norte e nordeste (PENNA, 1934).

Atualmente, a LV está presente em todos os continentes, sendo que, 90% dos casos estão restritos à Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil (ORTIZ; ANVERSA, 2015). O Brasil é responsável por 97% dos casos de leishmaniose visceral humana nas Américas, onde mais de 70.000 notificações oficiais e mais de 3.800 mortes foram registradas nas últimas três décadas (LARA-SILVA et al., 2015).

2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

Os parasitas do gênero *Leishmania spp.* são protozoários pertencentes à ordem *Kinetoplastida* e à família *Trypanosomatidae*. Estes protozoários apresentam ciclo heteroxênico, são obrigatoriamente parasitas intracelulares das células do sistema fagocitário mononuclear, acometendo órgãos como baço, fígado, medula óssea e linfonodos. Afiguram-se de duas formas: promastigota e amastigota. A forma flagelada, ou promastigota, encontra-se no tubo digestivo do inseto vetor, e a fisionomia aflagelada, ou amastigota, é encontrada no interior dos macrófagos dos hospedeiros vertebrados. Havendo três principais espécies atribuídas como

causadoras da doença: *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum* e *Leishmania chagasi* (QUEIROZ, 2011).

O ciclo biológico se inicia quando a fêmea dos insetos vetores realiza o repasto sanguíneo em um mamífero infectado e ingere junto com o sangue, células contendo formas amastigotas (OLIVER et al., 2005). Em seguida, ao realizar novo repasto sanguíneo num hospedeiro vertebrado susceptível, as formas infectantes de *Leishmania* são inoculadas junto com a saliva do inseto, perpetuando o ciclo biológico do parasito (SILVA, 2007).

Ao alcançar a corrente sanguínea, as formas promastigotas de *Leishmania* usufruem de mecanismos próprios para sobreviver à lise celular, através da ativação do sistema complemento. Em virtude deste mecanismo de proteção, sobrevive a opugnação do hospedeiro e ainda consegue invadir macrófagos através da manipulação de receptores celulares (CAMPOS-PONCE et al., 2005).

A invasão e permanência do parasita dentro dos macrófagos é essencial para a sua sobrevivência. No seu interior, ela está protegida contra a resposta imune do hospedeiro e concomitantemente, está sujeita à atividade de enzimas hidrolíticas e pH ácido dos fagolisossomos além de outros fatores microbicidas que salvaguardam o parasita de um ataque bacteriano e possibilita sua multiplicação (CAMPOS-PONCE et al., 2005; MONTALVO et al., 2012).

2.3 TRANSMISSÃO

Os vetores são insetos pertencentes à família *Psychodidae* e subfamília *Phebotominae*, denominados flebotomíneos, conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquiras, birigui, entre outros. No Brasil, duas espécies, até o momento, estão relacionadas com a transmissão da doença *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* (BRASIL, 2014).

De acordo com alguns autores, a saliva dos flebotomíneos é relevante no papel da transmissão, potencializando a infecção, por sua capacidade anticoagulante e por conter peptídeos de excelente ação vasodilatadora (CASTRO-SOUSA et al., 2001; KILLICK-KENDRICK, 2002).

Em regiões onde ocorre a ausência desse mosquito, áreas que são notificadas a LV, propõe a possibilidade de outros vetores, como pulgas e carrapatos (DANTAS-TORRES, 2009). Existem ainda relatos de transmissões ocorrendo ocasionalmente por transfusões sanguíneas e até por transmissões verticais, entretanto são necessários estudos mais aprofundados (DANTAS-TORRES, 2006).

2.4 HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

A leishmaniose pode infectar uma grande diversidade de mamíferos. Na área urbana, o cão (*Canis familiaris*) é a principal fonte de infecção, possuindo um papel significativo na propagação da doença em virtude da sua alta susceptibilidade à infecção, seu intenso parasitismo cutâneo e alta densidade populacional. Além disso, a alta taxa reprodutiva desses animais, juntamente com o crescente abandono, maior adaptação e dispersão do vetor no ambiente urbano, proporcionam condições de gerar epidemia da enfermidade (OPAS, 2012; KAZIMOTO et al., 2018)

A prevalência em cães encontrados nas regiões endêmicas de leishmaniose atinge valores altos e estes animais podem permanecer infectados sem apresentar sinais clínicos. Segundo Azevedo et al. (2011), os assintomáticos podem equivaler 50% a 60% dos animais infectados, além de permanecerem com altos níveis de parasitismo sem, obrigatoriamente, manifestarem qualquer sinal clínico.

No ambiente silvestre, têm-se como reservatórios raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e gambás (*Didelphis albiventris*) (KAZIMOTO et al., 2018). Segundo Alvar (2004), a *L. infantum* também foi identificada em ratos, lagartos, galinhas, cavalos e gatos portando-se como hospedeiros paratênicos sem relevância epidemiológica comprovada.

De acordo com Dantas-Torres (2006), os humanos são hospedeiros acidentais, mas em alguns casos também podem assumir o papel relevante de reservatório da enfermidade.

