

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO E DO ESTÁGIO
SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO NA ÁREA DE MEDICINA
VETERINÁRIA PREVENTIVA**

**AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE GLICOSE E SUA
RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES CLÍNICAS EM CÃES COM
LEISHMANIOSE CANINA**

JOÃO VICTOR DE JESUS

NOSSA SENHORA DA GLÓRIA-SE

2024

JOÃO VICTOR DE JESUS

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO E DO ESTÁGIO
SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO NA ÁREA DE MEDICINA
VETERINÁRIA PREVENTIVA**

**AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE GLICOSE E SUA
RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES CLÍNICAS EM CÃES COM
LEISHMANIOSE CANINA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), referente ao curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Sergipe (UFS) - Campus Sertão, como requisito final para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Victor Fernando Santana Lima.

NOSSA SENHORA DA GLÓRIA-SE

2024

JOÃO VICTOR DE JESUS

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO E DO ESTÁGIO
SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO NA ÁREA DE MEDICINA
VETERINÁRIA PREVENTIVA**

**AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE GLICOSE E SUA
RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES CLÍNICAS EM CÃES COM
LEISHMANIOSE CANINA**

Aprovado em: ____/____/____

Nota: _____

BANCA EXAMINADORA:

Professor Dr. Victor Fernando Santana Lima

Departamento de Medicina Veterinária do Sertão-UFS-Campus Sertão
(Orientador)

Professora Dra. Kalina Maria de Medeiros Gomes Simplício

Departamento de Medicina Veterinária do Sertão-UFS-Campus Sertão
(Examinador 1)

Professor Me. Matheus Resende Oliveira

Departamento de Medicina Veterinária do Sertão-UFS-Campus Sertão
(Examinador 2)

NOSSA SENHORA DA GLÓRIA-SE

2024

IDENTIFICAÇÃO

Discente: João Victor de Jesus

Número de Matrícula: 202000135794

Orientador: Professor Dr. Victor Fernando Santana Lima

LOCAL DE ESTÁGIO:

Secretaria Municipal de Saúde de Nossa Senhora da Glória, Centro de Acolhimento de Animais Provisório (CAAP).

- Endereço: Rua Antônio Francisco de Souza, Centro.

- Supervisora: Jessica Rosa Figueiredo.

- Titulação: Médica Veterinária.

- Período de Estágio: De 16/04/2024 até 22/08/2024.

COMISSÃO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO DO CURSO:

Profª Dra. Clarice Ricardo de Macedo Pessoa

Profª Dra. Glenda Lídice de Oliveira Cortez Marinho

Profª Dra. Kalina Maria Medeiros Gomes Simplício

Prof Dr. Thiago Vinícius Costa Nascimento

Prof Dr. Victor Fernando Santana Lima

EPÍGRAFE

*“Se fiz descobertas valiosas,
foi mais por ter paciência do que qualquer outro talento.”*

Isaac Newton

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter permitindo-me aproximar-se até esta ocasião solene e por todas as bênçãos a mim concedidas, por me fortalecer e me guiar em todos os momentos de fraqueza, nos quais pensava que não ia chegar até esse momento, e eis-me aqui! Pois o senhor diz: “Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar” -Josué 1:9.

À minha querida mãe, Maria Silvânia de Jesus, por todos os ensinamentos, sobre ser um homem honrado e de caráter, por desde sempre protagonizar o papel de dupla jornada, de Mãe e Pai, e por dedicar a sua vida, em vida, a cuidar da minha, por todo apoio, incentivo, positivismo, zelo, amor e cuidado, a minha profunda gratidão e amor eterno. Esta conquista é mais sua do que minha. Sou o que sou, não por ser, muito menos por querer, mas sim por vir de onde vim, de ti! Ao meu irmão e amigo Marcos Evangelista de Jesus, o meu muito obrigado.

À minha incrível namorada, companheira, amiga e confidente Michelle Evangelista Soares, por ter partilhado esse fardo comigo, por todas as noites e madrugadas em claro sempre me auxiliando, e tornando esta jornada mais leve e agradável e por ser meu porto seguro em momentos nada seguros. À minha cunhada Mayra Evangelista Soares e minha sogra Jane Celma a vocês três dedico o meu amor e gratidão.

Ao meu amigo e quase irmão Ezequiel de Araújo e aos seus pais agradeço por toda consideração e cuidado comigo e com os meus.

Ao meu digníssimo orientador, o Professor Victor Fernando Santana Lima, por ser um exemplo de profissional a ser seguido, e por ter visto potencial, e sobretudo acreditado em mim, além de todas as oportunidades a mim concedidas, minha profunda gratidão.

À amizade que fiz durante o período de graduação e que vai além da universidade, Matheus Resende Oliveira, o meu muito obrigado por todas as parcerias e ensinamentos.

Por fim, agradeço a todos os professores da Universidade Federal de Sergipe - Campus do Sertão.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%: Porcentagem

®: Marca Registrada

μL: Microlitro

ATP: Adenosina Trifosfato

CEUA: Comissão de Ética na Uso de Animais

CFMV: Conselho Federal de Medicina Veterinária

CONEPE: Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão

CRMV: Conselho Regional de Medicina Veterinária

DMVS: Departamento de Medicina Veterinária do Sertão

DRC: Doença Renal Crônica

DTN: Doença Tropical Negligenciada

EDTA: Ácido Etilenodiaminotetracético

ELISA: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

ESO: Estágio Supervisionado Obrigatório

G6PD: Glicose-6-Fosfato Desidrogenase

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

IL-2: Interleucina -2

IFN-γ: Interferon-gamma

IPE: Insuficiência Pancreática Exócrina

LCan: Leishmaniose Canina

LC: Leishmaniose Cutânea

LCD: Leishmaniose Cutânea Difusa

LCL: Leishmaniose Cutânea Localizada

LMC: Leishmaniose Mucocutânea

LV: Leishmaniose Visceral

MPCG: Medidor Portátil de Glicose Capilar Plasmática

OMS: Organização Mundial Da Saúde

PAF: Punção por Agulha Fina

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

RIFI: Reação de Imunofluorescência Indireta

SER: Sistema Reticuloendotelial

SNC: Sistema Nervoso Central

SRD: Sem Raça Definida

TCC: Trabalho de Conclusão de Curso

TCD4+: Linfócitos TCD4+

TCD8+: Linfócitos TCD8+

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Th1: *T helper 1*

Th2: *T helper 2*

TNF- α : Fatores de Necrose Tumoral -alfa

TR DPP: Teste Rápido *Dual Path Platform*

UFS: Universidade Federal de Sergipe

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Pacientes atendidos no Centro de Acolhimento Provisório de Animais durante o período de ESO. A: Cão apresentando massas tumorais em cavidade oral sugestivo por vírus do gênero *Papilomavírus*; B e C: Cães com alterações na genitália externa com suspeitas de Tumor Venéreo Transmissível (TVT); D e F: Cães com alterações dermatológicas; E: Cão com alteração no pavilhão auricular.

Figura 2: Tumor venéreo Transmissível, hemoparasitos e bactérias identificados em *Canis lupus familiares*. A: Neoplasia de células redondas com núcleos redondos e excêntricos, cromatina grosseira e nucléolo único, assim como citoplasma basofílico e vacúolo bem delimitados. B: Forma amastigota de *Leishmania* sp. em punção por agulha fina de linfonodo poplíteo. C: Gametócito de *Hepatozoon* sp. em leucócito canino. D: *Malassezia* em citologia otológica. E: bacilos bacterianos presentes em pavilhão auricular em cão com otite externa.....5

Figura 3: Parasitos gastrointestinais identificados em amostras fecais de *Canis lupus familiares*. A: *Ancylostoma* sp. B: *Entamoeba* sp. C: *Toxocara* sp.....6

Figura 4: Georreferenciamento da área de estudo.....26

Figura 5: Mapa de densidade de Kernel, da distribuição espacial dos cães com Leishmaniose, apresentando síndromes hipoglicêmicas.....28

Figura 6: Mapa de densidade de Kernel, da distribuição espacial dos cães com Leishmaniose, no grupo euglicêmico.....29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Avaliação da frequência das variações nos níveis glicêmicos dos cães naturalmente infectados com LCan, classificados como hipoglicêmicos.....27

Gráfico 2: Avaliação da frequência das variações nos níveis glicêmicos dos cães naturalmente infectados com LCan, classificados como euglicêmicos.....29

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO	2
2.1	SECRETÁRIA MUNICIPAL DE SAÚDE	2
2.1.1	Descrição do local de estágio	2
2.1.2	Descrição das atividades desenvolvidas	2
2.2	Casuística	2
2.2.1	Atendimentos ambulatoriais	2
2.2.2	Exames laboratoriais	4
3.	REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1	Introdução	8
3.2	Leishmanioses	9
3.3	Leishmaniose Canina	15
3.4	Glicose	19
3.5	Alterações pancreáticas na LCan	21
3.6	Alterações hepáticas ocasionadas pela LCan	22
3.7	Relação: Glicose, Hospedeiro, Agente e Vetor	23
4.	OBJETIVO	24
4.1	Geral	24
4.2	Específicos	24
5.	METODOLOGIA	25
5.1	Aspectos éticos	25
5.2	Área de estudo	25
5.3	Delineamento do estudo	26
5.4	População amostral e avaliação clínica	26
5.5	Seleção e diagnóstico da LCan	27
5.8	Mensuração dos níveis glicêmicos por meio de medidor portátil de glicose capilar plasmática (MPGCP) On Call Plus II®	27
5.9	Análise estatística	27
6.	RESULTADOS	28
7.	DISCUSSÕES	32
8.	CONCLUSÃO	35
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35

10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
------------	--	-----------

RESUMO

O presente estudo relata as atividades realizadas durante a execução do Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO) do discente João Victor de Jesus, no período de 16 de abril a 22 de agosto de 2024, totalizando 728 horas, onde foi realizado na área de Medicina Veterinária Preventiva, sob supervisão da Médica Veterinária (CRMV/SE), Jessica Rosa Figueiredo. Assim, o estágio foi realizado na Secretaria Municipal de Saúde, localizada no município de Nossa Senhora da Glória, Sergipe. *A posteriori*, realizou-se a incorporação do tema como Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado “Avaliação das concentrações séricas de glicose e sua relação com as alterações clínicas em cães com leishmaniose canina”, levando ao discente o despertar, sobre a relevância das atividades profissionais, no que tange a área das pesquisas científicas, habilidades aplicadas a campo, raciocínio clínico, relação parasito-hospedeiro e a associação da fisiopatologia com os sinais clínicos das diversas enfermidades infecciosas de relevância para a Saúde Pública.

Palavras-chave: Bem-estar, Medicina Veterinária, Parasitos, Saúde Pública.

1. INTRODUÇÃO

Em relação ao Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO), bem como o Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), ambos estão integralizados no último bloco (ciclo IV), configurando-se como estrutura curricular padrão e obrigatória para o curso de bacharelado em Medicina Veterinária, na Universidade Federal de Sergipe, Campus do Sertão, localizado na Rodovia Engenheiro Jorge Neto, km 3, Silos, Nossa Senhora da Glória, Sergipe, Nordeste do Brasil.

Cabe destacar, que esta é uma etapa fundamental para os graduandos, uma vez, que os discentes têm a autonomia de escolher diversas áreas com as quais se identifiquem para a realização de atividades das mais variadas finalidades, vivenciando rotinas de instituições e/ou profissionais da área da Medicina Veterinária, tendo como principal objetivo o desenvolvimento de habilidades técnicas, científicas e cognitivas aplicadas ao amplo campo da Saúde Única, que engloba a saúde animal, saúde humana e saúde ambiental (CONEPE, 2015).

Na ordem cronológica, o ESO caracteriza-se como a primeira fase a ser realizada pelos estudantes, durante esta fundamental etapa, o aluno deverá de maneira obrigatória desempenhar atividades condizentes com a sua referida formação acadêmica, de acordo com o Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV, 1968). Contabilizando uma duração total de no mínimo 630 horas, correspondendo desta forma a 42 créditos, cumprido assim em uma única etapa, sendo todas as atividades por ele desenvolvida supervisionadas por um supervisor técnico, e desenvolvido pelo aluno um relatório final de estágio supervisionado, instruído sob a supervisão do orientador pedagógico e encaminhado para a banca examinadora (DMVS, 2023).

Posteriormente, dá-se início ao TCC, totalizando uma carga horária total de 90 horas, caracterizado pela construção de uma monografia, que poderá ser de um relato de caso clínico e/ou pesquisa científica, devendo ser realizado sob a supervisão do seu orientador acadêmico, com temas, abordando conhecimentos de sua área de graduação presenciadas durante seu estágio curricular (CONEPE, 2015; DMVS, 2023).

A Medicina Veterinária surge com finalidade de promover o bem-estar e a saúde animal, atenuando assim as enfermidades que os atingem. Entretanto, quando se debate o surgimento da Medicina Veterinária Preventiva, observa-se a abrangência do papel do Médico Veterinário e o seu comprometimento com a saúde animal, saúde humana e a

saúde ambiental, corroborando a sua importância no âmbito da Saúde Pública (Cruz *et al.*, 2020).

Diante da importância, da Medicina Veterinária Preventiva, a escolha assertiva do estágio nesta área, permitiu uma maior vivência e aprendizado neste âmbito. Por fim, concluindo assim o Trabalho de Conclusão de curso. Foi-se então, concretizado um estudo intitulado avaliação das concentrações séricas de glicose e sua relação com as alterações clínicas em cães com Leishmaniose Canina.

2. RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO

2.1 SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

2.1.1 Descrição do local de estágio

As atividades foram desenvolvidas na Secretária Municipal de Saúde, situada na Rua Antônio Francisco de Souza, bairro Centro, na cidade de Nossa Senhora da Glória - SE. O qual foi conduzido no período de 16 de abril a 22 de agosto de 2024 das 08:00 às 12:00 e das 14:00 às 18:00 de segunda a sexta-feira, sob a supervisão da Médica Veterinária Jessica Rosa Figueiredo. Sobretudo, realização de atividades no Centro de Acolhimento de Animais Provisório (CAAP), este considerado um anexo da Secretária de Saúde.

2.1.2 Descrição das atividades desenvolvidas

Durante o período referido de ESO, foi realizado o acompanhamento de atendimentos clínicos de cães recebidos no setor responsável da Secretária da Saúde de Nossa Senhora da Glória, no Centro de Acolhimento de Animais Provisório (CAAP). Realizando coletas de amostras de material biológico para fins diagnósticos, hemogramas e exames parasitológicos.

2.2 Casuística

2.2.1 Atendimentos ambulatoriais

Durante o período de estágio foi realizado o atendimento de 70 cães, dos quais 57,14% (n= 40/70) eram fêmeas e 42,86% (n= 30/70) pertenciam ao sexo masculino, 27,14% (n= 19/70) apresentavam idade \leq cinco meses de idade, já 72,86% (n= 51/70)

cães eram adultos, é válido destacar ainda que, 100% (n= 70/70) desses animais eram considerados Sem Raça Definida (SRD). Todos os animais, passaram pelas quatro etapas previamente estabelecidas, compostas por 1) Anamnese; 2) Exame clínico geral; 3) Avaliação da pele e anexos cutâneos; e por fim 4) coleta de amostras biológicas.

Em relação às enfermidades identificadas e suspeitas durante os atendimentos, cabe destacar a papilomatose canina diagnosticada pelos aspectos macroscópicos de massas tumorais na cavidade oral em 2,86% (n= 2/70) dos cães, (Figura 1-A). Também foram constatados Tumores Venéreos Transmissíveis Caninos (TVTCs) em 2,86% (n= 2/70) dos pacientes (Figura 1-B; C), que após os exames clínicos foram confirmados por exames citológicos (Figura 2-A). Ainda, alterações dermatológicas em 28,57% (n= 20/70) dos cães atendidos (Figura 1-D; F), bem como alterações no conduto auditivo em 28,57% (n= 20/70) dos animais atendidos (Figura 1-E).

Figura 1: Pacientes atendidos no Centro de Acolhimento Provisório de Animais durante o período de ESO. A: Cão apresentando massas tumorais em cavidade oral sugestivo por vírus do gênero *Papilomavírus*; B e C: Cães com alterações na genitália externa com suspeitas de Tumor Venéreo Transmissível (TVT); D e F: Cães com alterações dermatológicas; E: Cão com alteração no pavilhão auricular.



Fonte: Acervo do autor, (2024).

Todos os animais adultos, que corresponderam a 72,86% (n= 51/70) passaram por um processo de triagem para a detecção de Leishmaniose Canina (LCan), com a utilização do teste rápido TR DPP[®] LVC – Bio-Manguinhos. Por ser um imunoenensaio cromatográfico Dual Path Platform (DPP[®]), o teste permite o uso de soro, plasma e até sangue total venoso. Neste teste de triagem 3,92% (n= 2/51) dos animais apresentaram anticorpos anti-*Leishmania*.

2.2.2 Exames laboratoriais

No período de estágio foram analisadas, dos 70 animais recebidos, foram colhidas 145 amostras biológicas, as quais , 35,9% (n= 52/145) foram amostras sanguíneas; 17,2% (n= 25/145) pelo e anexos cutâneos; 16,6% (n= 24/145) conteúdo de linfonodos poplíteos, em que dessas amostras, 8,3% (n= 2/24) foi para a pesquisa de formas amastigotas de *Leishmania* sp. e 91,7% (n= 22/24) para pesquisa de demais hemoparasitos; 13,8% (n= 20/145) amostras fecais; 13,8% (n= 20/145) amostras do pavilhão auricular; 2,7% (n= 4/145) amostras de secreção de genitália externa.

Durante a análise dos exames solicitados, como as avaliações dos esfregaços sanguíneos, 100% (n= 52/52) das amostras foram negativas para a pesquisa de hemoparasitos. Já nas análises citológicas por *imprint*, foi possível identificar neoplasias de células redondas, que corresponderam a 100% (n= 4/4) amostras biológicas avaliadas, em que 75% (n= 3/4) eram fêmeas e machos 25% (n= 1/4) (Figura 2.A).

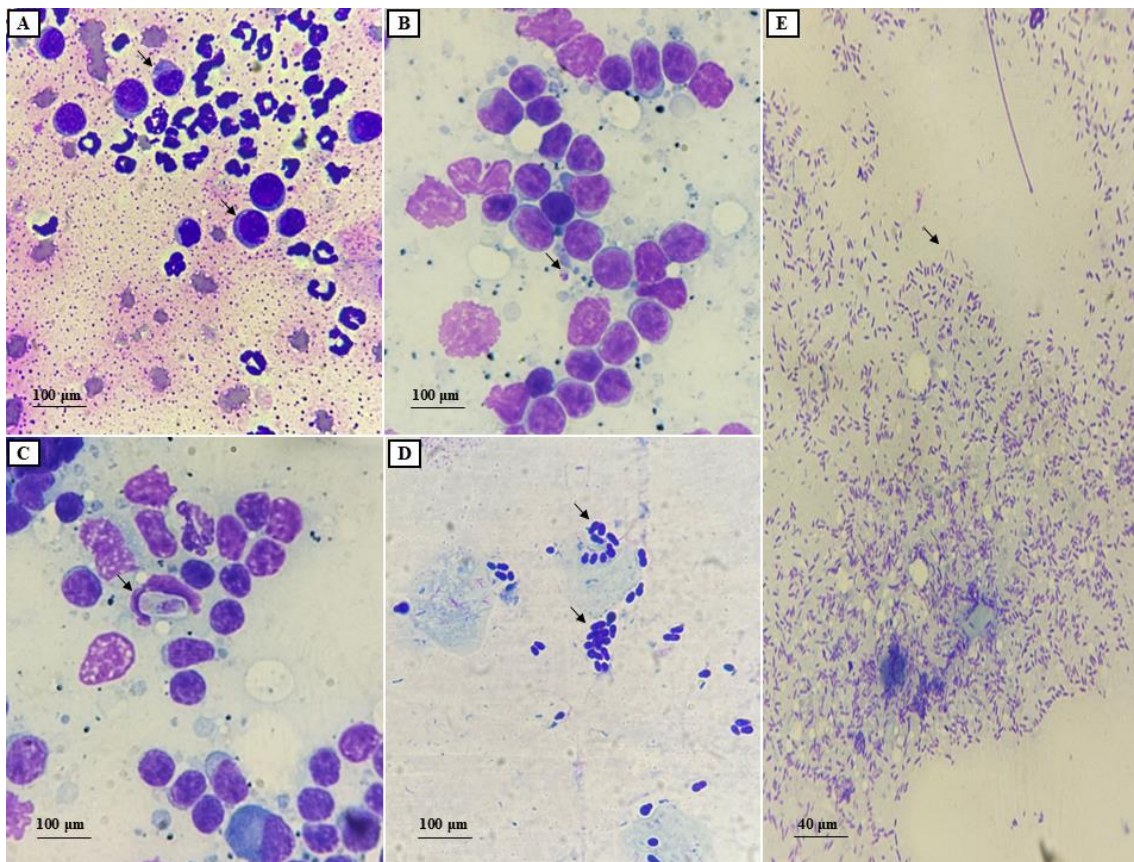
As colheitas de Punção por Agulha Fina (PAF) de linfonodos poplíteos para detecção de formas amastigotas de *Leishmania* sp., foi realizado somente nos animais que passaram pela triagem e foram reagentes no TR DPP[®] LVC. Assim, 3,92% (n= 2/51) destes animais reagentes, 100% (n= 2/2) foram parasitologicamente positivos na Punção por Agulha Fina dos gânglios linfáticos, os quais foram considerados positivos para leishmaniose. Nas amostras destes cães, foi possível a visualização de ao menos uma forma amastigota de *Leishmania* sp. (Figura 2.B).