2.5 EPIDEMIOLOGIA

Segundo Alvar et al., (2006), a incidência mundial anual da leishmaniose equivale a aproximadamente 500 mil novos casos e de 59 mil óbitos a cada ano. Dados estes que, só são superados pela malária, no caso das doenças parasitárias. Desjeux (2004), alega que o número de óbitos anual seja subestimado, haja vista que a enfermidade apenas é notificada compulsoriamente em 32 dos 88 países em que é verificada, os quais em inúmeros casos não são diagnosticados.

A leishmaniose tem fortes correlações entre as condições socioeconômicas e frequentemente é mencionada como uma das doenças mais negligenciadas. O maior número dos coeficientes de risco de se contrair a LV estão correlacionados com a baixa renda *per capita*, o qual auxilia

para elevar os índices de morbidade e mortalidade da doença (ALVAR et al., 2006; DESJEUX, 2004).

O Brasil vem registrando um aumento na letalidade e incidência da enfermidade, com relação a população humana, em diversas regiões do país. Esse incremento foi relacionado, com diversos fatores como: diagnóstico tardio; descontinuidade das ações de controle e dificuldade de controle da doença em grandes aglomerados urbanos, onde problemas como ausência de saneamento básico, condições precárias de moradia e desnutrição estão presentes; aumento do número de cães em áreas endêmicas; modificações climáticas e sócio-ambientais que favorecem o aumento dos vetores; e a coinfeção pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida Humana (HIV) (DANTAS-TORRES, 2006; BRASIL, 2011; LEITE; ARAÚJO, 2013).

A região do Nordeste é a região do país onde se encontra a maior incidência, equivalendo a 58,6% dos casos. Dentre os estados da região nordeste, o Estado do Rio Grande do Norte têm-se apresentado endêmico para a LV, com uma taxa de incidência superior à média brasileira e retratando uma elevação no número de casos em diversos municípios, incluindo a cidade de Mossoró (XIMENES et al., 2007; AMÓRA et al., 2009; BARBOSA, 2013).

2.6 SINAIS CLÍNICOS

As manifestações clínicas da LV são estabelecidas por uma consonância de fatores, que relacionam parasito, vetor e hospedeiro. A severidade dos sintomas tem estreita relação com o grau de infecção do cão (DANTAS-TORRES et al., 2012).

Inicialmente, os cães podem manifestar uma febre intermitente, perda de peso, dermatites, anemias e linfadenopatia (Lima et al., 2004). Os sintomas clínicos da LV, geralmente, são classificados como sendo do tipo cutânea ou visceral, do mesmo modo que em alguns casos há sobreposição destes sintomas (BANETH, 2006).

As manifestações cutâneas são muito comuns, no entanto apresentam variável extensão e caracterização. Entre 60% a 90% dos cães infectados apresentam algum tipo de lesão dermatológica, segundo alguns autores (ALVAR et al., 2004; BANETH, 2006).

Dentre as alterações cutâneas mais comumente encontradas pode-se citar: onicogribose, úlceras, dermatites esfoliativas, graus variáveis de alopecia, hiperkeratose nasodigital, pústulas e lesões nodulares. Os sinais mais constantes e de maior valor diagnóstico são a descamação da pele, que evolui para uma alopecia, e são frequentemente localizadas na região da cabeça, pescoço, periocular, cotovelo, ponta de patas e, onicogribose. Cerca de 5% a 10% dos cães com

LVC apresentam epistaxe, que pode ser em virtude de lesões inflamatórias, ulcerativas da mucosa nasal e coagulopatias (COSTA-VAL, 2004; ALVAR et al., 2004; BANETH, 2006).

Seguidas pelas alterações dermatológicas, as linfadenomegalias, generalizadas ou localizadas, representam a manifestação mais comum. Os linfonodos mais acometidos são os submaxilares, pré-escapulares e poplíteos (ALVAR et al., 2004).

As alterações oftálmicas podem ser as primeiras a aparecerem, assim como podem ocorrer simultaneamente a outras manifestações sistêmicas (PEÑA et al., 2000; SAUQUILLO, 2005). Alguns estudos apontam que a prevalência das oftalmopatias, em cães com LV, varia de 16% a 80%. Neste cenário, as manifestações oftálmicas que ocorrem mais frequentemente são a conjuntivite, uveíte, e blefarite. Outras oftalmopatias de possível ocorrência incluem a ceratoconjuntivite seca, catarata, coriorretinite, deslocamento de retina e glaucoma (PEÑA et al., 2000; AMUSATEGUI et al., 2003; SAUQUILLO, 2005).

Embora esporádicos, podem ocorrer distúrbios locomotores tais como poliartrites, polimiosites e lesões ósseas, provocando dor, claudicação e atrofia muscular (SILVA, 2007).

As lesões hepáticas caracterizam-se por hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer e inflamações granulomatosas, ocasionando vômitos, anorexia, perda de peso, poliúria e polidipsia (ALVAR, et al, 2004; Costa-Val, 2004).