Ainda no que se refere aos exames laboratoriais de (PAF) de linfonodos para detecção de hemoparasitoses, em 22,7% (n= 5/22) foram detectados gametócitos de *Hepatozoon* sp. sendo 60% (n= 3/5) em filhotes com idade igual ou inferior a cinco meses

de idade e 40% (n= 2/5) em adultos (Figura 2.C). Já nas amostras de citologia otológica, 40% (n= 8/20) das amostras avaliadas foram diagnosticadas *Mallasezia* sp. (Figura 2.D) e em 10% (n= 2/20) das amostras foi observado a presença bactérias do tipo bacilos (Figura 2.E).

Os exames realizados no pelo e anexos cutâneos, foram subdivididos em tricograma e raspado cutâneo, dos quais 40% (n= 10/25) eram correspondentes a exames de tricograma, em que 100% (n= 10/10) dessas amostras foram negativas para a pesquisa de ectoparasitos. Já os outros 60% (n= 15/25) das amostras foram referentes a raspados cutâneos em que 66,7% (n= 10/15) destes raspados foram positivos para *Demodex* sp.

Figura 2: Tumor venéreo Transmissível, hemoparasitos e bactérias identificados em cães (*Canis lupus familiares*). A: Neoplasia de células redondas com núcleos redondos e excêntricos, cromatina grosseira e nucléolo único, assim como citoplasma basofílico e vacúolo bem delimitados. B: Forma amastigota de *Leishmania* sp. em punção por agulha fina de linfonodo poplíteo. C: Gametócito de *Hepatozoon* sp. em leucócito canino. D: *Malassezia* em citologia otológica. E: Bactérias do tipo bacilos presentes em pavilhão auricular em cão com otite externa.



Fonte: Acervo do autor, (2024).

Cabe destacar que apenas 1,4% (n= 1/70) dos animais apresentaram coinfeção entre hemoparasitoses. A multinfecção se deu em uma cadela SRD apresentando formas amastigotas de *Leishmania* sp. e *Hepatozoon* sp.. Ambos os parasitos foram visualizados em uma mesma lâmina de Punção por Agulha Fina (PAF). Além destas duas hemoparasitoses o animal ainda apresentava Tumor Venéreo Transmissível Canino (TVTC).

Já na avaliação das amostras fecais dos caninos, 100% (n= 20/20) das amostras avaliadas foram positivas para parasitos gastrointestinais mediante a técnica parasitológica de Mini-FLOTAC[®], em que 50% (n= 10/20) das amostras apresentavam multinfecção entre *Ancylostoma* sp. e *Entamoeba* sp.. Cinco animais, 25% (n= 5/20), exibiam multinfecção entre *Ancylostoma* sp., *Entamoeba* sp. e *Toxocara* sp. Por fim, 25% (n= 5/20) das amostras, pertencentes a cinco animais, apresentaram monoinfecção por *Toxocara* sp. (Figura 3).

Figura 3: Parasitos gastrointestinais identificados em amostras fecais de cães (*Canis lupus familiares*). A: *Ancylostoma* sp. B: *Entamoeba* sp. C: *Toxocara* sp.



Fonte: Acervo do autor, (2024).

**AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE GLICOSE E SUA
RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES CLÍNICAS EM CÃES COM
LEISHMANIOSE CANINA**

[Trabalho de conclusão de curso]

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Introdução

A glicose é um monossacarídeo encontrado em abundância nos seres vivos, além de ser necessário para a homeostasia do organismo, sendo a principal fonte de energia. Alguns estudos demonstram a sua utilização em diversos estágios de desenvolvimento das espécies de *Leishmania*, sendo então fundamental para sua sobrevivência e virulência (Saunders *et al.*, 2011; Saunders *et al.*, 2014). Assim como também a maior parte das enzimas fruto do catabolismo da glicose são essenciais para os protozoários da ordem trypanosomatidae (Michels, 1988; Croft e Coombs, 2003).

Sabe-se que as formas promastigotas encontram-se em um ambiente favorável dentro do intestino dos insetos vetores, encontrando ali um ambiente consideravelmente alcalino e com níveis abundantes de glicose. Todavia dentro do vacúolo parasitofóro (fagolisossoma) no hospedeiro vertebrado, encontram um ambiente inóspito, onde há a diminuição do pH e escassez de glicose (Rosenzweig *et al.*, 2008; McConville e Naderer, 2011).

Diante disso, Subramanian *et al.*, (2015) descrevem as diversas facetas da metabolização energética da *L. infantum*, relatando características sobre o metabolismo desse agente infeccioso sob inúmeras e adversas condições ambientais. A glicose é uma das principais fontes de carbono utilizadas para produzir adenosina trifosfato (ATP) (Bringaud *et al.*, 2006). O que segundo essas afirmações, é possível se deduzir acerca da justificativa dos variados níveis glicêmicos e das diversas sintomatologias dos cães naturalmente infectados com a LCan, o que além do intenso parasitismo nos órgãos reguladores dos níveis séricos de glicose, o parasito faz uso da glicose no hospedeiro para a sua sobrevivência.

Alguns estudos demonstram a relação entre os estados de hipoglicemia em cães e a infecção de protozoários. Keller *et al.*, (2004), discorrem sobre a prevalência e associação dos fatores de riscos da hipoglicemia em cães infectados com protozoários da ordem piroplasmida do gênero *Babesia*. No entanto, ainda não existem trabalhos na literatura que relatem se a infecção pode influenciar os níveis séricos de glicose em cães naturalmente infectados por *Leishmania* spp., nem sua relação com os sinais clínicos.

Entretanto, sabe-se que a euglicemia é de fundamental importância para as células do sistema mononuclear fagocitário, essencial para permitir ao hospedeiro debelar qualquer tipo de parasito. Segundo Lang e Dobrescu (1991), discorrem que há depressão significativa da atividade do sistema reticuloendotelial (SER) em eliminar microrganismos patogênicos em estados de hipoglicemia. Dessa maneira infere-se que a euglicemia é de extrema importância para a função fagocítica (Buchanan e Filkins, 1976).

Diante dos argumentos supracitados e da escassez de literatura, o presente trabalho realizou a avaliação das concentrações séricas de glicose e a sua relação com as alterações clínicas em cães com leishmaniose canina.

3.2 Leishmanioses

As Leishmanioses são doenças de caráter antroponóico com vasta distribuição mundial, sendo endêmica em mais de 82 países, distribuídos nos cinco continentes (Oliveira, 2021). Ocorrendo assim de forma endêmica na África Mediterrânea, América do Sul, América Central, Europa, Oriente Médio, Sul e Sudeste Asiático (OMS, 2017). Obtendo-se um reconhecimento da Organização Mundial da Saúde, como uma doença tropical negligenciada (DTN) (OMS, 2021).

Esta enfermidade, trata-se de um problema de saúde pública, uma vez que as leishmanioses infectam tanto os animais, quanto os seres humanos (Brasil, 2007). Sendo relatadas em caninos, considerados os principais reservatórios domésticos da doença, como também em felinos que antes eram tidos como hospedeiros acidentais, e atualmente são enquadrados como elementos de destaque na cadeia epidemiológica da Leishmaniose, este fator atrelado ao aumento da domesticação destas espécies, ao se infectarem, tornam-se um fator de risco para infecção em humanos (Silva *et al.*, 2021).

Os animais de produção também estão suscetíveis a infecção, como é o caso dos equinos, que embora, sua participação no que se refere ao ciclo de transmissão ainda não seja tão bem comprovada, são considerados hospedeiros acidentais atuando assim como reservatório do agente infeccioso (Benassi *et al.*, 2018; Vieira *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2024). A doença em ruminantes é ocorrente em alguns países, estudos realizados no Sudão observou-se a positividade em 24,5% dos bovinos e em 8,5% dos caprinos avaliados nos estudos de Mukhtar *et al.*, (2000).

Em relação aos casos em seres humanos de acordo com o Ministério da Saúde (2020), de todos os casos contabilizados em toda a América Latina, 90% deles ocorrem no território brasileiro, sendo em torno de 3.500 casos registrados anualmente nos seres humanos, onde sua letalidade vem aumentando gradativamente ultrapassando a taxa de 3,2% no ano de 2000 para 9,5% em 2020 (Neves, 2016; Brasil, 2020).

No que confere, sobre a epidemiologia da doença, cabe destacar que casos de Leishmaniose em humanos e animais, já foram descritos em vários estados do Brasil, como Maranhão (Alencar e Figueiredo, 2018), Pará (Souza *et al.*, 2023), Sergipe (Oliveira *et al.*, 2021), Ceará (Sousa *et al.*, 2018), Piauí (Batista *et al.*, 2021), Bahia (Maia *et al.*, 2018), Minas Gerais (Gusmão *et al.*, 2014), Tocantis (Jayme *et al.*, 2016), Alagoas (Lira *et al.*, 2020), Roraima (Evangelista e Sibajev, 2012), Pernambuco (Soares *et al.*, 2016), Amazonas (Estumano *et al.*, 2020), Rondônia (Junior *et al.*, 2022), Paraná (Bassotto, 2021), São Paulo (Santos *et al.*, 2020), Santa Catarina (Nasser e Will, 2020), Rondônia (Cabral *et al.*, 2021), Goiás (Oliveira *et al.*, 2023) Rio Grande do Norte (Figueiredo *et al.*, 2019), dentre várias outras unidades federativas.

As Leishmanioses são causadas por agentes infecciosos, sendo eles protozoários da família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania*, sendo catalogadas em torno de 30 espécies, das quais 21 apresentam grande potencial zoonótico (Dantas-Torres, 2006; Lessa *et al.*, 2007; OMS, 2016; Estevam, 2023). No Brasil, as maiores ocorrência das Leishmanioses estão concentradas nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Guesser, 2022).

No território brasileiro existem mais de seis espécies de parasitos do gênero *Leishmania*, subdivididos em 2 subgêneros. O *Leishmania*: *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* bem como *Leishmania* (*L.*) *amazonenses*; e o subgênero *Viannia*: *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis*, *Leishmania* (*V.*) *lainsoni*, *Leishmania* (*V.*) *shawi*, *Leishmania* (*V.*) *naiffi*, *Leishmania* (*V.*) *lindenbergi* e *Leishmania* (*V.*) *braziliensis* (Basano e Camargo, 2004; Silva *et al.*, 2008; Lainson, 2010; Azevedo e Marcili, 2020).

No que se refere a sua transmissão, destaca-se o envolvimento de insetos flebotomíneos fêmeas, como vetores naturais da leishmaniose, sendo estes da ordem Díptera, família Psychodidae pertencentes a Subfamília Phlebotominae. Dentre as inúmeras espécies, apenas algumas delas são de interesse científico e médico veterinário,

exercendo um papel epidemiológico para a doença (Basano e Camargo, 2004; Ready, 2013).

Nas Américas, são relatados em torno de 549 táxons, sendo 532 ainda descritos e 17 fósseis (Galati, 2021). Apresentam uma vasta distribuição geográfica, exibindo uma alta adaptabilidade as mais variedades climáticas e altitudes, estando presentes nos mais diversos ambientes sejam eles, no ambiente silvestre, rural ou urbano, intensificando ainda mais a epidemiologia da enfermidade (Guessser, 2022).

Em relação a fauna de flebotomíneos no Brasil, têm-se que há uma forte presença do gênero *Lutzomyia*, considerado o principal gênero associado a transmissão do agente infeccioso, sendo confirmadas cerca de 22 espécies presentes no território nacional. Camargo-Neves *et al.*, (2002), identificaram no estado de São Paulo, no período de 1986 a 1995, 22 espécies deste Gênero, o *Lutzomyia intermedia*, *L. pascalei*, *L. fischeri*, *L. lenti*, *L. whitmani*, *L. cortelezzii*, *L. migonei*, *L. arthuri*, *L. pessoai*, *L. ayrozai*, *L. firmatoi*, *L. pestanai*, *L. monticola*, *L. longipalpis*, *L. alfabética*, *L. edwardsi*, *L. shannoni*, *L. borgmeieri*, *L. lloydi*, *L. petropolitana*, *L. misionensis* *L. lanei*.

No Brasil, as espécies mais associadas à transmissão da leishmaniose, tanto para os humanos quanto para os animais, são as espécies *Lutzomyia cruzi* e *Lutzomyia longipalpis*. Trata-se de insetos fêmeas com hábitos hematófagos distribuídos nas cinco regiões no país (Silva *et al.*, 2017).

O ciclo biológico da *Leishmania* spp. é considerado um ciclo heteroxênico, caracterizado desta forma por utilizar um hospedeiro invertebrado denominado de hospedeiro paratênico, bem como de outros hospedeiros vertebrados, esse agora chamado de definitivo (Mergen e Souza, 2023).

Dessa forma, cabe ainda destacar que o seu ciclo de vida engloba dois estágios denominados de amastigotas e promastigotas (Torres-Guerrero *et al.*, 2017). Sendo assim, destaca-se a forma promastigota como a forma infectante caracterizada por ser uma estrutura flagelada, sendo estas encontradas geralmente nos vetores (Wamai *et al.*, 2020).

Ao realizar o repasto sanguíneo em qualquer hospedeiro infectado, o díptero hematófago, que neste caso apenas as fêmeas que apresentam esse comportamento alimentar, acabam ingerindo macrófagos contaminados, e estes se rompem durante o seu

trajeto pelo trato digestivo e liberam as formas amastigotas de *Leishmania* spp., que por sua vez passam por uma série de adaptações biológicas, dentre elas a modificação para a forma promastigota (Oliveira, 2022).

Ao infectar o hospedeiro definitivo, o protozoário acaba modificando-se para sua outra forma chamada de amastigota, durante a sua modificação o parasito perde o seu flagelo, tornando-se um parasito intracelular, alojando-se em células do sistema mononuclear fagocitário (Torres-Guerrero *et al.*, 2017).

A patogenia da doença, envolve a replicação das formas amastigotas nos fagolisossomos das células fagocitárias, se replicando dentro dos vacúolos parasitóforos em macrófagos dos hospedeiros vertebrados, então após romperem as células, os agentes se disseminam, atingindo novos macrófagos e a corrente sanguínea, se instaurando no sistema retículo endotelial, acometendo diversos órgãos como fígado, baço e pâncreas (Dias, 2014; Borghi *et al.*, 2017; Sarwar *et al.*, 2017; Irfan *et al.*, 2022).

As principais manifestações clínicas, tanto em humanos quanto em animais pela presença das formas amastigotas são anemia, febre, caquexia, diarreia, hepatomegalia e esplenomegalia (Zulfiqar *et al.*, 2017; Silva e Winck, 2018; Lima *et al.*, 2021). Cabe ainda ressaltar, que as apresentações clínicas irão ser influenciadas e dependentes de uma gama de fatores, dos quais podemos citar e associar à virulência do parasito, a resposta do sistema imunológico de cada indivíduo frente a infecção, assim como ao local das lesões (Mokni, 2019).

Apesar de cada tipo de leishmaniose ter características particulares, as alterações cutâneas de aspectos crostosos, ulceradas, nódulos e placas, assim como a hepatoesplenomegalia em pacientes humanos e não humanos, são as apresentações mais comuns da enfermidade (Mokni, 2019). Segundo Bruni *et al.*, (2017), por conta das diversas espécies de protozoários e vetores envolvidos no ciclo da infecção, torna a epidemiologia, como também a patogenicidade da doença de extrema complexidade.

Para a detecção de *Leishmania* spp., há diversas formas de diagnóstico, dentre elas pode-se citar os métodos de diagnóstico parasitológico, considerados tradicionais, que se refere as técnicas microscópicas para a análise de aspirados do baço, gânglios linfáticos, medula óssea e comumente utilizados também a biópsia hepática (Saleem *et al.*, 2019).

Alguns testes rápidos são bastante utilizados como é o caso dos testes de anticorpos de fluorescência indireta como o TR-DPP® da Bio-Manguinhos, Fiocruz, sendo uma tecnologia brasileira, bem como o teste Kalazar Detect® da InBios International, Seattle, Estados Unidos, esses testes são baseados na detecção de anticorpos contra antígenos recombinantes como o rK26 e rK39 oriundos da *Leishmania* spp. presentes no sangue ou soro de pacientes com leishmaniose (Farshchi *et al.*, 2020; Martins *et al.*, 2020).

Outras técnicas também bastante empregadas são o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), e o teste de aglutinação direta (Garcez *et al.*, 1996; Teixeira *et al.*, 2019). Pois segundo Martins *et al.*, (2020), esses testes apresentam altos índices de especificidade e sensibilidade. Cabe destacar ainda, os exames moleculares como o de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que também apresentam uma alta especificidade e sensibilidade, entretanto requerem por serem técnicas de diagnóstico complexas, estruturas laboratoriais mais completas, munidas de equipamentos mais tecnológicos para a concretização do diagnóstico (Saleem *et al.*, 2019; Farshchi *et al.*, 2020; Mobed *et al.*, 2020). Diagnósticos rápidos e precisos são de suma importância para que se possa iniciar a terapia o quanto antes (Faria e Andrade, 2012).

No que confere sobre o tratamento desta enfermidade, há a disponibilidade de mínimos protocolos anti-*Leishmania* disponíveis no mercado, ademais esses medicamentos acabam se tornando tóxico devido ao seu uso prolongado ou criando resistência pelos parasitos (Tiwari *et al.*, 2018). Além disso, cabe destacar também que os agentes infecciosos são dotados de mecanismos de defesa que são essenciais para sobrevivência do parasito contra os ataques do sistema imunológico, e estes mecanismos estão correlacionados também a resistência aos fármacos leishmanicidas e leishmanioestáticos (Yasinzai *et al.*, 2013; Sarwar *et al.*, 2017).

Alguns fármacos são bastante difundidos e utilizados mundialmente como é o caso dos antimoniais pentavalentes, em que seu mecanismo de ação está relacionado a inibição das enzimas tripanotona redutase e topoisomerase, essa inibição ocasiona à apoptose do agente infeccioso (Rath *et al.*, 2003; Volpedo *et al.*, 2019).

Outro medicamento bastante utilizado é a anfotericina B, entretanto a sua eficácia é relativa quando se comparado com os efeitos de toxicidade no organismo, seu sítio de ação se dá através da ligação a membrana da *Leishmania*, denominada de ergosterol, o

seu ajuntamento a esta membrana torna a uma maior permeabilidade e o influxo de íons ocasionando danos celular e por fim, a morte do parasito (Singh *et al.*, 2019; Comandolli-Wyrepkowski *et al.*, 2020).

Diante da necessidade de se diminuir a toxicidade, foi-se então desenvolvida uma formulação de anfotericina B, a AmBisome® bem menos agressiva ao organismo, sendo recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Akbari *et al.*, 2017; Islan *et al.*, 2017; Burza *et al.*, 2022).

Alguns estudos de caráter randomizados abertos e multicêntricos, como os de Jha *et al.*, (2005), realizados na Índia e Wasunna *et al.*, (2005), no Quênia, relatam a eficácia e tolerância do uso da sitamaquina uma 8-aminoquinolina no tratamento dos pacientes humanos com Leishmaniose. Loiseau *et al.*, (2011), descreve que uma das principais vantagens deste medicamento é o seu curto tempo de meia-vida para ser eliminado pelo organismo, inibindo assim a probabilidade de resistência por parte do microrganismo patogênico.

Além da sitamaquina, outro fármaco de eleição de administração oral é a miltefosina, uma droga alquilfosfocolina antitumoral, sendo este o único medicamento oral permitido, seus efeitos adversos são mínimos, e os pacientes com Leishmaniose apresentam uma boa resposta ao tratamento com este medicamento (Sunyoto *et al.*, 2018).

Cabe salientar também, que alguns protocolos terapêuticos inovadores têm surgido como nova opção para o tratamento de parasitoses, como é o caso aplicação de nanopartículas de cobre para o tratamento de verminoses como a estrongiloidíase e Hemoncose, assim como doenças ocasionadas por protozoários a exemplo da criptosporidiose, toxoplasmose e sobretudo da leishmaniose (Ullah *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2023).

As vantagens dessas nanotecnologias se dão através da exorbitante eficácia na abolição dos patógenos, resultando em menores probabilidades de resistência devido as menores dosagens e duração de administração se comparado aos outros fármacos comumente utilizados (Abudalo *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2023).

Para as medidas profiláticas integradas a doença, o controle ambiental se faz de suma importância, essa prática se resume na eliminação de material orgânico, bem como na redução da umidade, visto que estes ambientes propiciam a proliferação dos

flebotomíneos (Zuben e Donalísio, 2016). Já para o controle biológico algumas pesquisas como as de Qu e Wang, (2018), e Pereira *et al.*, (2020), demonstraram em seus experimentos que algumas espécies de fungos entomoapatogênicos como é o caso do *Beuveria bassiana* e *Metarhizium anisopliae*, quando os vetores entram em contato com estes fungos acabam sendo liberadas determinadas substâncias leishmanicidas.

Já o controle químico está associado principalmente ao uso de inseticidas e repelentes como é o caso dos compostos sintéticos a base de piretróides e a cipermetrina (Brasil, 2014). Estes compostos são formulados para uso tópico a exemplo de pipetas, sprays e coleiras em cães, como também conferem proteção aos humanos através da utilização de pulverizadores e repelentes sintéticos apostos em todo ambiente como uma forma de minimizar a presença dos insetos vetores (Shimozako *et al.*, 2017; Lima, 2020).

3.3 Leishmaniose Canina

A leishmaniose Canina (LCan) é uma doença de caráter zoonótico, transmitida pelas atividades hematófagas de insetos fêmeas do gênero *Lutzomyia* (Novo Mundo) e *Phlebotomus* (Velho Mundo) de acordo com Ribeiro *et al.*, (2018).

É importante destacar, que no ciclo da leishmaniose o cão (*Cannis lupus familiaris*) desempenha um importante papel na epidemiologia da doença, sendo considerado o principal reservatório urbano do agente infeccioso (Rodrigues *et al.*, 2021).

Esta é considerada uma das enfermidades mais emergentes do mundo, devido ao seu caráter zoonótico e potencialmente fatal para cães e humanos. De todas, a espécie *L. infantum* é descrita como um dos principais agentes etiológicos causador da LCan (Gramiccia e Gradoni, 2005). A partir do descobrimento da LCan no Norte da África, mais precisamente na Tunísia, pelos pesquisadores Nicolle e Comte (1908), os cães foram apontados como principais reservatórios do protozoário do gênero *Leishmania* spp..

A disseminação da LCan envolve a transmissão vetorial por aproximadamente 98 espécies de flebotomíneos (Bates, 2007). Outras formas de transmissão, embora em menor escala, já foram comprovadas e envolvem a transmissão sexual (venérea) e a transmissão transplacentária (vertical). Ambas têm importância epidemiológica no ciclo

de infecção da doença, sobretudo em locais onde não há ocorrência e descrição do vetor biológico, os insetos flebotomíneos (Svobodova *et al.*, 2017).

As transmissões placentária e sexual foram relatadas em caninos e em humanos (Symmers, 1960; Riera e Valladares, 1996; Zinchuk e Nadruga, 2010; Slimane *et al.*, 2014). Em seu estudo, Diniz *et al.*, (2005) relataram que a transmissão sexual parece ser mais efetiva a partir do macho infectado com o protozoário para as fêmeas, uma vez que foi possível realizar a identificação do DNA do protozoário *Leishmania* sp. no sêmen de cães sorologicamente positivos, assim como lesões genitais no grupo de cães desta pesquisa.

Gibson-Corley *et al.*, (2008), relataram pela primeira vez na América do Norte, a possibilidade de transmissão vertical em cães da raça Foxhounds apresentando infecção por *L. infantum*. Anos depois Boggiatto *et al.*, (2011), descreveram a infecção de *L. infantum* identificada através de kqPCR em filhotes de Foxhounds de 8 dias de idade, nascidos de uma cadela soropositiva na Universidade de Iowa, nos Estados Unidos.

A transmissão da LCan, também pode ocorrer por meio transfusão de sangue, sendo Owens *et al.*, (2001), os primeiros autores a descreverem esta forma de transmissão. Posteriormente esse meio de transmissão foi relatado no Brasil por Freitas *et al.*, (2006). Transplante de órgãos de pacientes infectados, para hospedeiros suscetíveis, compartilhamento de materiais contaminados, a exemplo de agulhas, também são formas de transmissão da LCan (Morillas-Marquez *et al.*, 2002; Antinori *et al.*, 2008).

Além de todos estes meios de disseminação supracitados, cabe salientar ainda o possível papel dos artrópodes no ciclo de transmissão da enfermidade, que ainda não está bem elucidado. São necessários mais estudos para comprovar a associação da prevalência da Leishmaniose com a presença de ectoparasitos, como carrapatos e pulgas (Paz *et al.*, 2010).

O desenvolvimento dos sinais clínicos da doença envolve uma gama de fatores que vão desde a espécie do parasito, o que irá conferir diferentes níveis de virulência, até a resposta do sistema imunológico dos hospedeiros frente a infecção (Ribeiro *et al.*, 2018). Cabe destacar que a LCan pode apresentar-se de forma sintomática ou assintomática, e estão associados ao tipo de resposta imunológica celular do hospedeiro,

uma vez que segundo Melo *et al.*, (2019), os cães naturalmente infectados com *L. infantum* tendem a apresentar mais resposta celular do tipo Th2 do que Th1.

Sabe-se que uma vez instalada a infecção, inicia-se a resposta imunológica no organismo do hospedeiro infectado, mediado por inúmeras células, dentre elas as células estimuladoras de citocinas, como as TCD4+, um tipo de células T conhecidas como auxiliaadoras ou células *Thelper* (Th). Está em específico se fragmenta em duas linhagens denominadas de Th1 e Th2. O outro tipo celular envolvido são os TCD8+ ou células T citotóxicas, responsáveis pela produção de citocinas (Maspi *et al.*, 2016; Samant *et al.*, 2021).

A resposta celular do tipo Th1, se dá por meio da produção de IL-2, TNF- α e IFN- γ , que se caracteriza por modular as atividades dos macrófagos com caráter leishmanicida. A característica dessa resposta consegue prover uma maior proteção aos cães infectados (Loría-cervera e Andrade-Narváez, 2014). Já em relação ao tipo celular Th2, seus mecanismos de ação envolvem produção exacerbada de imunoglobulinas anti-*Leishmania*, uma vez que sua ligação com os antígenos formam os chamados imunocomplexos. Estes se depositam em diversos tecidos, induzindo a uma vulnerabilidade do hospedeiro, ocasionando processos inflamatórios que desencadeiam a uma série de sinais clínicos (Alti *et al.*, 2019).

Na LCan, as principais manifestações clínicas são linfadenomegalia, afetando sobretudo os linfonodos submandibulares e poplíteos (Lima *et al.*, 2004). As alterações de ordem dermatológicas também são bastante frequentes, dentre elas estão, a despigmentação da área nasal, dermatites nodulares, ulcerativas, esfoliativas e pustular, hiperqueratose nasal e em pontas de orelha, onicogribose distrofia que leva a ao crescimento anormal das unhas (Roura *et al.*, 2013; Koutinas e Koutinas, 2014; Ordeix *et al.*, 2017). Além de caquexia, hipertrofia da musculatura, hepatoesplenomegalia e oftalmopatias (Solano-Gallego *et al.*, 2011; Koutinas e Koutinas, 2014; Pietro *et al.*, 2016).

Para o diagnóstico da doença são empregadas as técnicas parasitológicas, para a observação das formas amastigotas sobretudo em órgão linfoides, aplicando técnicas citológicas, histopatológicas ou até mesmo himunoistoquímica, para detecção do parasito (Tafari *et al.*, 2001). Segundo Sundar e Rai (2002), o método de esfregaço da medula

óssea apresenta uma maior sensibilidade, em torno de 60 a 85%, quando comparada aos esfregaços de linfonodos, com cerca de 30 a 40% de sensibilidade. Os aspirados esplênicos são a técnica mais sensível para detecção da LCan, tornando-se o padrão de eleição conforme os estudos apontados por Barrouin-Melo *et al.* (2004).

São comumente utilizados métodos mais sensíveis e específicos como é o caso do PCR e kPCR, além de testes sorológicos a exemplo do ELISA, RIFI, e ensaios imunocromatográficos utilizados na rotina clínica veterinária. No entanto, é válido destacar que os testes sorológicos apresentam ressalvas, quando se avalia as reações cruzadas com alguns hemoparasitos, como os do gênero *Trypanosoma* (Ferreira *et al.*, 2007; Porrozi *et al.*, 2007; Solano-Gallego *et al.*, 2007; Silva *et al.*, 2017).

Para o tratamento da LCan, apesar de não se chegar numa cura parasitológica, há diversos protocolos terapêuticos, que tem por objetivos alcançar a cura clínica, assim como prolongar a expectativa de vida do paciente e aumentar os índices de qualidade vida do mesmo e atenuar a carga parasitária (Reguera *et al.*, 2016). Ainda por se tratar de um problema de Saúde Única, Ribeiro *et al.*, (2018) destacam que é de extrema importância que os cães em terapia utilizem coleiras impregnadas com compostos de deltametrina, fluometrina ou permetrina. Além de evitar a transmissão por parte dos flebotomíneos, esse manejo exige a probabilidade de reinfecção.

Segundo Morales-Yuste *et al.*, (2022), os fármacos anti-*Leishmania* apresentam similaridade aos utilizados na LV nos humanos, salvo algumas exceções. É válido relatar que na América Latina era recomendada a eutanásia de animais com diagnóstico positivo para a LCan, sendo o tratamento de cães positivos raramente realizados. No Brasil, a terapêutica de cães Leishmanióticos foi proibida até meados do ano de 2017, quando se entrou em vigor a aprovação pelo Ministério da Agricultura e Pecuária a utilização do princípio ativo miltefosina (Marcondes e Day, 2019).

A terapia é fundamentada no estágio da enfermidade, estudos como o de Gallego *et al.*, (2009), constituíram um sistema inovador de estadiamentos para os caninos infectados, sendo classificado em quatro estágios, no estágio I os cães não apresentam nenhum sinal clínico, estágio II o animal começa a demonstrar-se sintomático, estágio III caracteriza-se por ser grave em associação a Doença Renal Crônica (DRC), já o estágio IV apresenta doença extremamente grave aliada a síndrome nefrótica.

O tratamento somente com alopurinol é recomendado para os animais em estágio I, já para os cães nos estágios II e III é recomendado a utilização associada de alopurinol, antimoniais e miltefosina, enquanto para os cães em estágio IV são preconizadas a utilização apenas de alopurinol, visando não agravar ainda mais as lesões renais (Solano-Gallego *et al.*, 2011). O alopurinol é comumente recomendado, visto que apresenta um potencial leishmaniostático, além de apresentar mínima toxicidade, o tornando o fármaco de eleição para cães que apresentam lesões renais (Noli e Auxília, 2005).

A domperidona é mais um medicamento frequentemente usada não somente para tratamento, mas também de forma profilática para a LCan (Gómez-Ochoa *et al.*, 2009; Sabaté *et al.*, 2014; Wylie *et al.*, 2014). A ação deste fármaco é bastante imprescindível em cães leishmanióticos, uma vez que ele tem como primordial função potencializar a resposta do tipo Th1, sendo está, preferível por promover maior proteção aos cães (Fernandez *et al.*, 2018).

As principais formas de prevenção da LCan são focadas na atenção do contato com inseto vetor como mencionado anteriormente, por meio de coleiras impregnadas com substâncias repelentes como a Scalibor® e Seresto® que são comumente utilizadas em cães negativos e positivos para *Leishmania* sp. (Wylie *et al.*, 2014).

As vacinas, bastante utilizadas tanto na prevenção quanto no tratamento da LCan, tiveram sua eficácia questionada, já que segundo a literatura ambas as vacinas comercialmente ofertadas Canileish® e Leish-Tec® apresentam baixa eficácia em conferir proteção aos animais, onde a Leish-Tec® apresentou 71% de eficácia já a Canileish® 68,4% (Sousa, 2012; Fernandes *et al.*, 2014; Oliva *et al.*, 2014). No Brasil a fabricação e comercialização da vacina Leish-Tec® contra a LCan foram suspensas devido à falta de conformidade da vacina, podendo então culminar numa ineficácia desta (MAPA, 2023).

3.4 Glicose

A glicose é um monossacarídeo tido como uma molécula estruturada apresentando uma quantidade de seis carbonos, cuja sua apresentação química é expressa pela seguinte fórmula $C_6H_{12}O_6$, sendo considerada como a principal fonte de energia biológica para os mais diversos organismos terrestres permitindo a geração de trifosfato de adenosina (ATP) a partir da glicólise (Szablewski, 2017; Hanzidiamantis *et al.*, 2022). Pois segundo

Hall (2011), e Herdt e Sayegh, (2014), a glicose é um dos principais elementos utilizados no ciclo de Krebs para a geração de energia.

A glicose é obtida através de uma infinidade de fontes, e armazenadas na forma de glicogênio, seja no fígado (glicogênio hepático) ou nos músculos (glicogênio muscular) (Lima-Silva *et al.*, 2007). Sua produção e liberação é regulada por dois principais hormônios, a insulina produzida e liberada nas células beta das ilhotas de Langerhans, e o glucagon sintetizado nas células alfa, também das ilhotas de Langerhans, no pâncreas (Geloneze *et al.*, 2006).

A insulina age estimulando a captação de glicose e posteriormente armazena esse substrato na forma de glicogênio que serão depositados nos tecidos. Esse processo é denominado de glicogênese, um processo bioquímico em que ocorre a síntese de glicogênio a partir da glicose (Trindade *et al.*, 2011).

Já o glucagon, considerado um hormônio peptídico, é produzido de forma pulsátil, a partir do estímulo resultante de episódios de diminuição drástica dos níveis glicêmicos (hipoglicemia) (Costa e Borin-Crivellent, 2019). Este mecanismo ocorre devido ao estímulo ocasionado pela glicogênese assim como também ao processo de gliconeogênese, exercendo então um papel paradoxal, em que ao mesmo tempo que ele é estimulado, atua com um feedback negativo inibindo o processo de glicogênese e da glicólise, através do acionamento de uma proteína denominada quinase (PKA) juntamente da enzima glicogênio fosforilase, a partir de toda esta estruturação o glucagon leva a uma homeostasia reestabelecendo as concentrações de glicose (Jiang e Zhang, 2003).

O processo de glicogenólise é entendido como um método de transformação do glicogênio em glicose a nível hepático, como diversos tecidos do organismo, a exemplo do encéfalo, hemácias, sistema nervoso, medula renal e tecidos embrionários dentre outros, utilizarem apenas a glicose como substrato para obtenção de energia, devido a sua incapacidade na metabolização de lipídeos e aminoácidos, este mecanismo torna-se essencial para sobrevivência do indivíduo (Barreiros e Barreiros, 2012).

Dessa forma, em casos de desequilíbrio nos níveis séricos de glicose, é necessário que se mantenha a homeostasia e para isso são retiradas das reservas hepáticas e musculares o glicogênio, no processo denominado de glicogenólise onde retransformarão

o glicogênio em moléculas de glicose, recompondo assim as taxas glicêmicas na circulação sanguínea para ser utilizadas de substrato para a produção de energia pelos tecidos (Champe *et al.*, 2006).

Depreende-se, dessa forma que os níveis de estoque de glicogênio hepático são de fundamental importância para que se mantenha a euglicemia, uma vez que além de garantir toda a homeostase do organismo é essencial para as hemácias, por conta da ausência de mitocôndrias (Tirone e Brunicardi, 2001). Além de evitar a neuroglicopênia caracterizada pela escassez de energia no Sistema Nervoso Central (SNC) conforme exposto por Koenig (2013). Garantir a euglicemia é permitir uma boa harmonia para SNC, uma vez que segundo Pozo e Claret (2018), este sistema é responsável utilizar estimadamente 70% de toda a glicose circulante no organismo.

3.5 Alterações pancreáticas na LCan

As alterações histopatológicas, assim como a ocorrência das formas amastigotas de *Leishmania infantum* no pâncreas dos cães infectados ainda são pouco estudadas e relatadas na literatura. A pancreatite crônica está principalmente associada a infecções parasitárias, como afirmaram Kost *et al.* (2021), em seus estudos, ao verificarem que o pâncreas também pode ser acometido na LCan. Demonstraram, ainda, que na maioria das vezes a detecção e carga parasitária são significativas.

Alguns estudos já corroboram a associação da infecção por *L. infantum* no pâncreas com as péssimas condições corporais e caquexia, sendo então todas estas manifestações clínicas resultante de estágios bem mais avançados da LCan (Kost *et al.*, 2021). A pancreatite crônica é identificada por infiltrados inflamatórios em sua maioria mononuclear seguido de alterações graves e irreversíveis a exemplo de fibrose e atrofia (Watson 2012; Watson, 2015). Nesta fase da doença ocasionado pelo parasitismo por *L. infantum*, os principais sinais clínicos destacados são, caquexia, êmese e diarreia, podendo até ocasionar a morte do paciente em casos extremos (German, 2012; Watson 2012).

Dentre as inúmeras complicações causada pela pancreatite crônica, é imprescindível destacar o comprometimento das funções exócrinas e principalmente endócrinas, levando o paciente a um quadro complexo de insuficiência pancreática exócrina (IPE) e endócrina, este quadro por sua vez leva o animal a apresentar sinais

clínicos como polifagia, aumento do volume fecal e perda de peso progressiva levando a caquexia (German, 2012; Watson, 2015).

Em seus estudos Kost *et al.* (2021), avaliaram 143 pâncreas de animais soropositivos para anticorpos anti-*Leishmania* pelo ensaio imuno enzimático (ELISA), sendo encontradas formas amastigotas em 14% (n= 22/143) dos órgãos avaliados. As principais alterações histológicas observadas foram pancreatite granulomatosa (28,0%), pancreatite linfoplasmocítica (23,8%), degeneração de células acinares (6,3%), fibrose (5,6%), hemorragia (2,1%), pancreatite eosinofílica (0,7%), pancreatite supurativa (0,7%) e necrose (0,7%).

3.6 Alterações hepáticas ocasionadas pela LCan

O fígado é um dos principais órgãos afetados na LCan. Na maioria das vezes as alterações hepáticas estão comumente relacionadas à evolução da enfermidade (Vidal *et al.*, 2009). Segundo Tafuri *et al.* (1996), isto ocorre devido a rápida multiplicação das formas amastigotas no interior dos macrófagos.

Embora, este órgão apresente uma enorme resistência contra infecções devido a sua capacidade imunológica, apresentando em seus tecidos células com alto poder fagocítico denominadas de células de kupffer, que são eficazes contra inúmeros microrganismos patogênicos, é notório que nos casos de infecção por *L. infantum*, o fígado apresenta ineficácia em debelar a infecção por completo, mesmo com uma elevada resposta celular (Sant'Ana *et al.*, 2007; Gao, 2016; Horst *et al.*, 2016).