As alterações renais são comuns e correspondem a principal causa de óbito natural em cães infectados pela doença. A deposição de imunocomplexos nos glomérulos pode ocasionar glomerulonefrite, podendo levar a um quadro de insuficiência renal (SOLANO-GALLEGO et al., 2011; ALVAR et al., 2004).

2.8 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da LV canina respalda-se em exame físico completo aliado a exames laboratoriais, sendo que, diferentes métodos são empregados, tais como, parasitológico, sorológico e molecular.

Podem ser utilizados como métodos parasitológicos os esfregaços sanguíneos e aspirados de medula óssea e linfonodos. Geralmente são conclusivos, rápidos e parcamente dispendiosos para a demonstração das formas amastigotas, entretanto, requerem mão de obra qualificada.

Os métodos sorológicos comumente utilizados são imunofluorescência indireta (RIFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA). Também podem ser empregados na detecção de anticorpos

anti-leishmania os métodos: Teste de hemaglutinação direta e indireta, reação de fixação de complemento, imunoeletroforese, dentre outros (BRASIL, 2006).

A forma mais utilizada no diagnóstico molecular é a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), que possibilita distinguir e ampliar seletivamente sequências de DNA do parasito. Esta técnica permite a utilização de diversos tecidos para a detecção do DNA, tais como biópsias cutâneas, aspirado de medula óssea e linfonodos, sangue e cortes histológicos. Todavia, esse método tem como desvantagem ser bastante oneroso e requerer laboratórios e mão de obra específicos (BRASIL, 2006).

O diagnóstico puramente clínico faz-se impraticável, tendo em vista que mais de 50% dos animais soropositivos são assintomáticos e, quando presentes os sintomas, não são patognomônicos e podem, facilmente, serem confundidos com outras enfermidades.

2.9 TRATAMENTO

Na terapia da leishmaniose visceral canina são empregados fármacos com mecanismos de ação semelhantes aos utilizados para tratamento da leishmaniose visceral humana, variando sua via de administração e posologia (ALVAR et al., 2014).

O protocolo preconizado é a combinação de mais de um fármaco. As principais drogas utilizadas incluem a Anfotericina B, Aminodisina, Antimoniato de meglumina, o Alopurinol e, recentemente, a Miltefosina (ALVAR et al., 2014).

DANTAS-TORRES et al. (2012), relatam que a utilização do Antimoniato de meglumina em conjunto com o Alopurinol, expressou melhoras clínicas e redução significativa, no baço e medula, da carga parasitária. Outrossim, esta associação de drogas demonstrou-se eficiente no bloqueio da transmissão de parasitas encontrados na pele para os flebotomídeos, com base no xenodiagnóstico e PCR em tempo real. Entretanto, o tratamento com o Alopurinol deve ser interrompido quando for constatado elevados índices de cristal de xantina na urina, com o intuito de evitar o risco de urolitíase (SOLLANO-GALEGO et al, 2011).

A Miltefosina demonstrou maior eficácia e segurança, além de poucos efeitos colaterais, quando comparada com o Alopurinol e o Antimoniato de meglumina. Segundo estudos, a cura parasitológica chegou a 93% (MIRÓ et al., 2005; NIETO et al., 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a possibilidade de detecção de alterações da função renal em cães com leishmaniose mais precocemente.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a atividade enzimática da GGT em animais com leishmaniose visceral.
- Estadiamento dos animais com leishmaniose segundo padrões estabelecidos pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS).

4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido no município de Mossoró- RN. Foram recolhidas amostras de cães atendidos no Hospital Veterinário (HOVET) da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA) e também em clínicas particulares locais. As amostras foram analisadas e processadas no Laboratório Didático De Patologia Clínica Veterinária da UFERSA. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural do Semiárido e conduzido conforme as normas de bem-estar animal vigentes (Parecer 15/2019).

4.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Foram utilizados 10 animais positivos para leishmaniose quando submetidos aos testes de Imunofluorescência Indireta (RIFI) ou Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) ou esfregaço de medula óssea. Esses animais não foram selecionados de acordo com idade e raça.

4.2 COLETA DE SANGUE

Foram colhidos 5 mL de sangue total por venopunção jugular ou cefálica, subdividindo a amostra em dois frascos, a saber: 2 mL em tubo contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e 3 ml em tubo sem anticoagulante para obtenção de soro. Utilizou-se 5 µL de sangue total, sem EDTA, imediatamente após a coleta, para a dosagem da glicose por meio de um glicosímetro¹.

As amostras de sangue obtidas nos tubos sem anticoagulante foram transportadas ao laboratório e centrifugadas durante 10 minutos a 3000rpm. Ao término da centrifugação, o soro foi removido com auxílio de uma pipeta e aliquoteado para posterior análise bioquímica. Foram mensurados no soro seguintes parâmetros: ureia, creatinina, proteinograma, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase(ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamiltransferase (GGT).