É válido destacar que mesmo a hepatomegalia sendo um dos sinais clínicos mais comum em pacientes com LCan, e até mesmo em seres humanos, pouco se é difundido e elucidado sobre os fatores e mecanismos para a ocorrência de inúmeras alterações a nível hepático (Duarte e Corbett, 1987; Hag *et al.*, 1994; Maeda *et al.*, 2021). Segundo Vidal *et al.*, (2009), dissertam que a hepatomegalia é ocasionada por inúmeros mecanismos, sendo eles, hipertrofia de hepatócitos, congestão e hipertensão portal, o que de acordo com Giunchetti *et al.*, (2008), há uma intrínseca relação entre o parasitismo e uma resposta inflamatória periportal.

As alterações hepáticas abrangem, desde a hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer, assim como também dos hepatócitos, infiltrados inflamatórios nas células

mononucleares dos tratos portais, infiltrado linfoistioplasmocitário periportal, fibrose hepática, além de granulomas intralobulares (Prasad *et al.*, 2010; Lima *et al.*, 2019).

Segundo Lima *et al.* (2019), a presença de granulomas sugere a falha dos mecanismos de defesa do hospedeiro em conter a infecção, podendo assim estar relacionado a hipertrofia das células fagocitárias de kupffer, sinal este também observado por Hag *et al.*, (1994), em seus estudos sobre a morfologia e função do fígado na leishmaniose visceral.

Devido à escassez de trabalhos, não há relatos da correlação entre a infecção por *Leishmania* e o comprometimento das reservas de glicogênio hepático, no entanto o comprometimento hepático e sua relação com as alterações clínicas e biológicas são totalmente dependentes de três principais fatores sendo eles, a carga parasitária, a gravidade da doença assim como também da sua duração (Franciscato, 2010).

3.7 Relação: Glicose, Hospedeiro, Agente e Vetor

A glicose é tida como fonte de energia vital para a manutenção e sustentação do organismo, sendo este um carboidrato encontrado em abundância nos animais eucariontes (Scheepers *et al.*, 2004).

Quando se trata de paciente portadores de Leishmaniose, a glicose além de essencial para a homeostase do organismo, exerce uma enorme importância no processo infeccioso causada por *Leishmania spp.*, algumas enzimas atuam na obtenção de energia a partir da glicose, como também conferindo proteção contra inúmeros agentes infecciosos e oxidantes, como é o caso da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (Perinoto *et al.*, 2013).

Segundo Zamani *et al.*, (2019), relatam em seu estudo que a atividade desta enzima que atua no processo de metabolização da glicose, a G6PD pode modular a resposta das células monocíticas fagocitárias, apresentando uma maior resistência mediante a infecção por *Leishmania sp.*

Alguns estudos vêm dando ênfase a composição bioquímica do sangue, e como estas características bioquímicas dos hospedeiros influenciam na transmissão da *Leishmania* e qual seu papel na manutenção da sobrevivência dos flebotomíneos (Hendrickx e Caljon, 2022). Segundo Landfear (2002), a glicose é tida como essencial

até mesmo para a sua forma promastigota, estas formas de desenvolvimento do parasito utilizam tanto a glicose presente no sangue, como também de outros açúcares fruto do metabolismo do vetor que é transformado em glicose, sendo absorvidas pelo parasito para metabolização e produção de energia.

Burchmore e Hart (1995), discutiram em seu trabalho os mecanismos utilizados pelos parasitos para transporte da glicose. Os autores relataram a presença de permeases saturáveis que intercedem no processo de captação das moléculas de glicose pelo parasito *Leishmania* spp., uma vez que as formas amastigotas residentes nos macrófagos no hospedeiro, apresentam uma certa restrição a glicose livre, lançando mão de diversos mecanismos para suprir a sua necessidade energética (Coombs *et al.*, 1982; Rainey e MacKenzie, 1991).

Estudos realizados por Landfear e Ignatushchenko (2001), sugerem a relação de transportadores flagelares de glicose que também possuem a funcionalidade de sensores de localização de glicose. Essas afirmações são baseadas da quimiotaxia exercida pelo parasito em encontro a glicose (Oliveira *et al.*, 2000).

Diante disso, percebe-se a importância exercida pela glicose tanto no organismo do hospedeiro, no vetor e sobretudo no agente, sendo essencial em todos os estágios de desenvolvimento dos parasitos do gênero *Leishmania*, demonstrando-se fundamental para a sua sobrevivência e virulência (Saunders *et al.*, 2011; Saunders *et al.*, 2014).

4. OBJETIVO

4.1 Geral

Avaliar as concentrações séricas de glicose e sua relação com as alterações clínicas em cães com leishmaniose canina.

4.2 Específicos

- Identificar cães com LCan;
- Descrever as alterações clínicas em cães com LCan;
- Utilizar o glicosímetro portátil On Call® Plus II na aferição da glicose em cães infectados por *Leishmania* sp.;

- Relacionar os resultados dos níveis de glicose com as características clínicas dos animais.

5. METODOLOGIA

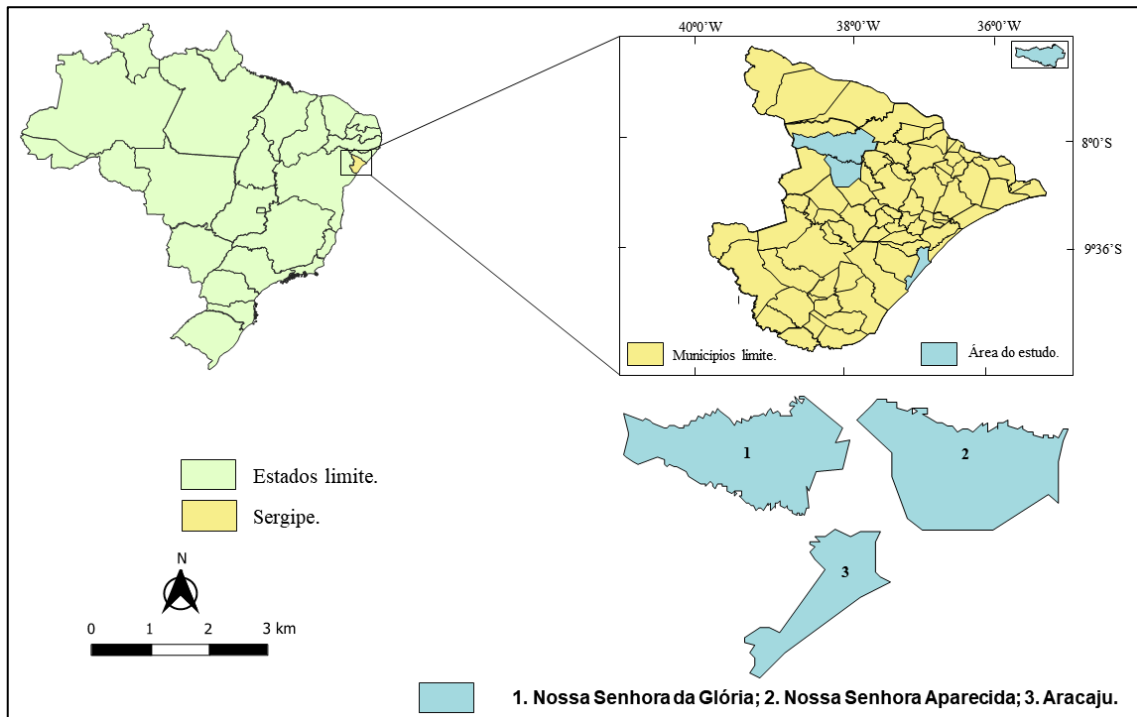
5.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Sergipe (UFS), sob o número de licença 1113180423. A participação dos animais na pesquisa se deu de forma voluntária, no qual os canídeos só se tornaram participantes desse estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE por parte dos tutores responsáveis, seguindo-se as diretrizes da Resolução nº 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

5.2 Área de estudo

O presente estudo foi realizado no estado de Sergipe, o qual está situado na Região Nordeste e tem por limites o oceano Atlântico a leste e o estado da Bahia a oeste e a sul, e Alagoas ao norte, estando separado pelo Rio São Francisco. O estado possui 75 municípios, com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,702 (IBGE, 2021), clima tropical, quente e úmido, estando dividido em três mesorregiões: Sertão Sergipano, Agreste Sergipano e Leste Sergipano. Participaram deste estudo cães de três municípios do estado, sendo eles Aracaju, Nossa Senhora Aparecida e Nossa Senhora da Glória (Figura 4).

Figura 4: Georreferenciamento da área de estudo.



Fonte: Arquivo pessoal, (2024).

5.3 Delineamento do estudo

Esse estudo teve caráter transversal, com a finalidade de avaliar as concentrações séricas de glicose e sua relação com as alterações clínicas em cães com leishmaniose canina.

5.4 População amostral e avaliação clínica

Para a concretização deste estudo, foram realizadas avaliações clínicas de 26 animais de diferentes idades (≥ 5 meses), sexo e raça, sendo todos esses animais selecionados de maneira aleatória e por conveniência não probabilística. Foi realizada uma abordagem clínica e diagnóstica, seguindo fielmente três etapas previamente estabelecidas: 1) Seleção do animal; 2) Exame clínico geral; 3) Mensuração dos níveis séricos de glicose.

Todos os dados obtidos durante a realização da pesquisa, foram registrados através de fichas clínicas e fotografias. Ao término das avaliações clínicas, os pacientes foram classificados conforme o seu estado de saúde e das alterações clínicas apresentadas, sendo considerado sintomáticos (presença de um ou mais sinais clínicos) ou assintomáticos

(ausência de sinais clínicos). Os animais sintomáticos ainda eram reclassificados como oligossintomáticos (apenas um sinal clínico) e polissintomáticos (dois ou mais sinais clínicos).

5.5 Seleção e diagnóstico da LCan

Foram selecionados para este estudo animais, com o teste rápido TR DPP® LVC – Bio-Manguinhos reagente para anticorpos Anti-*Leishmania* e/ou animais parasitologicamente positivos em exames citológicos de Punção por Agulha Fina (PAF) de linfonodos poplíteos.

5.6 Mensuração dos níveis glicêmicos por meio de medidor portátil de glicose capilar plasmática (MPGCP) On Call Plus II®

Para a aquisição das amostras sanguíneas para mensuração da glicemia, o sítio de eleição foi a pina auricular, local bem tolerado pelos animais, de fácil acesso, e ofertando amostras de sangue suficientes para a realização do exame. A partir disto, por meio do glicosímetro portátil On Call Plus II®, eram depositados 0,5 µl de sangue na fita reagente, obtendo o resultado após cinco segundos da sua realização. Animais com níveis glicêmicos entre 70 a 110 mg/dL eram considerados euglicêmicos, <70 mg/dL hipoglicêmicos e >110 mg/dL hiperglicêmicos.

5.9 Análise estatística

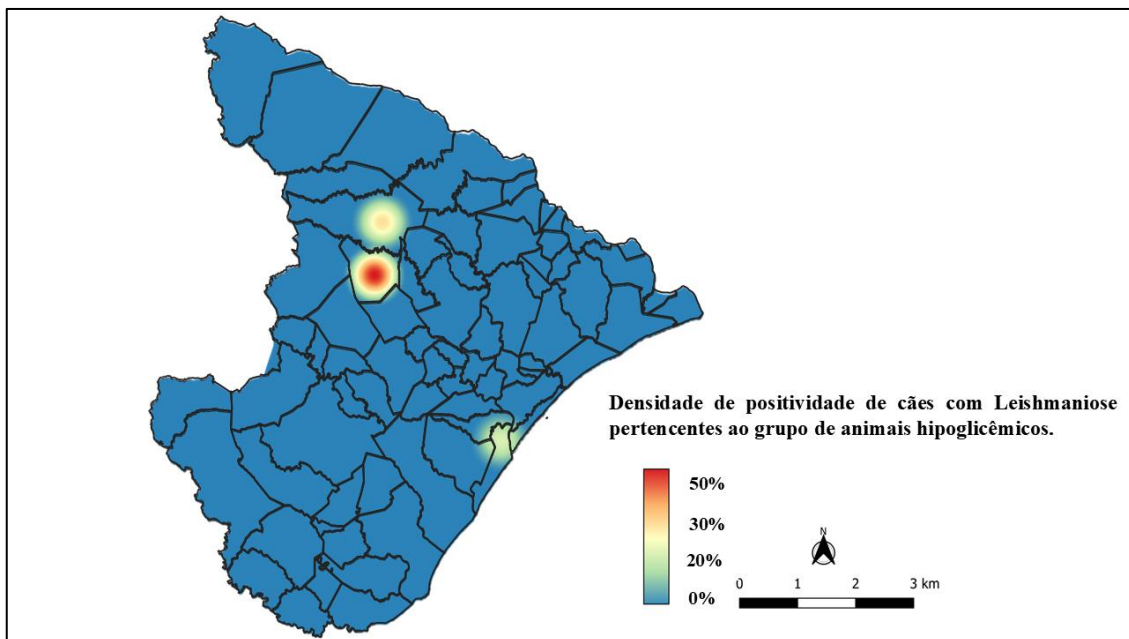
Todos os dados obtidos foram registrados em planilhas do Microsoft Excel e avaliados estatisticamente através do software *InStat* (*GraphPad Software*, 2000), com nível de significância estabelecido de $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

Nesse estudo, todos os 26 animais incluídos foram parasitologicamente positivos para *Leishmania* sp. por meio da visualização das formas amastigotas em microscopia óptica a partir de citologia de material biológico, obtido através de Punção por Agulha Fina (PAF) de linfonodos poplíteos. Esse é considerado um método tradicional na detecção de *Leishmania* sp. Posteriormente, os animais foram divididos em dois principais grupos, conforme seus níveis glicêmicos.

No primeiro grupo 38,5% ($n= 10/26$; $p < 0,0006$) dos animais positivos para LCan eram hipoglicêmicos (<70 mg/dL). Destes, sendo 50% ($n= 5/10$; $p < 0,0376$) eram oriundos do município de Nossa Senhora Aparecida; 30% ($n= 3/10$; $p < 0,0128$) de Nossa Senhora da Glória e 20% ($n= 2/10$; $p < 0,0080$) dos cães eram do município de Aracaju (Figura 5). No grupo de animais hipoglicêmicos, 100% ($n= 10/10$; $p < 0,5000$) foram classificados como sintomáticos.

Figura 5: Mapa de densidade de Kernel, da distribuição espacial dos cães com Leishmaniose, apresentando síndromes hipoglicêmicas.

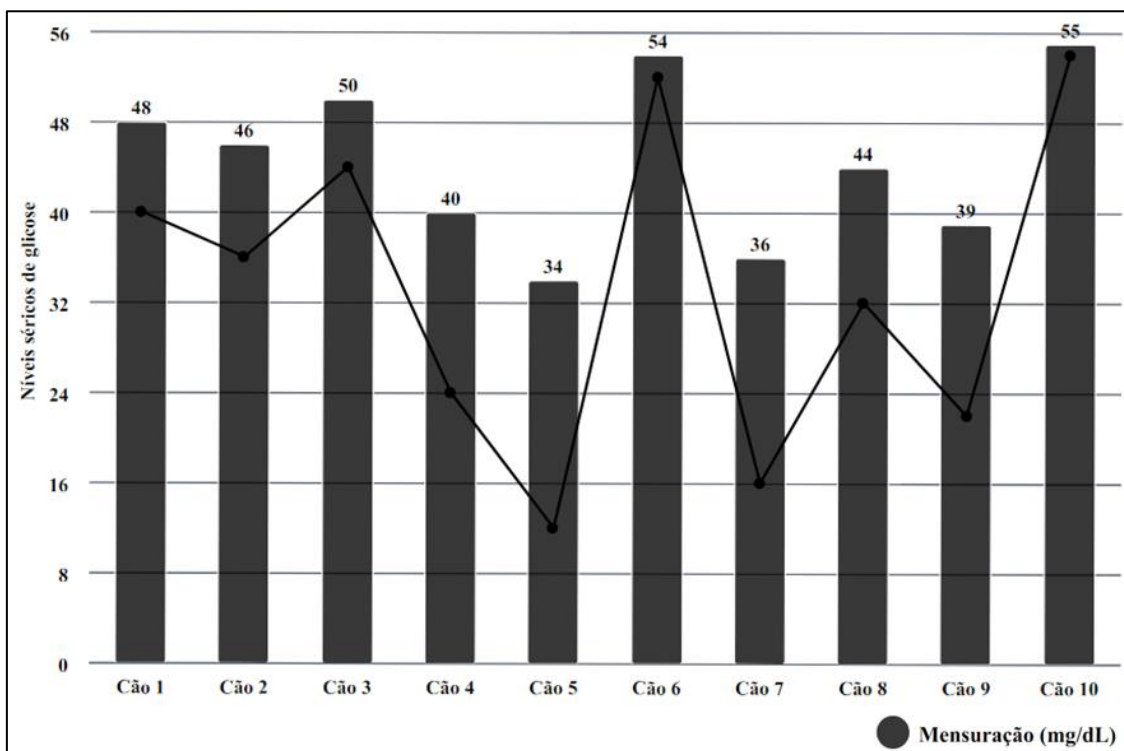


Fonte: Arquivo pessoal, (2024).

Os animais foram classificados ainda em relação ao número de sinais clínicos apresentados. Aos que apresentavam ao menos um sinal clínico, eram considerados

oligossintomáticos, e com dois ou mais sinais clínicos eram classificados em polissintomáticos, considerados então neste grupo 100% (n= 10/10; $p<0.5000$) polissintomáticos. Os níveis séricos de glicose nos cães naturalmente infectados com LCan no grupo um, variavam intensamente entre 34 mg/dL e 55 mg/dL como ilustrados (Gráfico 1).

Gráfico 1: Níveis glicêmicos dos cães naturalmente infectados com LCan, no grupo hipoglicêmico, local do estudo e período.



Fonte: Elaborado pelo autor, (2024).

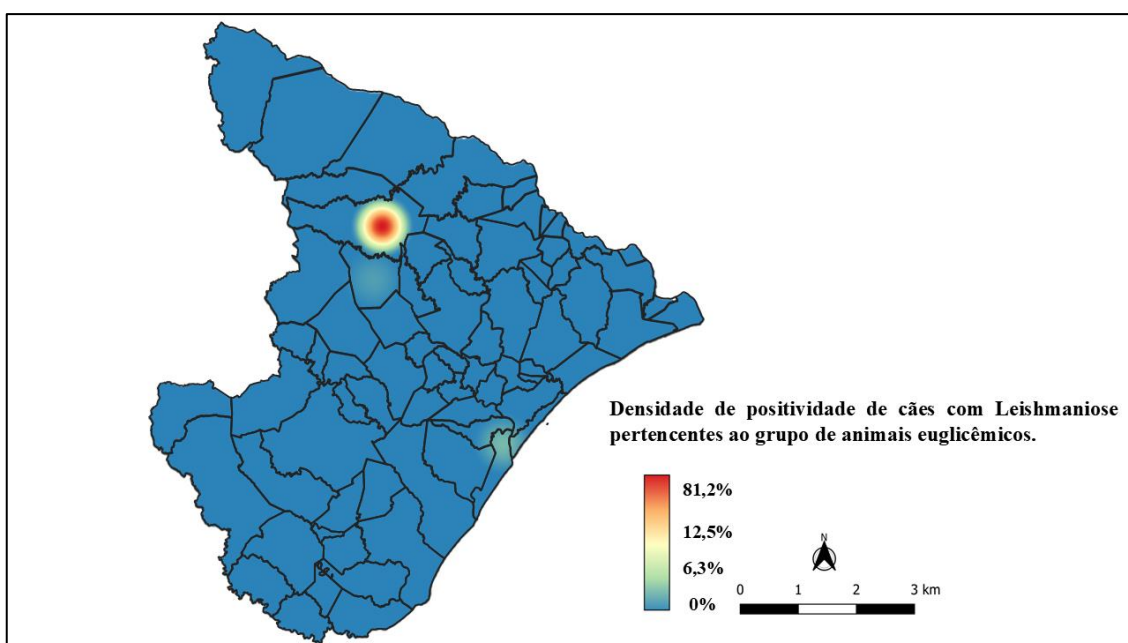
Vale destacar que o perfil dos animais positivos para a detecção de *Leishmania* sp. com síndromes hipoglicemiantes consistiu em sua maioria de cães fêmeas 90% (n= 9/10; $p<0.5000$) e apenas 10% (n= 1/10; $p<0.0004$) de machos; adultos (100%; n= 10/10; $p<0.5000$), com idade de 01 a 10 anos; Sem raça definida (SRD) 100% (n= 10/10; $p<0.5000$); Pelagem curta 100% (n= 10/10 $p<0.5000$); semidomiciliados, da zona urbana 100% (n= 10/10; $p<0.5000$).