4.3 HEMATOLOGIA

A análise hematológica consistiu no eritrograma, leucograma e plaquetograma, através de contagem manual, incluindo contagens globais de hemácias, leucócitos e plaquetas, determinação do hematócrito e concentração de hemoglobina. A partir dos valores obtidos para hemácias, hematócrito e hemoglobina, foram calculados os índices hematimétricos volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). As contagens diferenciais de leucócitos foram realizadas em esfregaços sanguíneos corados com panótico rápido, enumerando-se 100 células e estabelecendo-se as fórmulas leucocitárias relativa e absoluta (THRALL, 2007).

4.4 BIOQUÍMICA SÉRICA

As análises bioquímicas foram realizadas em aparelho analisador bioquímico semiautomatizado determinando os valores de ureia, creatinina, proteinograma, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamiltransferase (GGT) utilizando kits comerciais específicos².

4.5 URINÁLISE

A coleta da urina foi realizada por meio de cateterização vesical, cistocentese ou micção natural. Coletou-se, no mínimo, 10ml de urina e foi procedida a urinálise padrão (avaliação física, química e sedimentoscopia) (HENDRIX, 2005) e análise bioquímica de GGT urinária e relação proteína-creatinina urinária (UPC).

As amostras de urina tiveram densidade urinária mensurada em equipamento de refratometria e o exame químico foi realizado com fitas reagentes específicas³.

A urina foi centrifugada por 10 min. a 1500 rpm e duas gotas do sedimento, previamente ressuspendidas, foram analisadas em microscópio óptico. No sedimento urinário investigou-se a presença de hemácias, leucócitos, cilindros, bactérias, leveduras, parasitos, cristais, células renais, células pélvicas, células de transição, células de descamação, filamentos de muco e artefatos (HENDRIX, 2005).

² (Kits Labtest: Albumina, Proteína Total, AST, Gama GT; Kits Kovalente: Creatinina, ALT; Kits Vida Biotecnologia: Fosfatase Alcalina e Ureia)

³ (Tiras reagentes LabTest UriAction 10)

4.6 CORREÇÃO DA GGT URINÁRIA

Os valores da atividade da GGT urinária foram corrigidos pela fórmula descrita por DeSCHEPPER et al. (1989), que utilizam a densidade urinária 1.025 como fator de correção para o fluxo urinário de uma única amostra, tal que $X = Y \cdot 25 / Z$, onde X é a atividade da GGT urinária calculada; Y é a atividade da GGT urinária da amostra e Z corresponde aos últimos dois dígitos da densidade urinária da amostra.

4.7 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

A avaliação e estadiamento da função renal dos animais seguiu o que preconiza a Sociedade Internacional de Interesse Renal (International Renal Interest Society - IRIS).

Estes animais foram classificados de acordo com a *International Renal Interested Society* (IRIS) para doença renal, mediante o valor dos níveis séricos de creatinina: Estágio 1, animais que apresentaram valores de creatinina abaixo de 1,4 mg/dL; Estágio 2, animais com creatinina entre 1,4 - 2,0 mg/dL; Estágio 3, são compreendidos com creatinina entre 2,1 a 5,0 mg/dL; e Estágio 4, valores acima de 5,0 mg/dL (IRIS, 2017).

A classificação proposta pela IRIS para a UPC em cães é: <0.2 não proteinúricos; 0,2 a 0,5 limítrofe; >0,5 proteinúrico (IRIS, 2017).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste estatístico utilizado foi o teste T não pareado com correção de Welch a uma significância de 0,05 (5%).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1 são apresentados o valor médio e o desvio padrão das variáveis do eritrograma e leucograma dos cães positivo para leishmaniose. Os dados demonstraram que não houve diferença significativa para $p < 0,05$ em nenhum dos parâmetros descritos.

Tabela 1: Média e desvio padrão do Hemograma Completo

PARÂMETROS	Leishmania				VALORES DE REFERÊNCIA*
	Média		DP	p	
Hemácias (x10 ⁶ /μL)	6.52	±	1.16	0.1550	5,5 – 8,5milhões/mm ³
Hematócrito (%)	42.4	±	6.8	0.0891	37 – 55%
Hemoglobina (g/dL)	14.6	±	2.43	0.1351	12 – 18g/dL
VCM (fL)	65.4	±	3.69	0.6243	60 – 77fL
CHCM (%)	34.5	±	13.47	0.6103	31 – 34%
Leucócitos (/μL)	11.372	±	5.108	0.5520	6-18 mil/mm ³
Segmentados	5.927	±	2.834	0.5085	3600-13800/mm ³
Bastonetes	94.7	±	121.0	0.2195	0-500/mm ³
Eosinófilos	903.0	±	590.0	0.7965	120-1800/mm ³
Monócitos	686.0	±	548.0	0.2328	180-1800/mm ³
Linfócitos	3.755	±	2.804	0.1187	720-5400/mm ³
Plaquetas (x10 ³ /μL)	356	±	59.1	0.2791	180-500mil/mm ³

Na tabela 2 observa-se a média e o desvio padrão das concentrações séricas de proteína total, albumina, globulinas, relação A/G, ureia, creatinina, GGT, AST, ALT, FA e glicose dos cães positivos para leishmaniose. Não houve diferença significativa para $p < 0,05$ em nenhum dos parâmetros descritos.