No que se refere a classificação das alterações clínicas do grupo dos animais hipoglicêmicos, 100% (n= 10/10; $p<0.5000$) exibiam alopecia em diversas regiões do corpo; 100% (n= 10/10; $p<0.5000$) tinham linfonodomegalia; 60% (n= 6/10; $p<0.0080$)

apresentavam caquexia; Já 30% (n= 3/10; $p<0.0128$) demonstravam sinais de hepatoesplenomegalia, e 30% (n= 3/10; $p< 0.0128$) opacidade de córnea.

Já no segundo grupo, 61,5% (n= 16/26; $p< 0.0036$) dos cães eram euglicêmicos com níveis séricos de glicose entre 70 a 110 mg/dL, em que 81,2% (n= 13/16; $p< 0.0213$) eram oriundos de Nossa Senhora da Glória; 12,5% (n= 2/16; $p< 0.0010$) eram advindos do município de Aracaju e 6,3% (n= 1/16; $p< 0.0001$) do município de Nossa Senhora Aparecida (Figura 6).

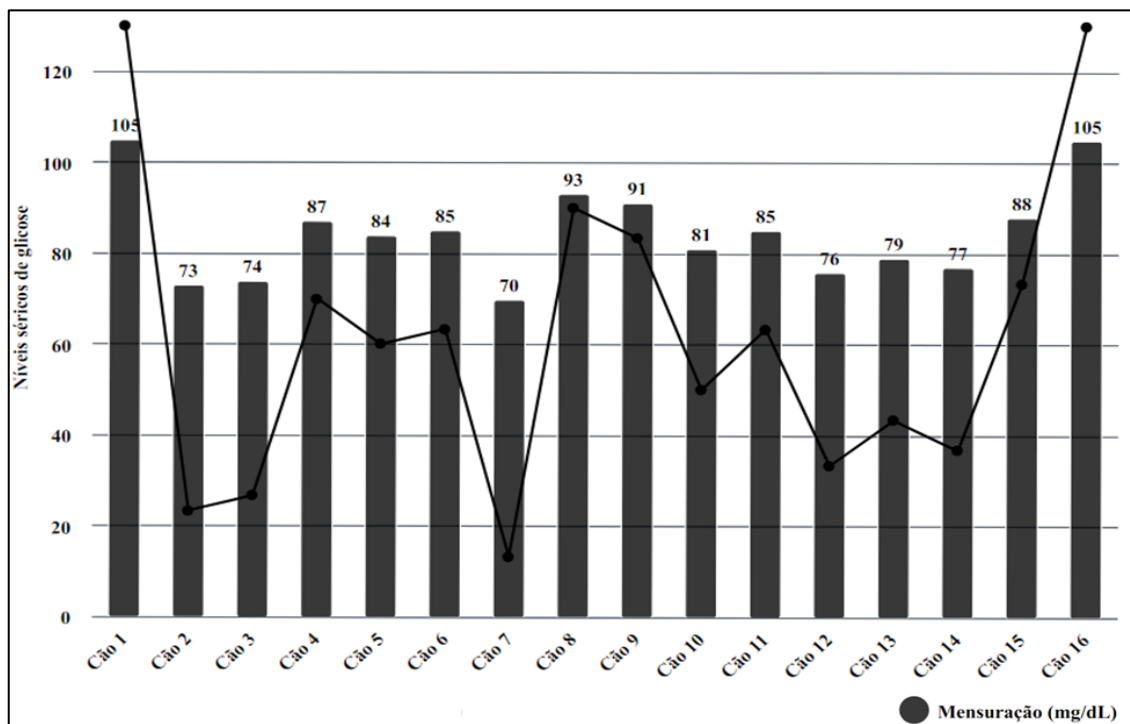
Figura 6: Mapa de densidade de Kernel, da distribuição espacial dos cães com Leishmaniose, do grupo euglicêmico.



Fonte: Arquivo pessoal, (2024).

Ainda neste grupo, 100% (n= 16/16 $p<0.5000$) dos animais avaliados foram considerados polissintomáticos. Em conformidade a isso, neste grupo, representados por animais normoglicêmicos, os níveis de glicose variaram entre 70 mg/dL e 105 mg/dL como ilustrado no Gráfico 2.

Gráfico 2: Avaliação da frequência das variações nos níveis glicêmicos dos cães naturalmente infectados com LCan, classificados como euglicêmicos, local do estudo e período



Fonte: Elaborado pelo autor, (2024).

Cabe salientar que o perfil dos animais positivos para a detecção de *Leishmania* sp. considerados euglicêmicos consistiu em sua maioria de cães machos 62,5% (n= 10/16; $p < 0.0213$) e apenas 37,5% (n= 6/16; $p < 0.0036$) fêmeas; adultos 100% (n= 16/16; $p < 0.5000$), com idade de 01 a 10 anos; Sem raça definida (SRD) 100% (n= 16/16; $p < 0.5000$); Pelagem curta 100% (n= 16/16 $p < 0.5000$); semidomiciliados, da zona urbana 50% (n= 8/16; $p < 0.0080$); semidomiciliados, da zona rural 50% (n= 8/16; $p < 0.0080$).

Dentre as sintomatologias clínicas deste grupo, cabe salientar que 100% (n= 16/16; $p < 0.5000$) tinham linfonodomegalia; 100% (n= 16/16; $p < 0.5000$) apresentavam hiperqueratose na região do ápice auricular se estendendo para além da hélice atingindo o bordo lateral da hélice e bordo medial da hélice também denominadas de margem do trago e margem antitrágica; 100% (n= 16/16; $p < 0.5000$) demonstravam onicogribose; 50% (n= 8/16; $p < 0.0080$) lesões ulcerativas e 56,3% (n= 9/16; $p < 0.0128$) dermatite úmida.

7. DISCUSSÕES

Neste estudo a taxa de animais hipoglicêmicos foi de 38,5% (n= 10/26; $p < 0,0006$), em que apresentavam os níveis séricos de glicose abaixo dos valores de referências para espécie, segundo margem estabelecida por Harvey *et al.* (1997), que estipulou que valores basais devem estar entre 70 mg/dL e 110 mg/dL. Dessa forma, valores abaixo destes parâmetros se configuram como síndromes hipoglicemiantes. Já os outros 61,5% (n= 16/26; $p < 0,0036$) dos cães foram considerados euglicêmicos.

Com relação ao quadro clínico dos animais dos animais hipoglicêmicos, 100% (n= 10/10; $p < 0,5000$) dos animais exibiam alopecia em diversas regiões do corpo, corroborando o exposto por Karram *et al.* (2012), que relataram que pacientes com LCan, com desordens cutâneas exibem formas de *Leishmania* sp. no interior dos folículos pilosos. Alguns estudos, como o de Solano-Gallego *et al.* (2004), observaram elevada carga parasitária das formas amastigotas de *Leishmania* nos folículos pilosos e no plexo vascular dérmico demonstrando um tropismo do parasito pela pele.

Diante disto, Makino *et al.* (2020), descrevem a atrofia dos folículos pilosos em cães infectados com *L. infantum*. Dessa forma, depreende-se então que o intenso parasitismo associado a redução dos níveis de glicose na extensão do folículo piloso, contribua para que a sua função de produção e crescimento do pelo seja atenuada. Kealey *et al.* (1994) e Williams *et al.* (1993), explicaram que o metabolismo da glicose fornece energia para o desenvolvimento do folículo piloso, sendo até mais eficaz que o metabolismo lipídico na geração de energia, dessa forma, as diminuições nos níveis séricos podem interferir no seu desenvolvimento.

Já os sinais de caquexia que foram observados neste mesmo grupo em 60% (n= 6/10; $p < 0,0080$) dos animais, esta alteração é caracterizada como a perda de massa muscular acompanhada de inúmeros déficits funcionais com progressiva perda de peso (Freeman, 2012). Além de ser observada neste estudo, Ferreira *et al.*, (2014) também relatam este sinal clínico em cães com LCan.

De acordo com Ciaramella *et al.*, (1997), a perda de peso é um dos sinais mais graves da doença. Santos *et al.*, (2021), encontraram em sua pesquisa, intensas alterações

musculares, identificando o parasito *Leishmania* sp. como causador de miosite. Alterações que levam a caquexia e, por consequência perda de massa muscular, afetam diretamente os níveis de glicose, uma vez que os músculos são um dos principais reservatórios de glicose, armazenados na forma de glicogênio muscular (Jensen *et al.*, 2011). Além disso, já é evidenciado que a diminuição nas concentrações séricas de glicose oriunda da desnutrição atenua as respostas imunológicas (Serafim *et al.*, 2010; Losada-Barragán *et al.*, 2019).

Os sinais de hepatoesplenomegalia, como xxxxx e xxxxx, foram observados em 30% (n= 3/10; $p < 0,0128$) descreve-se que o fígado é um dos principais órgão acometidos pelo parasito como apontado por Vidal *et al.* (2009). Acredita-se que este fator de intensa parasitemia está atrelado ao protagonismo exercido por este órgão no armazenamento de glicose na forma de glicogênio hepático, sendo este um dos principais reservatórios deste polissacarídeo (Nozaki *et al.*, 2020). Por ser um órgão que exerce diversas funções tanto exócrinas quanto endócrinas, alterações nas funções hepáticas levam a diversas sintomatologias clínicas dentre elas a opacidade de córnea como exposto por Tilley *et al.*, (2003). O que se converge com os achados deste estudo onde os animais que apresentavam hepatoesplenomegalia também apresentavam opacidade de córnea correspondendo a 30% (n= 3/10; $p < 0.0128$).

No que se refere ao grupo de animais euglicêmicos, representados por 61,5% (n= 16/26; $p < 0.0036$), todos esses animais, 100% (n= 16/16; $p < 0.5000$), apresentavam alterações como hiperqueratose, caracterizada pelo espessamento excessivo do estrato córneo, frequente em cães com LCan, sendo bastante recorrente em regiões de orelha e nariz (Galán-Relaño *et al.*, 2022). Segundo Zhou *et al.*, (2023), a expressão do gene KRT17 presente nas células da pele é estimulado quando exposto a níveis consideráveis de glicose. Este fator associado ao intenso parasitismo, promovem o desenvolvimento e translocação de queratinócitos, levando a um quadro de hiperqueratose, por meio da via c-MYB / PI3K-AKT, o que resulta também de forma direta e significativa no atraso no processo cicatricial de lesões.

Nesse mesmo grupo, 100% (n= 16/16; $p < 0.5000$) dos animais também apresentavam onicogribose, um dos sinais clínicos característicos relatado por inúmeros autores (Lima *et al.*, 2014; Borja *et al.*, 2016; Guadalupe e López-Vélez, 2018; Cabré *et*

al., 2021). Segundo Scott *et al.*, (2001), e Mueller (1999), a onicogribose é caracterizada pela hipertrofia acompanhada de uma curvatura acentuada e anormal das garras, sendo esta alteração consequência da inflamação do leito ungueal devido ao intenso parasitismo.

Segundo Kishabongo *et al.* (2015), a anatomia da unha envolve diferentes estruturas, dentre elas, é destacado a lâmina ungueal, sendo composta de outras duas estruturas principais, a matriz ungueal representada por 15-25% e o leito ungueal 75-85%, a lâmina ungueal é tida como uma forma modificada do estrato córneo.

Dessa forma, acredita-se que os mesmos mecanismos apresentados na hiperqueratose, está presente na onicogribose, onde a matriz ungueal é estimulada pelos níveis de glicose. Essa estimulação atrai o parasito, e a sua presença, assim como os níveis de glicose, atuam aumentando os níveis de queratina, levando então alteração devido à alta taxa de glicação de proteínas ungueais (Feitosa, 2006; Kishabongo *et al.*, 2015).

Cabe salientar que alterações dermatológicas como estas eventualmente são achados isolados, sendo então frequentemente associado a outros distúrbios cutâneos (Scott e Miller, 1992). Em concordância ao que foi observado em nosso estudo, em que além das alterações como a onicogribose, hiperqueratoses, também foram observados nos pacientes lesões ulcerativas, e dermatite úmida.

Alguns autores abordam que os elevados níveis de glicose ou em valores basais evidenciam uma maior atratividade por parte dos hospedeiros mamíferos para alimentação dos vetores, devido a produção e liberação de inúmeros compostos voláteis (Ansell *et al.*, 2002; Courtenay *et al.*, 2017; Emami *et al.*, 2017).

Embora, em nosso estudo, não tenha apresentado nenhum animal com síndrome hiperglicemiante, alguns trabalhos realizados em mamíferos e em intestinos do flebotomíneos revelaram que os níveis de glicose quando se encontram dentro dos intervalos padrões induzem a uma maior carga parasitária (Hendrickx e Caljon, 2022).

8. CONCLUSÃO

Neste estudo evidenciou-se que as avaliações dos níveis séricos de glicose demonstraram ter relação direta com alguns dos aspectos clínicos de cães naturalmente infectados com LCan. Os resultados da pesquisa apontam ainda, a importância e a necessidade de serem realizados mais estudos para preencher algumas lacunas entre a ligação dos níveis séricos de glicose e sua relação com as alterações clínicas em cães com leishmaniose canina.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Estágio Supervisionado Obrigatório é uma das etapas cruciais para os discentes, pois é neste momento em que se coloca em ação, todos os aprendizados teórico-prático internalizados e aprimorados durante todos os anos de graduação. Além de todo amadurecimento e experiência, este momento proporcionou o senso crítico, o sentido de ética e moral na área da Medicina Veterinária, assim como também possibilitou o desenvolvimento de inúmeras habilidades intrínsecas ao Médico Veterinário e sua importância para a Saúde Pública.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AbuDalo, M. A.; Al-Mheidat, IR; Al-Shurafat, A. W.; Grinham, C.; Oyanedel-Craver, V. Síntese de nanopartículas de prata usando um método de Tollens modificado em conjunto com fitoquímicos e avaliação de sua atividade antimicrobiana. **PeerJ**, 2019. DOI: 10.7717/peerj.6413.

Akbari, M.; Oryan, A.; Hatam, G. Aplicação da nanotecnologia no tratamento da leishmaniose: uma revisão. **Acta Tropical**, n. 172, p. 86–90, 2017. DOI:10.1016/j.actatropica.2017.04.029.

Alencar, B. F. P.; Figueiredo, I. A. Epidemiological profile of American Cutaneous Leishmaniasis cases in the state of Maranhão from 2015 to 2017. **Revista de Investigação Biomédica**, v. 10, n.3, p. 243-250, 2018. Disponível em:< <http://www.ceuma.br/portalderevistas/index.php/RIB/article/view/340>> Acesso em 6 nov. 2023.

Alti, D.; Chandrasekaran, S.; Kuchipudi, S. V; Kalangi, S. K. Cytokines: Key Determinants of Resistance or Disease Progression in Visceral Leishmaniasis: Opportunities for Novel Diagnostics and Immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 670, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00670.

Ansell, J.; Hamilton, K. A.; Pinder, M.; Walraven, G. E.; Lindsay, S. W. Short-range attractiveness of pregnant women to *Anopheles gambiae* mosquitoes. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 2, p. 1-4, 2002. DOI: 10.1016/s0035-9203(02)90271-3.

Antinori, S.; Cascio, A.; Parravicini, C.; Bianchi, R.; Corbellino, M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n.3, p. 191-199, 2008. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70043-4.

Azevedo, R. C.F.; Marcili, A. Alterações cutâneas secundárias à infecção por *Leishmania* sp.: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 4, p. 19328–19346, 2020. DOI: 10.34117/bjdvn4-195.

Barreiros, A. L. B. S.; Barreiros, M. L. Química Biomoléculas. **CESAD**, cap. 11, p. 1-45, 2012. Disponível em: <
https://cesad.ufs.br/ORBI/public/uploadCatalogo/12285710072012Quimica_Biomoleculas_aula_11.pdf>. Acesso em: 06 mar. 2024.

Barrouin-Melo, S. M.; Larangeira, D. F.; Trigo, J.; Aguiar, P. H. P.; Santos, W. L. C.; Pontes-de-Carvalho, L. Comparison between splenic and lymph node aspirations as sampling methods for the parasitological detection of *Leishmania chagasi* infection in dogs. **Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 2, p.195–197, 2004. DOI: 10.1590/S0074-02762004000200014.

Basano, S. A.; Camargo, L. M. A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Revista brasileira de epidemiologia**, v.7, n.3, p.328–37, 2004. DOI: 10.1590/S1415-790X2004000300010.

Bassotto, D. Perfil epidemiológico da leishmaniose no estado do Paraná – 2001 a 2017. **Universidade Estadual do Oeste do Paraná**. 2021. Disponível em: <
https://tede.unioeste.br/bitstream/tede/5706/5/Dayane_Bassotto2020.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2023.

Bates, P. A. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. **International Journal for Parasitology**, v. 37, n. 10, p. 1097–1106, 2007. DOI: 10.1016/j.ijpara.2007.04.003.

Batista, F. M. A. Sousa, R. A.; Aguiar, B. G. A.; Ibiapina, A. B.; Albuquerque, L. P. A.; Mendonça, V. J.; Costa, C. H. N. Perfil epidemiológico e tendência temporal da leishmaniose visceral: Piauí, Brasil, 2008 a 2018. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 11, p. 1-12, 2021. DOI: 10.1590/0102-311X00340320.

Benassi, J. C.; Benvenga, G. U.; Ferreira, H. L.; Soares, R. M.; Silva, D. T.; Pereira, V. F.; Ruiz, V. L. A.; Oliveira, T. M. F. S. Molecular and serological detection of *Leishmania* spp. in horses from an endemic area for canine visceral leishmaniasis in southeastern Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 6, p. 1058-1063, 2018. DOI: 10.110.1590/1678-5150-PVB-5214590/1678-5150-PVB-5214.

Boggiatto, P. M.; Gibson-Corley, K. N.; Metz, K.; Gallup, J. K.; Hostetter, J. M.; Mullin, K.; Petersen, C. A. Transplacental Transmission of *Leishmania infantum* as a Means for Continued Disease Incidence in North America. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 4, p. 1-6, 2011. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001019.

Borghi, S. M.; Fattori, V.; Conchon-Costa, I.; Pinge-Filho, P.; Pavanelli, W. R.; Verri, J. W. A. Infecção por *Leishmania*: dolorosa ou indolor?. **Parasitology Research**. n. 116, p. 465–475, 2017. DOI: 10.1007/s00436-016-5340-7.

Borja, L. S.; Sousa, O. M. F.; Solcà, M. S.; Bastos, L. A.; Bordoni, M.; Magalhães, J. T.; Larangeira, D. F.; Barrouin-Melo, S. M.; Fraga, D. B. M.; Veras, P. S. T. Parasite load in the blood and skin of dogs naturally infected by *Leishmania infantum* is correlated with their capacity to infect sand fly vectors. **Veterinary Parasitology**, v. 229, p. 110-117, 2016. DOI: 10.1016/j.vetpar.2016.10.004.

Brasil. Ministério da Saúde. Leishmaniose Tegumentar (LT): o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. **Ministério da Saúde**, 2020. Disponível em:< <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-tegumentar>>. Acesso em: 14 nov. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. **Editora do Ministério da Saúde**, ed. 2, p. 182, 2007. Disponível em:< https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_2ed.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância Epidemiológica**, ed., 5. 2014. Disponível em:< https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2023.

Bringaud, F.; Rivière, L.; Coustou, V. Energy metabolism of trypanosomatids: adaptation to available carbon sources. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 149, n. 1, p.1-9, 2006. DOI: 10.1016/j.molbiopara.2006.03.017.