O parâmetro que mais se diferencia dos valores de referência foi a concentração sérica de globulinas, em segundo a dosagem de GGT e em terceiro a dosagem de proteínas totais. 50% apresentaram elevação nas concentrações séricas de globulinas fato também observado por Ribeiro et al. (2009). Desses animais que apresentaram hiperglobulinemia também tiveram as concentrações séricas de GGT elevadas e 40% apresentaram hiperproteinemia.

A disproteinemia sérica, caracterizada por hiperglobulinemia ocorre na maioria dos cães com LV (CASTRO et al, 2012; SOLLANO-GALEGO et al, 2011 PROVERBIO et al., 2016; ALVAR et al., 2014). A hiperproteinemia, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia podem ser secundárias ao comprometimento hepático, ocorrendo também devido à proteinúria nos casos de animais nefropatas e/ou anoréxicos. As alterações hepáticas estão associadas a evolução da doença, em função da multiplicação das formas amastigotas nos macrófagos (CASTRO et al, 2012).

A GGT está presente em órgãos como fígado, pâncreas e rins. Sua elevação pode estar relacionada a desordens hepatobiliares. Segundo Alvar, et al., (2004) e Costa-Val, (2004), cães com leishmaniose podem apresentar falhas hepatobiliares decorrentes da enfermidade.

Dentre os parâmetros bioquímicos utilizados como marcadores de avaliação da função renal, a dosagem de ureia e creatinina séricas não apresentaram valores acima do fisiológico. Entretanto, suas concentrações séricas mantêm-se na faixa de normalidade até que mais de 65% dos néfrons passem a ficar afuncionais, ou seja, trata-se de um marcador específico, mas de baixa sensibilidade para o diagnóstico de lesão renal aguda (THRALL, 2007). De acordo com a classificação da IRIS, mediante o valor dos níveis séricos de creatinina, os cães permaneceram no Estágio I – não azotêmico ou outras anormalidades renais presentes (IRIS, 2017).

Tabela 2: Média e desvio padrão da Bioquímica sérica

PARÂMETROS	LEISHMANIA				VALORES DE REFERÊNCIA
	Média		DP	p	
PT (g/dL)	7.93	±	1.65	0.2052	5,8 – 7,9g/dL
Albumina (g/dL)	2.94	±	1.60	0.9132	2,4 – 3,3g/dL
Globulina (g/dL)	4.80	±	2.12	0.4451	2,7 – 4,4g/dL
A/G	0.892	±	1.22	0.6188	0,59 – 1,1
Ureia (mg/dL)	40.6	±	32.9	0.6312	15 – 65mg/dL
Creatinina (mg/dL)	1.31	±	0.687	0.2511	0,5 – 1,5mg/dL
GGT (U/L)	11.5	±	5.90	0.5723	1,3 – 10UI/L
AST (U/L)	29.9	±	9.33	0.6032	21 – 45UI/L
ALT (U/L)	33.5	±	11.4	0.2183	21 – 73UI/L
FA (U/L)	163	±	97.7	0.8905	9,4 – 249UI/L
Glicose (mg/dL)	99.8	±	9.30	0.5148	65 – 122 mg/dL

Na tabela 3 observa-se a média e o desvio padrão dos valores urinários de proteína, creatinina, UPC e GGTu. Houve diferença significativa na proteína e UPC.

A IRIS recomenda o susbestadiamento da doença renal com base nas avaliações da proteinúria pela razão proteína/creatinina urinária (UPC). Para a avaliação da UPC foi retirado os animais que apresentaram sedimento urinário ativo.

De acordo com o estadiamento da IRIS, os cães apresentaram-se proteinúricos. A proteinúria de origem renal ocorre, principalmente, devido às alterações na permeabilidade glomerular, frequentemente associada à hipertensão intraglomerular, a presença de complexos imunes, inflamação vascular nos capilares glomerulares ou defeitos estruturais na membrana basal do glomérulo (GRAUER, 2011).

A proteinúria é característica da presença de doença glomerular e acelera a progressão da doença renal (ABBATE; ZOJA; REMUZZI, 2006) e a sua mensuração auxilia na monitoração da função renal: quanto maior a sua redução, menores as chances de perda da função renal (ROSSING et al., 1994; APPERLOO; DE ZEEW; DE JONG, 1994). Assim, infere-se que animais com doença renal progressiva apresentarão aumento da proteinúria, e que o mesmo não ocorrerá em pacientes com função renal estável.

Desta forma, pode-se concluir que os animais desse experimento, embora não tenham ainda apresentado alterações nas dosagens séricas de ureia e creatinina, já exibem uma lesão renal glomerular progressiva.