Bruni, N.; Stella, B.; Giraud, L.; Della-Pepa, C.; Gastaldi, D.; Dosio, F. Sistemas de administração nanoestruturados com atividade leishmanicida melhorada: uma revisão crítica. **Internacional J. Nanomedicina**, n. 12, p. 5289–5311, 2017. DOI: 10.2147/IJNS140363.

Buchanan, B. J.; Filkins, J. P. Hypoglycemic depression of RES function. **American Journal of Physiology**, v. 231, n.1, p. 9-265, 1976. DOI: 10.1152/ajplegacy.1976.231.1.265.

Burchmore, R. J.; Hart, D. T. Glucose transport in amastigotes and promastigotes of *Leishmania mexicana mexicana*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 74, n. 1, p. 77-86, 1995. DOI: 10.1016/0166-6851(95)02485-9.

Burza, S.; Mahajan, R.; Kazmi, S.; Alexandre, N.; Kumar, D.; Kumar, V.; Lasry, E.; Harshana, A.; Pereira, A. L.; Das, P.; Verma, N.; Das, V. N. R.; Lal, C. S.; Rewari, B.; Goyal, V.; Rijal, S.; Alves, F.; Gill, N.; Pandey, K. Monoterapia com AmBisome e terapia combinada com AmBisome-Miltefosina para o tratamento da leishmaniose visceral em pacientes coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana na Índia: um ensaio randomizado aberto, de braço paralelo, de fase 3. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, Ed. 8, p. 1423–1432, 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac127.

Cabral, E. N. B.; Cardoso, J.S. B.; Correia, G. G. S.; Schons, S. V.; Silva, F. C. Levantamento Epidemiológico de Leishmaniose tegumentar e visceral no Município do Vale do Paraíso, estado de Rondônia, RO. **NATIVA - Revista de Ciências, Tecnologia e Inovação**, v. 1, n. 1, p. 42–52, 2021. Disponível em: <<https://jiparana.homologacao.emnuvens.com.br/riacti/article/view/286>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

Cabré, M.; Planellas M.; Ordeix, L.; Solano-Gallego, L. Is signalment associated with clinicopathological findings in dogs with leishmaniosis?. **Veterinary Record**, v.189, n. 10, p. 1-8, 2021. DOI: 10.1002/vetr.451.

Camargo-Neves V. L. F.; Gomes A. C.; Antunes, J. L. F. Correlação da presença de espécies de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) com registros de casos da leishmaniose tegumentar americana no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista da**

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 35, n. 4, p. 299–306, 2002. DOI: 1590/S0037-86822002000400004.

Cantero, F.; Ortillés, Á.; Peña M, T.; Leiva, M. Prevalence of ocular findings and their association with glycemia in dogs with diabetes mellitus: A 10-year clinical study (2009-2019). **Open Veterinary Journal**, v. 13, n. 5, p. 620-628, 2023. DOI: 10.5455/OVJ.2023.v13.i5.15. Epub 2023 May 16..

Champe P.C.; Harvey, R.A.; Ferrier, D. R. Bioquímica Ilustrada, **editora Artmed e Manoly** ed. 3. n. 531, cap. 11, 2006. Disponível em: < https://www.meulivro.biz/bioquimica/465/bioquimica-ilustrada-harvey-5-ed-pdf/#google_vignette>. Acesso em: 15 fev. 2024.

Ciaramella, P.; Oliva, G.; Luna, R. D.; Gradoni, L.; Ambrosio, R.; Cortese, L.; Scalone, A.; Persechino, A. A. retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **Veterinary Record**, v. 22, n. 21, p.1-6, 1997. DOI: 10.1136/vr.141.21.539.

Comandolli-Wyrepkowski, C. D.; Paz, A. C.; Jensen, B. B.; Franco, A. M. R. Aspectos farmacológicos da terapia medicamentosa utilizada para a leishmaniose cutânea: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 8, p. 3352, 2020. DOI:10.25248/reas.e3352.2020.

Conselho do Ensino da Pesquisa e da Extensão. Estrutura curricular padrão do curso de graduação em Medicina Veterinária do Sertão. Resolução nº 50/2015. **Ministério da Educação**, Universidade Federal de Sergipe. p. 36, 2015. Disponível em: < [file:///C:/Users/joaov/Downloads/PPCMedicina%20VeterinariaUFSSertao%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/joaov/Downloads/PPCMedicina%20VeterinariaUFSSertao%20(1).pdf)>. Acesso em: 07 nov. 2023.

Coombs, G. H.; Craft, J. A, Hart, D.T. A comparative study of *Leishmania mexicana* amastigotes and promastigotes. Enzyme activities and subcellular locations. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 5, n. 3, p. 199-211, 1982. DOI: 10.1016/0166-6851(82)90021-4.

Costa, M. P. B.; Borin-Crivellenti, S. Homeostase glicêmica: mecanismos moleculares, consequências fisiológicas e métodos de mensuração da glicemia em cães e gatos.

Investigação, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2019. Disponível em:

file:///C:/Users/joaov/Downloads/3341-Texto%20do%20artigo-11690-1-10-20190412.pdf>. Acesso em: 06 mar. 2024.

Courtenay, O.; Peters, N. C.; Rogers, M. E.; Bern, C. Combining epidemiology with basic biology of sand flies, parasites, and hosts to inform leishmaniasis transmission dynamics and control. **PLOS Pathogens**, v. 19, n. 10, p. 1-13, 2017. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006571.

Croft, S. L.; Coombs, G. H. Leishmaniasis--current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs, **Trends in Parasitology**, v. 19, n. 11, p.8-508, 2003. DOI: 10.1016/j.pt.2003.09.008.

Cruz, A. A.; Costa, B. F.; Silva, L. P.; Souza, C. S.; Nunes, D. C. M.; Barbalho, N. A. A.; Barbosa, J. L. Importância do Médico Veterinário na saúde pública. **VI Fórum Rondoniense de Pesquisa**, v. 1, n. 6, p. 1, 2020. Disponível em: < <https://jiparana.emnuvens.com.br/foruns/article/view/222/329>>. Acesso em: 08 nov. 2023.

Dantas-Torres, F. Leishmune[®] vaccine: The newest tool for prevention and control of canine visceral leishmaniosis and its potential as a transmission-blocking vaccine. **Veterinary Parasitology**, v. 141 p. 1-8, 2006. DOI: 10.1016/j.vetpar.2006.05.001.

Departamento de Medicina Veterinária do Sertão, Universidade Federal de Sergipe. **Componentes curriculares**. 2023. Disponível em:< <https://www.sigaa.ufs.br/sigaa/public/departamento/componentes.jsf?id=933>>. Acesso em: 07 nov. 2023.

Dias, B. R. S. vacúolos parasitóforos induzidos por *Leishmania amazonensis* e *Leishmania major* interagem de forma distinta com a via autofágica. **Arca Repositório Institucional da Fiocruz**, 2014. Disponível em: < <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8686>>. Acesso em: 24 nov. 2023.

Diniz, S. A.; Melo, M. S.; Borges, A. M.; Bueno, R.; Reis, B. P.; Tafuri, W. L.; Nascimento, E. F.; Santos, R. L. Genital Lesions Associated with Visceral Leishmaniasis and Shedding of *Leishmania* sp. in the Semen of Naturally Infected

Dogs. **American College of Veterinary Pathologists**, v.42, n.5, p.650-658, 2005. DOI: 10.1354/vp.42-5-650.

Duarte, M. I. S.; Corbett, C. E. P Padrões histopatológicos do envolvimento hepático na leishmaniose visceral. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 29, p. 131–136, 1987. DOI: 10.1590/S0036-46651987000300003.

Emami, S. N.; Lindberg, B. G.; Hua, S.; Hill, S. R.; Mozuraitis, R.; Lehmann, P.; Birgersson, G.; Borg-Karlson, A. K.; Ignell, R.; Faye, I. A key malaria metabolite modulates vector blood seeking, feeding, and susceptibility to infection. **Science**, v. 10, n.6329, p. 1076-1080, 2017. DOI: 10.1126/science.aah4563.

Estevam, L. G. T. M. Leishmaniose visceral canina: aspectos epidemiológicos em ambientes com elevado número de animais e o estudo de *Ctenocephalides felis felis* no ciclo de *Leishmania infantum*. **Fiocruz**. 2023. Disponível em:<<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/59888>>. Acesso em: 14 nov. 2023.

Estumano, J. C.; Sá, L. L.; Macêdo, C. G. Leishmaniose tegumentar americana: Análise epidemiológica de uma década no interior da Amazônia, Brasil. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, n. 6, p. 36311–36325, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n6-248.

Evangelista, L. S. M.; Sibajev, A. Perfil Epidemiológico da Leishmaniose Visceral no Estado de Roraima BEPA. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 9, n. 102, p. 30–35, 2012. Disponível em:<<https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/38354>>. Acesso em: 7 nov. 2023.

Faria, A. R.; Andrade, H. M. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 3, n. 2, p. 47-57, 2012. DOI: 10.5123/S2176-62232012000200007.

Farshchi, F.; Saadati, A.; Hasanzadeh, M. Biossensor baseado em DNA otimizado para monitoramento de *Leishmania infantum* em amostras de plasma humano usando interação biomacromolecular: uma nova plataforma para diagnóstico de doenças infecciosas. **Anal Métodos**, n. 12, p. 4759–4768, 2020. DOI: 10.1039/d0ay01516d 2020.

Feitosa, M.M. Avaliação clínica de animais naturalmente infectados. In: Fórum Sobre Leishmaniose Visceral Canina, 1. 2006, Jaboticabal. Anais... Jaboticabal: **Editora UNESP**, p.10 – 11, 2006.

Fernandes, C. B.; Junior, J. T. M.; Jesus, C.; Souza, B. M. P. S. Larangeira, D. F.; Fraga, D. B. M.; Veras, P. S. T.; Barrouin-Melo, S. M. Comparison of two commercial vaccines against visceral leishmaniasis in dogs from endemic areas: IgG, and subclasses, parasitism, and parasite transmission by xenodiagnosis. **Vaccine**, v. 32, n. 11, p. 1287-1295, 2014. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.12.046.

Fernandez, M.; Tabar, M. D.; Arcas, A.; Mateu, C.; Homedes, J.; Roura, X. 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**, v. 263, p. 10-17, 2018. DOI: 10.1016/j.vetpar.2018.09.014.

Ferreira, A. L. C.; Carregal, V. M.; Ferreira, S. A.; Leite, R. S.; Andrade, A. S. R. Detection of *Leishmania infantum* in 4 different dog samples by real-time PCR and ITS-1 nested PCR. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, n. 784, p.418-421, 2014. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2013.10.015.

Ferreira, E. C.; Lana, M.; Carneiro, M.; Reis, A. B.; Paes, D. V.; Silva, E. S.; Schallig, H.; Gontijo, C. M. F. Comparison of serological assays for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis in animals presenting different clinical manifestations. **Veterinary Parasitology**, v. 146, n. 3, p. 235-241, 2007. DOI: 10.1016/j.vetpar.2007.02.015.

Figueiredo, W. T. X.; Maciel, M. V.; Araújo, S. R. F.; Assis, D. S. M. Uso do geoprocessamento na avaliação da leishmaniose visceral canina em Currais Novos/RN e sua relação com a leishmaniose humana. **Ciência Animal**, v. 29, n. 2, p. 56–64, 2019. Disponível em:<<https://revistas.uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/9912>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

Franciscato, C. Lesão hepática em pacientes com Leishmaniose Visceral atendidos no Hospital Universitário da UFMS de 2005 a 2009. **Dissertação de Mestrado, Repositório UFMS**, p. 1- 65, 2010. Disponível em: <

[https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/1850/1/CAROLINE%20FRANCISCA TO.pdf](https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/1850/1/CAROLINE%20FRANCISCA%20TO.pdf)>. Acesso em 12 mar. 2024.

Freeman, L. M. Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n.1, p.1-15, 2012. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.00838.x.

Freitas, E.; Melo, M. N.; Costa-Val, A. P.; Michalick, M. A. M. Transmission of *Leishmania infantum* via blood transfusion in dogs: Potential for infection and importance of clinical factors. **Veterinary Parasitology**, v. 137, n. 1, p. 159-167, 2006. DOI: 10.1016/j.vetpar.2005.12.011.

Galán-Relaño, Á.; Maldonado, A.; Gómez-Gascón, L.; Tarradas, C.; Astorga, R. J.; Luque, I.; Huerta, B. Pre-test probability and likelihood ratios for clinical findings in canine leishmaniasis. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 69, n. 6, p. 3540-3547, 2022. DOI: 10.1111/tbed.14717. Epub 2022 Oct 17.

Galati, E. A. B. Morfologia e terminologia de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae). Classificação e identificação de táxons das Américas. Apostila da Disciplina Bioecologia e Identificação de Phlebotominae do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. **Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo**, v. 1, p.133, 2021. Disponível em:< <http://www.fsp.usp.br/egalati> >. Acesso em: 15 nov. 2023.

Gallego, L. S.; Koutinas, A.; Miró, G.; Cardoso, L.; Pennisi, M. G.; Ferrer, L.; Bourdeau, P.; Oliva, G.; Baneth, G. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, v.165, n. 2, p. 1-18, 2009. DOI: 10.1016/j.vetpar.2009.05.022.

Gao, B. Basic liver immunology. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 13, n. 3, p. 265–266, 2016. DOI: 10.1038/cmi.2016.09.

Garcez, L. M.; Shaw, J. J.; Silveira, F. T. Teste de aglutinação direta no sorodiagnóstico da leishmaniose visceral no estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 29, n. 2, p. 165–180., 1996. DOI:10.1590/S0037-86821996000200009.

Geloneze, B.; Lamounier, R. N.; Coelho, O. R. Hiperglicemia Pós-Prandial: Tratamento do seu Potencial Aterogênico. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, p. 660-670, 2006. Disponível em:< Hiperglicemia Pós-Prandial Tratamento do seu Potencial Aterogênico.pdf>. Acesso em: 05 mar. 2024.

German, A. J. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: breed associations, nutritional considerations, and long-term outcome. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 27, n. 3, p. 104-108, 2012. DOI: 10.1053/j.tcam.2012.04.004.

Gibson-Corley, K. N.; Hostetter, J. M.; Hostetter, S. J.; Mullin, K.; Ramer-Tait, A. E.; Boggiatto, P. M.; Petersen, C. A. Disseminated *Leishmania infantum* infection in two sibling foxhounds due to possible vertical transmission. **Canadian Veterinary Journal**, v. 49, n. 10, p. 1005–1008, 2008. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553493/>>. Acesso em: 23 dez. 2023.

Giunchetti, R. C.; Mayrink, W.; Carneiro, C. M.; Corrêa-Oliveira, R.; Martins-Filho, O. A.; Marques, M. J.; Tafuri, W. L.; Reis, A. B. Histopathological and immunohistochemical investigations of the hepatic compartment associated with parasitism and serum biochemical changes in canine visceral leishmaniasis. **Research in Veterinary Science**, v. 84, n. 2, p. 269-77, 2008. DOI: 10.1016/j.rvsc.2007.04.020.

Gómez-Ochoa, P.; Castillo, J. A.; Gascón, M.; Zarate, J. J.; Alvarez, F.; Couto, C. G. Use of domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniasis: A clinical trial. **The Veterinary Journal**, v.179, n. 2, p. 259-263, 2009. DOI:10.1016/j.tvjl.2007.09.014.

Gramiccia, M.; Gradoni, L. A situação atual das leishmanioses zoonóticas e abordagens para o controle da doença. **International Journal for Parasitology**, v.35, ed. 11-12, p. 1169–1180, 2005. DOI: 10.1016/j.ijpara.2005.07.001.

Guadalupe, M.; López-Vélez, R. Clinical management of canine leishmaniosis versus human leishmaniasis due to *Leishmania infantum*: Putting “One Health” principles into practice. **Veterinary Parasitology**, v. 254, p. 151-159, 2018. DOI: 10.1016/j.vetpar.2018.03.002.

Guesser, J. V. C. Levantamento de fauna de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e infecção por *Leishmania* spp. na Unidade de Conservação Ambiental Desterro (UCAD) em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. **Universidade Federal de Santa Catarina**, p. 1-21, 2022. Disponível em:<
<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/243595/TCC.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 14 nov. 2023.

Gusmão, J. D.; Brito, P. A.; Leite, M. T. S. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Norte de Minas Gerais, Brasil, no período de 2007 a 2011. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.38, n.3, p.615-624, 2014. DOI: 10.5327/Z0100-0233-2014380300009.

Hag, I. A; Hashim, F.A; Toum, I. A; Homeida, M.; Kalifa, M.; Hassan, A. M. Morfologia e função do fígado na leishmaniose visceral (Kala-azar). **Journal of Clinical Pathology**, n. 47, p. 547–551, 1994. DOI: 10.1136/jcp.47.6.547.

Hall, J. Metabolismo de los hidratos de carbono y formación del trifosfato de adenosina. In: Guyton A e Hall J. Tratado de fisiología médica. ed.12. Barcelona: **Elsevier**, p. 809-817, 2011.

Hanzidiamantis, P. J.; Awosika, A. O.; Lappin, S. L. Physiology, Glucose. **StatPearls**, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545201/>>. Acesso em 02 mar. 2024.

Harvey, J. W. The Erythrocyte: Physiology, Metabolism, and Biochemical Disorders. In: Kaneko, J.J.; Harvey, J.W.; Bruss, M.L. Clinical biochemistry of domestic animals. 5.ed. San Diego: Academic, **Elsevier**, Cap. 7, p.157-203, 1997. DOI: 10.1016/B978-0-12-396305-5.X5000-3.

Hendrickx, S.; Caljon, G. The effect of the sugar metabolism on *Leishmania infantum* promastigotes inside the gut of *Lutzomyia longipalpis*: A sweet relationship? **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 4, p. 1-14, 2022. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010293.

Herdt, T. H.; Sayegh, A. I. Utilização de nutrientes após a absorção. In: Klein BG. Cunningham tratado de fisiologia veterinária. ed. 5. Rio de Janeiro: **Elsevier**, p. 851-889, 2014.

Horst, A. K.; Neumann, K.; Diehl, L.; Tiegs, G. Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 13, n. 3, p. 277–292, 2016. DOI: 10.1038/cmi.2015.112.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Índice de Desenvolvimento humano. **IBGE**, 2021. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/pesquisa/37/30255?tipo=ranking&ano=2021>>. Acesso em 23 mar. 2024.

Irfan, C.; Kharal, F.; Zia, S.; Arghadip, D.; Karangula, S.; Razi, S.; Shamail, F.; Khalid, S. Review on Leishmaniasis: A Neglected Global Disease. **JOJ Dermatol & Cosmet.** 2022, v.4, n.4, p.1-11, 2022. DOI: 10.19080/JOJDC.2022.04.555644.

Islan, G. A.; Duran, M.; Cacicedo, M. L.; Nakazato, G.; Kobayashi, R. K. T.; Martinez, D. S. T.; Castro, G. R.; Duran, N. Nanofarmacêuticos como solução para doenças negligenciadas: é possível?. **Acta Tropical**, n. 170, p. 16–42, 2017. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.02.019.

Jayme, M. S.; Wanderlei, C. L.; Morais, F. F. M.; Castro, J.G. D. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Visceral em Palmas, Tocantins no período de 2007 – 2014. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 3, n. 1, p. 63–71, 2016. Disponível em: <<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/1947>>. Acesso em: 7 nov. 2023.

Jensen, J.; Rustad, P. I.; Kolnes, A. J.; Lai, Y. C. The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. **Frontiers in Physiology**, v. 30, n. 2, p. 1-11, 2011. DOI: 10.3389/fphys.2011.00112.

Jha, T. K.; Sundar, S.; Thakur, C. P.; Felton, J. M.; Sabin, A. J.; Horton, J. A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 2005 v.73, n.6, p.1005, 2005.

Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16354802/>>. Acesso em: 08 dez. 2023.

Jiang, G.; Zhang, B. B. Glucagon and regulation of glucose metabolism. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 284, n. 4, p. 671-678, 2003. DOI: 10.1152/ajpendo.00492.2002.

Junior, A. G. B.; Vasconcelos, M. H.; Kisner, J. G. M.; Fialho, S. N.; Almeida, M. L.; Martinez, L. N.; Rossi, N. R. D. L. P.; Silva, M. A.; Teles, C. B. G. Prevalência de Leishmaniose Tegumentar Americana em Rondônia nos anos de 2016- 2020. **Editora Científica Digital**, v. 5, p. 1-13, 2022. DOI: 10.37885/220508991.

Karram, S.; Loya, A.; Hamam, H.; Habib, R. H.; Khalifeh, I. Transepidermal elimination in cutaneous leishmaniasis: a multiregional study. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 39, n. 4, p. 406-12, 2012. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2012.01890.x.

Kealey, T.; Williams, R.; Philpott, M. P. The human hair follicle engages in glutaminolysis and aerobic glycolysis: implications for skin, splanchnic and neoplastic metabolism. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 7, n.1, p. 41-6, 1994. DOI: 10.1159/000211272.

Keller, N.; Jacobson, L. S.; Nel, M.; Clerq, M.; Thompson, P. N.; Schoeman, J. P. Prevalence and risk factors of hypoglycemia in virulent canine babesiosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.18, n. 3, p. 265-70, 2004. DOI: 10.1892/0891-6640(2004)18<265:parfoh>2.0.co;2.

Kishabongo, A. S.; Katchunga, P.; Aken E. H. V.; Speeckaert, R.; Lagniau, S.; Coopman, R.; Speeckaert, M. M.; Delanghe, J. R. Glycation of nail proteins: from basic biochemical findings to a representative marker for diabetic glycation-associated target organ damage. **PLoS One**, v.10, n.3, p. 1-13, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0120112.

Koenig, A. Endocrine emergencies in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, n. 4, p. 869-897, 2013. DOI: 10.1016/j.cvsm.2013.03.004.

- Kost, W.d.; Pereira, S.A.; Figueiredo, F.B.; Júnior, A. A. V, M.; Madeira, M. F.; Miranda, L. F. C.; Oliveira, R. V. C.; Ferreira, L. C.; Menezes, F. N. M. R. C Frequency of detection and load of amastigotes in the pancreas of *Leishmania infantum*-seropositive dogs: clinical signs and histological changes. **Parasites Vectors**, v. 14, n. 321, 2021. DOI: 10.1186/s13071-021-04813-3.
- Koutinas, A. F.; Koutinas, C. K. Pathologic Mechanisms Underlying the Clinical Findings in Canine Leishmaniosis due to *Leishmania infantum/chagasi*. **Veterinary Pathology**, v.51, n. 2, p. 527-538, 2014. DOI: 10.1177/0300985814521248.
- Lainson, R. The Neotropical *Leishmania* species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, vol. 1, p. 13–32, 2010. DOI: 10.5123/S2176-62232010000200002.
- Landfear, S. M. Membrane transport and metabolism in *Leishmania* parasites. In: Farrell, J. P. World Class Parasites: *Leishmania*. **Springer Science+Business Media, Llc**, 2. Ed, v. 4, p. 75-89, 2002. DOI: 10.1007/978-1-4615-0955-4.
- Landfear, S. M.; Ignatushchenko, M. The flagellum and flagellar pocket of trypanosomatids. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 115, n. 1, p. 1-17, 2001. DOI: 10.1016/s0166-6851(01)00262-6. PMID: 11377735.
- Lang, C. H.; Dobrescu, C. Sepsis-induced increases in glucose uptake by macrophage-rich tissues persist during hypoglycemia. **Metabolism**, v. 40, n.6, p.85-93, 1991. DOI: 10.1016/0026-0495(91)90048-2.
- Lessa, M. M.; Lessa, H. Á.; Castro, T. W. N.; Oliveira, A.; Scherifer, A.; Machado, P.; Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology**. v. 73 p. 843-847, 2007. DOI: 10.1016/S1808-8694(15)31181-2.
- Lima, D. A.; Novo.; S. P. C.; Santos, F. N.; Maciel, E. M. S. G. Aspectos epidemiológicos, sociais e ambientais relacionados a transmissão e a controle da leishmaniose visceral canina na Ilha da Marambaia, Mangaratiba - Rio de Janeiro. **Revista Saúde e Meio Ambiente - RESMA**. v.10, n. 1, pág.157-174, 2020. Disponível em:< file:///C:/Users/joaov/Downloads/8107-Texto%20do%20artigo-33672-1-10-20200518.pdf>. Acesso em 13 dez. 2023.

Lima, I. S.; Silva, J. S.; Almeida, V. A.; Junior, F. G.; Souza, P. A.; Laranjeira, D. F.; Moura-Neto, J. P.; Fraga, D. B.; Freitas, L. A.; Santos, W. L. Severe clinical presentation of visceral leishmaniasis in naturally infected dogs with disruption of the splenic white pulp. **PLoS One**, v. 3, n. 2, p. 1-8, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0087742.

Lima, I. S.; Solcá, M. S.; Tafuri, W. L.; Santos, W. L. C.; Freitas, L. A. R. Assessment of histological liver alterations in dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. **Parasites & Vectors**, n. 12, p. 1- 15, 2019. DOI: 10.1186/s13071-019-3723-1.

Lima, S. K. S.; Cavallone, I. N.; Oliveira, K. S.; Passero, L. F. D.; Laurenti, M. D.; Jesus, J. A.; Marinsek, G. P.; Chucrí, T. M.; Mari, R. B. Infection with *Leishmania (Leishmania) infantum* Changes the Morphology and Myenteric Neurons of the Jejunum of Golden Hamsters. **Parasitologia**, v.1, n.4, p. 225-237, 2021. DOI: 10.3390/parasitologia1040024.

Lima, W. G.; Michalick, M. S. M.; Melo, M. N.; Tafuri, W. L.; Tafuri, W. L. Canine visceral leishmaniasis: a histopathological study of lymph nodes. **Acta Tropical**, v. 92, n. 1, p. 43-53, 2004. DOI: 10.1016/j.actatropica.2004.04.007.

Lima-Silva, A. E.; Fernandes, T. C.; Oliveira, F. R.; Nakamura, F. Y.; Gevaerd, M. S. Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 4, p. 417–29, 2007. DOI: 10.1590/S1415-52732007000400009.

Lira, J. L. M.; Calado, M. F.; Oliveira, L. L. Perfil epidemiológico da coinfeção HIV e leishmaniose visceral no estado de Alagoas, 2009 – 2019. **Research, Society and Development**, v. 9, n.10, p. 1-14, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i10.9203.

Loiseau, P. M.; S. Cojean, S.; J. Schrével, S. Sitamaquina como suposto candidato a medicamento anti-*Leishmania*: do mecanismo de ação ao risco de resistência aos medicamentos. **Parasite**, v.8, n.2, p.115, 2011. DOI: 10.1051/parasite/2011182115.

Loría-Cervera, E. N.; Andrade-Narváez, F. J. Animal models for the study of leishmaniasis immunology. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 56, n.1, p.1-11, 2014. DOI: 10.1590/S0036-46652014000100001.

Losada-Barragán, M.; Umaña-Pérez, A.; Durães, J.; Cuervo-Escobar, S.; Rodríguez-Veja, A.; Ribeiro-Gomes, F. L.; Berbert, L. R.; Morgado, F.; Porrozzì, R.; Mendes-da-Cruz, D. A.; Aquino, P.; Carvalho, P. C.; Savino, W.; Sánchez-Gómez, M.; Padrón, G.; Patrícia-Cuervo, P. Thymic Microenvironment Is Modified by Malnutrition and *Leishmania infantum* Infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, n. 252, p. 1-19, 2019. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00252.

Maeda, K.; Sadoughi, S.; Morimoto, A.; Uchida, K.; Chambers, J. K.; Sanjoba, C.; Yamagishi, J.; Goto, Y. Hepatomegaly Associated with Non-Obstructive Sinusoidal Dilation in Experimental Visceral Leishmaniasis. **Pathogens**, v.20; n. 11, p. 1- 11. 2021. DOI: 10.3390/pathogens10111356.

Maia, H. A. A.; Alvaia, M. A.; Silva, I. B. D.; Júnior, J. B. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose visceral em Feira de Santana, Bahia, no período de 2001 a 2015. **Revista de Saúde Coletiva da UEFS**, v. 8, n. 1, p. 70–74, 2018. DOI: 10.13102/rscdauefs. v8i1.2749.

Makino, H.; Moreira, J. M. A. R.; Bezerra, K. S.; Otsubo, A. A. F.; Bortolini, J.; Sousa, V. R. F.; Dutra, V.; Colodel, E. M.; Nakazato, L.; Almeida, A. B. P. F. Clinical-dermatological, histological abnormalities and prevalence of *Trypanosoma caninum* and *Leishmania infantum* in dogs from Midwest region of Brazil. **Revista Brasileira De Parasitologia Veterinária**, v. 29, n.1, p. 1-9, 2020. DOI:10.1590/S1984-29612019100.

Marcondes, M.; Day, M. J.; Current status and management of canine leishmaniasis in Latin America. **Research in Veterinary Science**, v.123, p. 261-272, 2019. DOI: 10.1016/j.rvsc.2019.01.022.

Martins, B. R.; Barbosa, Y. O.; Andrade, C. M. R.; Pereira, L. Q.; Simão, G. F.; Oliveira, C. J.; Correia, D.; J.; Oliveira, R. T. S.; Silva, M. V.; Silva, A. C. A, Dantas, N. O, Rodrigues, J. V.; Munoz, R. A. A.; Alves-Balvedi, R. P. Desenvolvimento de um Eletroquímico Imunossensor para detecção específica de leishmaniose visceral usando eletrodos de carbono serigrafados modificados com ouro. **Biossensores**, v. 10, n. 8, p. 81. 2020. DOI: 10.3390/bios10080081.

Maspi, N.; Abdoli, A.; Ghaffarifar, F. Pro- and anti-inflammatory cytokines in cutaneous leishmaniasis: a review. **Pathog Glob Health**, v.110, n.6, p.247-260, 2016. DOI: 10.1080/20477724.2016.1232042.

McConville, M. J.; Naderer, T. Metabolic pathways required for the intracellular survival of *Leishmania*. **Annual Review of Microbiology**, n.65, p. 543–561, 2011. DOI: 10.1146/annurev-micro-090110-102913.

Melo, L. M.; Bragato, J. P.; Venturin, G. L.; Rebech, G. T.; Costa, S. F. Induction of miR 21 impairs the anti-*Leishmania* response through inhibition of IL-12 in canine splenic leukocytes. **PLOS ONE**, v. 14, n. 12, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0226192.

Mergen, M. E.; Souza, M. M. Leishmaniose Visceral canina, métodos diagnósticos e tratamento na atualidade – Revisão de literatura. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, Brasil, São Paulo, v. 6, n. 13, p. 1024–1036, 2023. DOI: 10.5281/zenodo.8082752.

Michels, P. A. Compartmentation of glycolysis in trypanosomes: a potential target for new trypanocidal drugs. **Biology of the Cell**, v.64, n. 2, p. 64-157, 1988. DOI: 10.1016/0248-4900(88)90075-5.

Ministério da Agricultura e Pecuária. Mapa suspende fabricação e venda e determina o recolhimento de lotes de vacina contra Leishmaniose. **MAPA**, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/mapa-suspende-fabricacao-e-venda-e-determina-o-recolhimento-de-lotes-de-vacina-contraleishmaniose-apos-fiscalizacao>>. Acesso em 12 dez. 2023.

Mobed, A.; Mehri, P.; Hasanzadeh, M.; Mokhtarzadeh, A. Ligação de *Leishmania* spp. com nanopartículas de ouro suportadas por polietilenoglicol e sua aplicação para a detecção sensível de fotogenes infecciosos em amostras de plasma humano: Um novo biossensor. **Journal of Molecular Recognition**, n. 33, p. 2839, 2020. DOI: 10.1002/jmr.2839.

Mokni, M. Leishmanioses cutanées. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**, n. 146, p. 232-246, 2019. DOI:10.1016/j.annder.2019.02.002.

Morales-Yuste, M.; Martín-Sánchez, J.; Corpas-Lopez, V. Canine Leishmaniasis: Update on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 8, p. 387, 2022. DOI: 10.3390/vetsci9080387.

Morillas-Marquez, F.; Martin-Sanchez, J.; Acedo-Sanchez, C.; Pineda, J. A.; Macias, J.; Sanjuan-Garcia, J. *Leishmania infantum* (Protozoa, Kinetoplastida): Transmission from Infected Patients to Experimental Animal under Conditions That Simulate Needle-Sharing. **Experimental Parasitology**, v.100, n.1, 2002. DOI: 10.1006/expr.2001.4678.

Mueller, R. S. Diagnosis and management of canine claw diseases. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 6, p.1-15, 1999. DOI: 10.1016/s0195-5616(99)50132-0.

Mukhtar, M. M.; Sharief, A. H.; Saffi, S. H.; Harith, A. E.; Higazzi, T. B.; Adam, A. M.; Abdalla, H. S. Detection of antibodies to *Leishmania donovani* in animals in a kala-azar endemic region in eastern Sudan: a preliminary report. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.94, n.1, p.6-33, 2000. DOI: 10.1016/s0035-9203(00)90429-2.

Nascimento, J. O.; Jesus, J. V.; Soares, M. E.; Alves, L. C.; Oliveira, M. R.; Batista, D. C. S.; Silva, W. S. I.; Barata, C. V.; Neto, M. B. O.; Melo, M. E. S.; Gois, M. L.; Lima, V. F. S. Detection of *Leishmania infantum* in a naturally infected horse in an endemic area for Leishmaniasis in Northeast Brazil. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 7, n.1, p. 704–716, 2024. DOI: 10.34188/bjaerv7n1-053.

Nasser, N.; WILL, E. Profile of epidemiological american cutaneous leishmaniasis in municipality of- Blumenau-SC. **Arquivo Catarinense de Medicina**, v. 48, n. 3, p. 28-38, 2020. Disponível em:< <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/97/174>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

Neves, D. P. Parasitologia Humana. **Atheneu**, ed. 11, p. 588, 2016. Disponível:< https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3850906/mod_resource/content/1/2005_%28Pereira-Neves%29_Parasitologia_Humana_11ed.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2023.

Nicolle, C.; Comte, C. “Origine canine du Kala-azar,” **Boletim da Société de Pathologie Exotique**, v. 1, p. 299–301, 1908. Disponível em:<<https://run.unl.pt/bitstream/10362/61776/3/Maia%202008.pdf.txt>>. Acesso em: 19 dez. 2023.

Noli, C.; Auxilia, S.T. Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. **Veterinary Dermatology**, v. 16, p. 213-232, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2005.00460.x

Nozaki, Y.; Petersen, M. C.; Zhang, D.; Vatner, D. F.; Perry, R. J.; Abulizi, A.; Haedersdal, S.; Zhang, X. M.; Butrico, G. M.; Samuel, V.T.; Mason, G. F.; Cline, G. W.; Petersen, K. F.; Rothman, D. L.; Shulman, G. I. Metabolic control analysis of hepatic glycogen synthesis in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v.117, n.14, p.8166-8176, 2020. DOI: 10.1073/pnas.1921694117.

Oliva, G.; Nieto, J.; Manzillo, V. F.; Cappiello, S.; Fiorentino, E.; Muccio, T. D.; Scalone, T.; Moreno, J.; Chicharro, C.; Carrillo, E.; Butaud, T.; Guegand, L.; Martins, V.; Cuisinier, A. M.; McGahie, D.; Gueguen, S.; Cañavate, C.; Gradoni, L. A Randomised, Double-Blind, Controlled Efficacy Trial of the LiESP/QA-21 Vaccine in Naïve Dogs Exposed to Two *Leishmania infantum* Transmission Seasons. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 10, 2014. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003213.

Oliveira, A. M. R.; Lima, E. R. R.; Meireles-Bartoli, R. B.; Silva, F. C.; Cruz, C. A; Paludo, R. L. R.; Paula, E. M. N. **Arquivo ciências saúde UNIPAR**, v. 27, n. 2, p. 917-930, 2023. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1425138>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

Oliveira, C. M. M. Leishmaniose Tegumentar Americana: análise dos padrões espaço-temporais das microrregiões brasileiras de 2010 a 2019. **Fundação Oswaldo Cruz**. 2022. Disponível: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/57469/carolina_mateus_mamede_oliveira_ensp_mest_2022.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 10 nov. 2023.

Oliveira, J. S.; Melo, M. N.; Gontijo, N. F. A sensitive method for assaying chemotactic responses of *Leishmania* promastigotes. **Experimental Parasitology**, v. 6, n. 3, p. 187-189, 2000. DOI: 10.1006/expr.2000.4569.

Oliveira, M.R.; Neto, M.B.O.; Bezerra, T.L.; Silva, W. S. I.; Pas, W.S.; Santos, I. G.; Santos, M. B.; Lima, V. F. S. Canine leishmaniasis in an endemic region, Northeastern Brazil: a comparative study with four groups of animal. **Parasitology Research**, n.120, p. 3915–3923, 2021. DOI: 10.1007/s00436-021-07319-0.

Oliveira, T. Q. Infecção de células não fagocíticas por amastigotas de *Leishmania amazonensis*: um estudo dos mecanismos celulares envolvidos na invasão da célula hospedeira. **Instituto de ciências biológicas**, 2022. Disponível em:<
<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/50916/4/Disserta%20Thamires%20Oliveira%20Vers%20final%20P%20defesa%20vers%20para%20reper%20UFMG.pdf>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

Ordeix , L.; Dalmau, A.; Osso, M.; Lúlio, J.; Montserrat-Sangrà, S.; Solano-Gallego, L. Histological and parasitological distinctive findings in clinically-lesioned and normal-looking skin of dogs with different clinical stages of leishmaniosis. **Parasites & Vectors**, v. **10**, n. 121, 2017. DOI: 10.1186/s13071-017-2051-6.

Organização Mundial da Saúde. Leishmaniasis in high-burden countries: an epidemiological update based on data reported in 2014. **Weekly Epidemiology Record**, v. 91, n. 22, p. 286-296, 2016. Disponível em:<
<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9122>>. Acesso em: 14 nov. 2023.

Organização Mundial Da Saúde. Leishmaniose. **OMS**. 2021. Disponível em:<
<https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

Organização Mundial da Saúde. Weekly epidemiological record: Global leishmaniasis update, 2006-2015, a turning point in leishmaniasis surveillance.**OMS**. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/leishmaniasis/resources/who_wer9238/en/> Acesso em: 4 out. 2023.

Owens, S. D.; Oakley, D. A.; Marryott, K.; Hatchett, W.; Walton, R.; Nolan, T. J.; Newton, A.; Steurer, F.; Schantz, P. Transmission of visceral leishmaniasis through blood transfusions from infected English Foxhounds to anemic dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 219, n. 8, 2001. DOI: 10.2460/javma.2001.219.1076.

Paz, G. F.; Ribeiro, M. F. B.; Magalhães, D. F.; Sathler, K. P. B.; Morais, M. H. F.; Fiúza, V. O. P.; Brandão, S. T.; Werneck, G. L.; Fortes-Dias, C. L.; Dias, E. S. Association between the prevalence of infestation by *Rhipicephalus sanguineus* and *Ctenocephalides felis felis* and the presence of anti-*Leishmania* antibodies: A case–control study in dogs from a Brazilian endemic área. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 97, n. 2, p. 131-133, 2010. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2010.08.006.

Pereira, K. L. G.; Vasconcelos, N. B. R.; Braz, J. V. C.; Inácio, J. D. F.; Estevam, C.S.; Correa, C. B.; Fernandes, R. P. M.; Almeida-Amaral, E. E.; Scher, R. Ethanol extract of *Croton blanchetianus* Ball induces mitochondrial defects in *Leishmania amazonensis* promastigotes. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.92, n.2, 2020. DOI: 10.1590/0001-3765202020180968.

Perinoto, A.; Costa, C. R. O. B.; Duarte, G. S.; Paula, R. A. O.; Paula, F. B. A.; Duarte, S. M. S. Prevalência da deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase em uma população adulta. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 11, n. 1, p. 127-134, 2013. DOI: 10.5892/ruvrv.2013.111.127134.

Pietro, S. D.; Bosco, V. R.; Crinò, C.; Francaviglia, F.; Giudice, E. Prevalence, type, and prognosis of ocular lesions in shelter and owned-client dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **Veterinary World**, v. 9, n. 6, p. 1-5, 2016. DOI: 10.14202/vetworld.2016.633-637.