Tabela 3: Média e desvio padrão da Bioquímica Urinária

PARÂMETROS					VALORES DE REFERÊNCIA
	Média		DP	p	
Proteína (mg/dL)	95.3	±	129	0.0380	
Creatinina (mg/dL)	129	±	57.8	0.1983	
UPC*	0.636	±	0.652	0.0920	< 0,2 - Não proteinúrico
					0,2 a 0,5-Limítrofe
					> 0,5 - Proteinúrico
GGTu (U/L)	34.1	±	38.1	0.4844	13 - 91 UI/L

Ao exame físico da urina, foram avaliados a cor, o aspecto e a densidade urinária. Segundo as referências de Hendrix (2005), não houve alterações na coloração, aspecto e densidade da urina.

Os achados das análises químicas das urinas dos cães mostraram que 80% apresentaram o pH ácido e 20% pH alcalino. Todos os animais apresentaram algum grau de proteinúria à análise da tira reagente, sendo encontrados moderada quantidade de proteínas em 70% e elevada quantidade em 30% dos animais, concordando com Zatelli et al. (2003), que observaram em grande parte dos animais LV positivos, significativa proteinúria. Apenas um animal apresentou glicosúria (++++) ao exame da tira reagente, não apresentando hiperglicemia, o que sugere um defeito de reabsorção tubular em que o rim falha em reabsorver a glicose do filtrado glomerular.

Uma análise microscópica do sedimento urinário demonstrou cilindrúria em 70% das amostras, sendo estes, cilindros granulosos 50% e hialinos 20%. Cristalúria também foi um achado importante em 80% das amostras, com presença de cristais de estruvita 30%, cristais amorfos 30%, cristais de bilirrubina 10%, e presença abundante de cristais de xantina 10%.

Uma bacteriúria foi observada em 80%, leucócitos 50% e hemácias 70% das amostras de urina em pequenas quantidades. Foi observada presença moderada de leucócitos em 30% das urinas, bacteriúria 10% e hematúria em 20%.

Os cilindros são formados no lúmen dos túbulos renais. Segundo Hendrix (2005), cilindros hialinos, em pequena quantidades, não indicam necessariamente uma patologia renal, porém, a elevação do número de cilindros hialinos indica a forma mais leve de irritação renal. Cilindros granulares são os mais constatados em animais, e, quando são observados em grande número indicam casos de nefrite aguda e danos renais mais graves que os cilindros hialinos (HENDRIX, 2005).

6 CONCLUSÃO

O objetivo central foi avaliar a possibilidade de detecção de alterações da função renal em cães com leishmaniose mais precocemente. Com este estudo foi possível perceber que mesmo tendo um número de animais baixo já foi possível detectar uma lesão renal mais precocemente por meio da UPC urinária, pois mesmo os animais não apresentando azotemia já encontravam-se proteinúricos.

Contudo, não foi possível observar a influência da atividade da enzima GGT urinária para o estadiamento da lesão renal em cães com leishmaniose.

Dessa forma, faz-se necessária a continuidade da investigação a fim de excluir possíveis influências externas ao protocolo experimental para uma melhor determinação dos fatores que influenciam a função renal de animais reagentes para leishmaniose.

REFERÊNCIAS

- ABBATE, M.; ZOJA, C.; REMUZZI, G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *Journal of the American Society of Nephrology*, Baltimore, v. 17, n. 11, p. 2974-2984, 2006.
- ALVAR, J., CAÑAVATE, C., MOLINA, R., MORENO, J., NIETO, J. *Canine leishmaniasis. Adv. Parasitol.*, v. 57, p. 1-87, 2004.
- ALVAR, J.; YACTAYO, S.; BERN, C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol.*, v. 22, n.12, p. 552-557, 2006.
- AMÓRA, S. S. A.; BEVILAQUA, C. M. L.; FEIJÓ, F. M. C.; ALVES, N. D.; MACIEL, M. V. Control of phlebotomine (Diptera: Psychodidae) leishmaniasis vectors. *Neotropical Entomology*, Londrina, v. 38, n. 3, p. 303-310, maio-jun. 2009.
- APPERLOO, A. J.; DE ZEEW, D.; DE JONG, P. E. Short term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney International Supplements*, New York, v. 45, n. 1, p. S174-178, 1994.
- BARBOSA, I. R. Epidemiologia da leishmaniose visceral no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, a. 3, v. 3, n. 1, p. 17-21, mar. 2013.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 78 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.120p. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf>. Acesso em: 03 jul. 2019.
- BANETH, G. Leishmaniasis. In: GREENE, C. E. *Infectious diseases of the dog and cat*. 3a ed.Canada: Saunders Elsever, 2006. cap. 73, p. 685-698.
- CAMPOS-PONCE M, PONCE C, PONCE E, MAINGON RDC. *Leishmania chagasi/infantum*: further investigations on Leishmania tropism in atypical cutaneous and visceral leishmaniasis foci in Central America. *Experimental Parasitology*, New York, v. 109, p. 209–219, 2005.

CASTRO-SOUSA, Fábio et al. Dissociation between vasodilation and Leishmania infection-enhancing effects of sand fly saliva and maxadilan. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 7, p. 997-999, Oct. 2001.

CASTRO, I. P., Sousa, M. V. C. de, Magalhães, G. M., Mundim, A. V., Noletto, P. G., Paula, M. B. C. de, Pajuaba Neto, A. de A., & Medeiros, A. A. (2012). Perfil hepático e protéico em cães com leishmaniose visceral. **Bioscience Journal**, 28(5). Retrieved from <http://www.seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/12120>

CLEMO, F. A. *Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog*. **Toxicologic Pathology**, Philadelphia, v. 26, n. 1, p. 29-32, 1998.

COSTA-VAL, A. P. **Tratamento da Leishmaniose Visceral canina com antimonial pentavalente encapsulado em lipossomas**. 2004. 125p. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

DANTAS-TORRES, F.; BRITO, M. E.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Seroepidemiological survey on canine leishmaniasis among dogs from an urban area of Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 140, p. 54-60, 2006.

DANTAS-TORRES, Filipe et al. Ectoparasite infestation on rural dogs in the municipality of São Vicente Férrer, Pernambuco, Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 18, n. 3, p. 75-77, 2009.

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

DeSCHEPPER, J. et al. *Urinary (-glutamyltransferase and degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra*. **Res Vet Sci**, v.46, p.396-400, 1989.
Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7948390>> Acesso em: 10 Jul. 2019

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comp.Immunol.Microbiol. Infect. Dis**, v. 27, n. 5, p. 305-318, 2004

FEITOSA, M. M.; IKEDA, F. A.; LUVIZOTTO, M. C. R.; PERRI, S. H. V. Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba – São Paulo (Brasil). **Clín. Vet.**, São Paulo, v. 5, n. 28, p. 36-44, 2000.

FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, v. 2, cap. 133, p. 2374-2393, 1997. *forum*. Sevilha: [s.n.], 2002, p. 57-69, 2002.

GRAUER, G. F.; LANE, I. F. Insuficiência renal aguda. In: ETTINGER, S. J.. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato** / Stephen J. Ettinger; tradução

Sônia de Aguir Gomes do Nascimento, Fernando Gomes do Nascimento. - São Paulo: Manole, 1992.2557p: il.

GRAUER, G. F. Introduction: Proteinuric renal disease. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 119-120, 2011.

HARST, V. D.; BULL, S.; LAFFONT, C. M.; KLEIN, W. R. *Gentamicin nephrotoxicity: a comparison of in vitro findings with in vivo experiments in equines*. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 29, n. 3, p. 247-261, 2005.

HENDRIX, Charles M. (Ed.). **Procedimentos laboratoriais para técnicos veterinários**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2005. 556 p. Tradução Paulo Marcos Agria de Oliveira.

IRIS. IRIS Staging of CKD. **IRIS (International Renal Interest Society)**, 2017. Disponível em < http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf >. Acesso em: 15 Jul. 2019.

KAZIMOTO, Thaís Aparecida et al. Impact of 4% Deltamethrin-Impregnated Dog Collars on the Prevalence and Incidence of Canine Visceral Leishmaniasis. **Vector-borne And Zoonotic Diseases**, [s.l.], v. 18, n. 7, p.356-363, jul. 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2017.2166>.

KILLICK-KENDRICK, R. The life cycles of *Leishmania* in the sand fly and transmission of leishmaniasis by bite. In: **CANINE LEISHMANIASIS: MOVING TOWARDS A SOLUTION**, 2., 2002, Sevilha. *Proceedings of the second international canine leishmaniasis forum*. Sevilha: [s.n.], 2002, p. 57-69, 2002.

LARA-SILVA, F. O.; MICHALSKY, E. M.; FORTES-DIAS, C. L.; FIUZA, V. O. P.; PESSANHA, J. E. M.; REGINA-SILVA, S.; AVELAR, D. M.; SILVA, M. A.; LIMA, A. C. V. M. R.; COSTA, A. J. A.; MACHADO-COELHO, G. L. L.; DIAS, E. S. Epidemiological aspects of vector, parasite, and domestic reservoir in areas of recent transmission and no reported human cases of visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**, Nova York, v. 148, n. 1, p. 128-136, abr. 2015.

LEISHMAN, W.B. On the possibility of the occurs of trypanosomiasis in India. *British Medical Journal*, 1: 1252-1254, 1903.

LEITE, A. I.; ARAUJO, L. B. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 42, n. 3, p. 301-308, jul.-set. 2013.

MIGONE, L. E. Un caso de Kalazar em Assuncion (Paraguay). **Bulletin Societe Pathologic Exotique**, 6: 118-120, 1913

MIRÓ, G.; MATEO, I.; CAÑAVATE, C.; NIETO, J.; MONTROYA, A.; GALY, S.; MÉDAILLE, C.; ALVAR, J. Miltefosine: A new treatment for canine leishmaniosis. Preliminary results. In: **WORLDLEISH**, 3., 2005, Palermo-Terrasini. *Abstract book of Third World Congress on Leishmaniosis*. Sicília: [s.n.], 2005. p. 171.

MONTALVO, A. M.; FRAGA, J.; MONZOTE, C. L.; GARCIA, G.; FONSECA, L. Diagnóstico de la leishmaniasis: de la observación microscópica del parásito a la detección del ADN. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, Habana, v.64 ,n. 2, 2012.

NIETO, J.; SAUGAR, J. M.; MIRET, J.; GONZÁLES, F. La Leishmaniosis canina. 1a Parte.Terapéutica. **Inf. Vet. Revista Oficial del Consejo General de Colegios Veterinarios de España**, junho, p. 34-40, 2005.

NICOLLE C., COMTE C. Origine du Kalaazar. Academy of Science, 146: 789, 1908.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE - OPAS. **Encuentro sobre vigilancia, prevención y control de leishmaniasis visceral (LV) en el Cono Sur de Sudamérica. Foz do Iguaçu, Brasil. 2009.** Disponível em: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16961&Itemid=, Acesso em: 10 Agosto 2019.

ORTIZ, R. C.; ANVERSA, L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 1, p. 97-104, jan-mar. 2015.

PENNA, H. A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brasil Médico**, 48: 949-950, 1934.

PEÑA, M. T.; ROURA, X.; DAVIDSON, M.G. Ocular and periocular manifestations of leishmaniasis in dogs: 105 cases (1993- 1998). **Vet. Ophthalm.**, v. 3, p. 35-41, 2000.

PROVERBIO, Daniela et al. *Proteinuria reduction after treatment with miltefosine and allopurinol in dogs naturally infected with leishmaniasis.* **Veterinary World**, [s.l.], v. 9, n. 8, p.904-908, ago. 2016. Veterinary World. < <http://dx.doi.org/10.14202/vetworld.2016.904-908> ≥. Acesso em: 10 Jul. 2019

QUEIROZ, Paula Viviane de Sousa. Aspectos clínicos e imunológicos da infecção por *Leishmania Infantum* Chagasi em cães do Rio Grande do Norte / Paula Vivianne Souza de Queiroz. Natal/RN. 2011. 134 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2011.

ROSSING, P.; HOMMEL, E.; SMIDT, U. M.; PARVING, H. H. Reduction of albuminuria predicts beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. **Diabetologia**, Bristol, v. 37, n. 5, p. 511-516, 1994.

SAUQUILLO, M. C. T. La Leishmaniosis canina. 2a Parte. Manifestaciones oculares em la leishmaniosis canina. **Inf. Vet. Revista Oficial del Consejo General de Colegios Veterinarios de España**, setembro, p. 39-43, 2005.

SILVA JUNIOR, Geraldo Bezerra da; BARROS, Elvino José Guardão; DAHER, Elizabeth de Francesco. *Kidney involvement in leishmaniasis—a review.* **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.434-440, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.11.013>.

SILVA, Francinaldo S.. Revista Trópica – Ciências Agrárias e Biológicas V.1, n. 1, p. 20, 2007 Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. **Revista Tropical: Ciências Agrárias e Biológicas**, Chapadinha -ma, v. 1, n. 1, p.20-32, jan. 2007. Semestral.

SILVA, Sydney Magno da. **Avaliação clínica e laboratorial de cães naturalmente infectados por Leishmania (Leishmania) chagasi (Cunha & Chagas, 1937), submetidos a um protocolo terapêutico em clínica veterinária de Belo Horizonte**. 2007. 133 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Curso de Parasitologia, Departamento de Parasitologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/1843/SAGF-765GJ2>>. Acesso em: 28 jul 2019.

SOLANO-GALLEGO, Laia et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites & Vectors**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.86-102, 2011. Springer Nature. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>>. Acesso em: 10 de julho.2019

THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. 582 p.

TORRES-GUERRERO, E.; QUINTANILLA-CEDILLO, M.R.; RUIZ-ESMENJAUD, J.; ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, p. 1-15, 2017.

UECHI, M.; TERUI, H.; NAKAYAMA, T.; ISHIKAWA, R.; WAKAO, Y.; TAKAHASHI, M. *Evaluation of urinary enzymes in dogs with early renal disorder*. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 56, n. 3, p. 555-556, 1994.

XIMENES, M. F. F. M.; SILVA, V. P. M.; QUEIROZ, P. V. S.; REGO, M. M.; ORTEZ, A. M. C; BATISTA, L. M. M.; MEDEIROS, A. S; JERONIMO, S. M. B. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e leishmanioses no Rio Grande do Norte, nordeste do Brasil - Reflexos do ambiente antrópico. **Neotropical Entomology**, Londrina, v. 36, n. 1, p. 128-137, jan.-fev. 2007.

ZATELLI, A.; BORGARELLI, M.; SANTILLI, R.; BONFANTI, U.; NIGRISOLI, E.; ZANATTA, R.; TARDUCCI, A.; GUARRACI, A. Glomerular lesions in dogs infected with *Leishmania* organisms. *American Journal of Veterinary Research*, v.64, n.5, p.558-561, 2003.