Porrozi, R.; Costa, M. V. S.; Teva, A.; Falqueto, A.; Ferreira, A. L.; Santos, C. D.; Fernandes, A. P.; Gazzinelli, R. T.; Campos-Neto, A.; Junior, G. G. Comparative Evaluation of Enzyme-Linked Immunosorbent Assays Based on Crude and Recombinant Leishmanial Antigens for Serodiagnosis of Symptomatic and Asymptomatic *Leishmania infantum* Visceral Infections in Dogs. **Clinical and Vaccine Immunology**, v, 14, n. 5, p. 544 – 548, 2007. DOI: 10.1128/CVI.00420-06.

Pozo, M.; Claret, M. Hypothalamic Control of Systemic Glucose Homeostasis: The Pancreas Connection. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 8, p. 581-594, 2018. DOI: 10.1016/j.tem.2018.05.001.

- Prasad, R.; Singh, U. K.; Mishra, O. P.; Jaiswal, B. P.; Muthusami, S. Portal hypertension with visceral leishmaniasis. **Indian Pediatrics**, v. 47, n. 11, p. 965-967, 2010. DOI: 10.1007/s13312-010-0162-7.
- Qu, S.; Wang, S. Interaction of entomopathogenic fungi with the host immune system. **Developmental and Comparative Immunology**, v. 83, p. 96–103, 2018. DOI: 10.1016/j.dci.2018.01.010.
- Rainey, P. M.; MacKenzie, N. E. A carbon-13 nuclear magnetic resonance analysis of the products of glucose metabolism in *Leishmania pifanoi* amastigotes and promastigotes. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 45, n. 2, p. 307-15., 1991. DOI: 10.1016/0166-6851(91)90099-r.
- Rath, S.; Trivelin, L. A.; Imbrunito, T. R.; Tomazela, D. M.; Jesús, M. N.; Marzal, P. C.; Andrade-Junior, H. F.; Tempone, A. G. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n.4, p. 550–555, 2003. DOI: 10.1590/S0100-40422003000400018.
- Ready, P. D. Biology of phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. **Annual Review of Entomology**, n. 58, p. 227-250, 2013. DOI: 10.1146/annurev-ento-120811-153557.
- Reguera, R. M.; Morán, M.; Pérez-Pertejo, Y.; García-Estrada, C.; Balaña-Fouce, R. Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis, **Veterinary Parasitology**, v. 227, p. 98-114, 2016. DOI: 10.1016/j.vetpar.2016.07.011.
- Ribeiro, R. R.; Michalick, M. S. M.; Silva, M. E.; Santos, C. C. P.; Frézard, F. J. G.; Silva, S. M. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. **BioMed Research International**. 2018. DOI: 10.1155/2018/3296893.
- Riera, C.; Valladares, J. E. Viable *Leishmania infantum* in urine and semen in experimentally infected dogs. **Parasitology Today**, v. 12, n. 10, p. 412, 1996. Disponível em: < <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-924b4890-2cca-3be2-9ec9-3c8e5a74ed8b/tab/collections>>. Acesso em: 22 dez. 2023.

Rodrigues, N. J. L.; Benetton, R. P. D. P.; Oliveira, N. N.; Manzini, S.; Langoni, H. Situação da leishmaniose visceral canina (LVC) no estado de São Paulo. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 28, p. 1–9, 2021. DOI: 10.35172/rvz.2021.v28.501.

Rosenzweig, D.; Smith, D.; Oppendoes, F.; Stern, S.; Olafson, R. W.; Zilberstein, D. Retooling *Leishmania* metabolism: from sand fly gut to human macrophage. **The FASEB Journal**. v. 22, n. 2, p. 590-602, 2008. DOI: 10.1096/fj.07-9254com.

Roura, X.; Fondati, A.; Lubas, G.; Gradoni, L.; Maroli, M.; Oliva, G.; Paltrinieri, S.; Zatelli, A.; Zini, E. Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dogs: A working group report, **The Veterinary Journal**, v.198, n.1, p.43-47, 2013. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.04.001.

Sabaté, D.; Llinás, J.; Homedes, J.; Sust, M.; Ferrer, L. 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 área. **Preventive Veterinary Medicine**, v.115, n, 1, p. 56-63, 2014. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2014.03.010.

Saleem, K.; Khursheed, Z.; Hano, C.; Anjum, I.; Anjum, S. Aplicações de nanomateriais na leishmaniose: um foco em avanços e desafios recentes. **Nanomateriais**, n. 9, p. 1749, 2019. DOI: 10.3390/nano9121749.

Samant, M.; Sahu, U.; Pandey, S. C.; Khare, P. Role of Cytokines in Experimental and Human Visceral Leishmaniasis. **Front Cell Infect Microbiol**, v.18, n. 11, p. 74, 2021. DOI: 10.3389/fcimb.2021.624009.

Sant’Ana, J. A. P.; Lima, W. G.; Oliveira, M. R.; Simões, L. A.; Michalick, M. S. M.; Melo, M. N.; Tafuri, W. L.; Tafuri, W. G. L. Hepatic granulomas in canine visceral leishmaniasis and clinical status. **Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 5, p. 1137–1144, 2007. DOI: 10.1590/S0102-09352007000500008.

Santos, B. G.; Mestieri, M. L. A.; Emanuelli, M. P.; Guim, T. N., Minuzzi, J. S.; Lamberti, E. C. (2021). Focal myositis associated with *Leishmania* spp. infection in a dog - diagnostic approach. **Ciência Rural**, v. 51, n.2, p. 1-4, 2021. DOI: 10.1590/0103-8478cr20200247.

Santos, M. S.; Fonseca, M. R. C. C.; Reimão, J. Q.; Seoanes, G. A.; Comodo, G. A.; Souza, M. H. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana no Brasil, no estado de São Paulo, na região metropolitana de Campinas e no aglomerado urbano de Jundiaí no período de 2005 a 2015. **Revista Multidisciplinar da Saúde (RMS)**, v. 2, n.03, p. 1-15, 2020. Disponível em:<
<https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/view/1617/1453>>.
Acesso em: 10 nov. 2023.

Sarwar, H. S.; Akhtar, S.; Sohail, M. F.; Naveed, Z.; Rafay, M.; Nadhman, A.; Yasinzai, M.; Shahnaz, G.; 2017. Biologia redox de *Leishmania* e nanopartículas direcionadas a macrófagos para terapia. **Nanomedicina (Londres)**, v.12, n.14, p.1713–1725, 2017. DOI:10.2217/nmm-2017-0049.

Saunders, E. C.; Ng, W. W.; Chambers, J. M.; Ng, M.; Naderer, T.; Kromer, J. O.; Likic, V. A.; McConville, M. J. Isotopomer Profiling of *Leishmania mexicana* Promastigotes Reveals Important Roles for Succinate Fermentation and Aspartate Uptake in Tricarboxylic Acid Cycle (TCA) Anaplerosis, Glutamate Synthesis, and Growth. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 286, n. 31, p. 27706–27717, 2011. DOI: 10.1074/jbc.M110.213553.

Saunders, E. C.; Ng, W. W.; Kloehn, J.; Chambers, J. M.; Ng, M.; McConville, M. J. Induction of a Stringent Metabolic Response in Intracellular Stages of *Leishmania mexicana* Leads to Increased Dependence on Mitochondrial Metabolism. **PLOS Pathogens**, v. 10, n. 1, p. 1- 15, 2014. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003888.

Saunders, E. C.; William, W. N.; Kloehn, J.; Chambers, J. M.; Milica, N.; McConville, M. J. Induction of a Stringent Metabolic Response in Intracellular Stages of *Leishmania mexicana* Leads to Increased Dependence on Mitochondrial Metabolism. **PLoS Pathogens**, v. 10, n.1, p. 1-15, 2014. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003888.

Scheepers, A.; Joost, H. G.; Schürmann, A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 28, n. 5, p. 364-371., 2004. DOI: 10.1177/014860710402800536.

Scott, D. W.; Miller, W. H. Disorders of the claw and clawbed in dogs. **Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 14, n. 11, p. 1448-1454, 1992. Disponível em:< <https://www-periodicos-capes-gov-br.ezl.periodicos.capes.gov.br/index.php/buscaador-primo.html> >. Acesso em: 15 fev. 2024.

Scott, D. W.; Miller, W. H.; Griffin, C. E. Claw diseases. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. **W.B. Saunders, Philadelphia**, ed. 6, p. 200-1190, 2001. Disponível em:< <https://search.worldcat.org/pt/title/43845516>>. Acesso em: 15 fev. 2024.

Serafim, T. D.; Malafaia, G.; Silva, M. E.; Pedrosa, M. L.; Rezende, S. A. Immune response to *Leishmania (Leishmania) chagasi* infection is reduced in malnourished BALB/c mice. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 6, p.1-14, 2010. DOI: 10.1590/s0074-02762010000600014.

Shimozako, H. J.; Wu, J.; Massad, E. The preven - tive control of zoonotic visceral leishmaniasis: efficacy and economic evaluation. **Comput Math Methods Med**, 2017. DOI: 10.1155/2017/4797051.

Silva, A. C. G. E.; Costa, L. E. P.; Santos, R. S. D.; Duarte, S. G. D. S.; Leite, D. P. D. S. B. M. Clínica de leishmaniose visceral felina: revisão de literatura. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 3, p. 35, 2021. DOI: 10.51161/rem/1849.

Silva, C. M. H. S.; Winck, C. A. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista Vale**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2018. Disponível em:< http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/3383/pdf_793>. Acesso em: 25 nov. 2023.

Silva, E. A.; Andreotti, R.; Dias, E. S.; Barros, J. C.; Brazuna, J. C. M. Detection of *Leishmania* DNA in phlebotomines captured in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Experimental Parasitology**, v. 119, n. 3, p. 343–348, 2008. DOI: 10.1016/j.exppara.2008.03.011.

Silva, K. B. M.; Mcastro, J. G. D.; Calabrese, K.; Seibert, C. S.; Nascimento, G. N.; Mariano, S. M. B.; Figueiredo, B. N. S.; Santos, M. G. Análise espacial da leishmaniose

visceral no município de Palmas, Tocantins, Brasil. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, Uberlândia, v. 13, n. 25, p. 18–29, 2017. DOI: 10.14393/Hygeia132502.

Silva, R. C.; Richini-Pereira, V. B.; Kikuti, M.; Marson, P. M.; Langoni, H. Detection of *Leishmania (L.) infantum* in stray dogs by molecular techniques with sensitive species-specific primers. **Veterinary Quarterly**, v. 37, n. 1, p. 23-30, 2017. DOI:10.1080/01652176.2016.1252073.

Singh, O. P.; Gedda, M. R.; Mudavath, S. L.; Srivastava, O. N.; Sundar, S. Envisioning the innovations in nanomedicine to combat visceral leishmaniasis: for future theranostic application. **Nanomedicine (Lond)**, v.14, n. 14, p. 1911-1927, 2019. DOI: 10.2217/nmm-2018-0448. Epub 2019 Jul 17.

Slimane, T. B.; Chouih, E.; Ahmed, S. B. H.; Chelbi, E.; Barhoumi, W.; Cherni, S.; Zoghalmi, Z.; Gharbib, M.; Zhioua, E. “An investigation on vertical transmission of *Leishmania infantum* in experimentally infected dogs and assessment of offspring's infectiousness potential by xenodiagnosis. **Veterinary Parasitology**, v. 206, n. 34, p. 282–286, 2014. DOI: 10.1016/j.vetpar.2014.10.020.

Soares, E. N. L.; Lima, F. A. L.; Silva, A. R. M.; Silva, J. C. R.; Coimbra, A. C.; Almeida, L. P. Perfil epidemiológico da leishmanose visceral humana nas regiões de saúde do estado de Pernambuco no período de 2004 a 2013. **Revista Eletrônica**, v. 14, n. 1, 2016. Disponível em: <<http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/2585>>. Acesso em: 09 nov. 2023.

Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A. Cardoso, L.; Pennisi, M. G.; Ferrer, L.; Bourdeau, P.; Oliva, G.; Baneth, G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites Vectors**, v.4, n.86, 2011. DOI: 10.1186/1756-3305-4-86.

Solano-Gallego, L.; Fernández-Bellon, H.; Morell, P.; Fondevila, D.; Alberola, J.; Ramis, A.; Ferrer L. Histological and immunohistochemical study of clinically normal

skin of *Leishmania infantum*-infected dogs. **Journal of Comparative Pathology**, n.130, p. 17-12, 2004. DOI: 10.1016/s0021-9975(03)00063-x.

Solano-Gallego, L.; Miró, G.; Koutinas, A.; Cardoso, L.; Pennisi, M. G.; Ferrer, L.; Bourdeau, P.; Oliva, G.; Baneth, G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. **Parasites Vectors**, v. 4, n. 86, 2011. DOI: 10.1186/1756-3305-4-86.

Solano-Gallego, L.; Rodriguez-Cortes, A.; Trotta, M.; Zampieron, C.; Razia, L.; Furlanello, T.; Caldin, M.; Roura, X.; Alberola, J.; Detection of *Leishmania infantum* DNA by fret-based real-time PCR in urine from dogs with natural clinical leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v.147, n.3, p. 315-319, 2007. DOI: 10.1016/j.vetpar.2007.04.013.

Sousa, C. B. P. Vaccines for canine leishmaniasis. **Frontiers in Immunology**, v. 3, 2012. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00069.

Sousa, N. A.; Linhares, C. B.; Pires, F.G. B.; Teixeira, T. C.; Lima, J. S.; Nascimento, M. L. O. Epidemiological profile of cases of visceral leishmaniasis in Sobral, Ceará, Brazil, from 2011 to 2015. **SANARE- Revista de Políticas Públicas**, v. 17. p.1, p. 51-57, 2018. DOI: 10.36925/sanare.v17i1.1222.

Souza, C. Q. G.; Leão, J. C. A.; Tengaten, M. B.; Santos, M. V. F. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no município de Redenção-PA. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 12, n. 3, p.1-9, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i3.40634.

Subramanian, A.; Jhavar, J.; Sarkar, R. R. Dissecting *Leishmania infantum* Energy Metabolism - A Systems Perspective. **PLoS One**, v. 14, n.9, p. 1-34, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0137976.

Sundar, S.; Rai, M. Laboratory Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 9, n. 5, p. 951–958, 2002. DOI: 10.1128/CDLI.9.5.951-958.2002.

Sunyoto, T.; Potet, J.; Boelaert, M. Porque a miltefosina – um medicamento que salva vidas para a leishmaniose – não está disponível para as pessoas que mais precisam dela. **BMJ Glob Health**, v. 3, 2018. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-000709.

Svobodova, V.; Svoboda, M.; Friedlaenderova, L.; Drahotsky, P.; Bohacova, E.; Baneth, G. Canine leishmaniosis in three consecutive generations of dogs in Czech Republic. **Veterinary Parasitology**, v. 237, p. 122–124, 2017. DOI: 10.1016/j.vetpar.2017.02.025.

Symmers, W. S. Leishmaniasis acquired by contagion: a case of marital infection in Britain. **The Lancet**, v. 1, p. 127–132, 1960. Disponível: <<https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19602901869>>. Acesso em: 22 dez. 2023.

Szablewski, L. Glucose Homeostasis. **Intech open Science/open minds**, p. 1-17, 2017. DOI: 10.5772/67222.

Tafuri, W. L.; Oliveira, M. R.; Melo, M. N.; Washington L. Tafuri, W. L. Canine visceral leishmaniosis: a remarkable histopathological picture of one case reported from Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 96, n. 3, p. 203-212, 2001. DOI: 10.1016/S0304-4017(00)00436-2.

Tafuri, W. L.; Tafuri, W. L, Barbosa, A. J, Michalick, M. S.; Genaro, O.; França-Silva, J. C.; Mayrink W.; Nascimento, E. Histopathology and immunocytochemical study of type 3 and type 4 complement receptors in the liver and spleen of dogs naturally and experimentally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 38, n. 2, p. 81-89, 1996. DOI: 10.1590/s0036-46651996000200001.

Teixeira, A. I. P.; Silva, D. M.; Vital, T.; Nitz, N.; Carvalho, B. C.; Hecht, M.; Oliveira, D.; Oliveira, E.; Rabello, A.; Romero, G. A. S. Improving the reference standard for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis: a challenge for current and future tests. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. n. 114, 2019. DOI: 10.1590/0074-02760180452.

Tilley, L. P.; Smith, Jr., Francis. W. K. Insuficiência Hepática em Cães. Veterinária em 5 Minutos Espécies Canina e Felina. 2ª Ed. São Paulo: **Manole**, 2003.

Tirone, T. A.; Brunicardi, F. C. Overview of glucose regulation. **World Journal of Surgery**, v. 25, n. 4, p. 461-467, 2001. DOI: 10.1007/s002680020338.

Tiwari, N.; Gedda, M. R.; Tiwari, V. K.; Singh, S. P.; Singh, R. K. Limitations of Current Therapeutic Options, Possible Drug Targets and Scope of Natural Products in Control of Leishmaniasis. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**. v. 18, n. 1, 2018. DOI: 10.2174/1389557517666170425105129.

Torres-Guerrero, E.; Quintanilla-Cedillo, M. R.; Ruiz-Esmenjaud, J.; Arenas, R. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v.26, n.6, p.750, 2017. DOI: 10.12688/f1000research.11120.1.

Trindade, V. M. T.; Salbego, C.; Pastoriza, B. Um objeto de aprendizagem para o estudo interativo da glicogênese hepática pelas vias direta e indireta. **Revista de Ensino De Bioquímica**, n. 1, p. 1- 10, 2011. Disponível em< file:///C:/Users/joaov/Downloads/UM_OBJETO_DE_APRENDIZAGEM_PARA_O_ESTUDO_INTERATIVO.pdf>. Acesso em 05 mar. 2024.

Ullah, I.; Cosar, G.; Abamor, E.S.; Bagirova, M.; Shinwari, Z. K.; Allahverdiyev, A. M. Estudo comparativo sobre as atividades anti-*Leishmania* de nanopartículas de prata (AgNPs) sintetizadas química e biologicamente. **3 Biotecnologia**, n. 8, p. 98, 2018. DOI:10.1007/s13205-018-1121-6.

Vidal, I. F.; Martins, I. V.; Lira, R. A.; Teixeira, M. N.; Faustino, M. A. G.; Alves, L. C. Níveis séricos da gama-glutamyltransferase em cães com e sem infecção natural por *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 3, p. 749–751, 2009. DOI: 10.1590/S0102-09352009000300032_

Vieira, A. F.; Alvarenga, T. F. F.; Oliveira, S. F. C.; Coelho, E. C.; Teixeira, M. C.; Moscon, L. A.; Rondon, D. A.; Pereira, C. M. Leishmaniose em equídeos: Revisão. **Pubvet**, v.14, n. 8, p.1-5, 2020. DOI:10.31533/pubvet. v14n8a631.1-5_

Volpedo, G.; Costa, L.; Ryan, N.; Halsey, G.; Satoskar, A.; Oghumu, S. Nanoparticulate drug delivery systems for the treatment of neglected tropical protozoan diseases. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 11, n. 25, 2019. DOI: 10.1590/1678-9199-JVATITD-1441-18.

Wamai, R. G.; Kahn, J.; Mcgloin, J.; Ziaggi, G. Visceral leishmaniasis: a global overview. **Journal of Global Health Science**, v.2, n. 1, 2020. DOI: 10.35500/jghs.2020.2.e3.

Wasunna, M. K.; Rashid, J. R.; Mbui, J.; Kirigi, G.; Kinoti, D.; Lodenyo, H.; Felton, J. M.; Sabin, A. J.; Albert, M. J.; Horton J. A phase II dose-increasing study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.73, n.5, p. 871, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282296/>>. Acesso em: 08 dez. 2023.

Watson, P. Chronic pancreatitis in dogs. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 27, n. 3, p.133-9, 2012. DOI: 10.1053/j.tcam.2012.04.006.

Watson, P. J. Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. **Journal of Small Animal Practice**, v.56, n.1, p.3-12, 2015. DOI: 10.1111/jsap.12293.

Williams, R.; Philpott, M. P.; Kealey, T. Metabolism of freshly isolated human hair follicles capable of hair elongation: a glutaminolytic, aerobic glycolytic tissue. **Journal of Investigative Dermatology**, v.100, n. 6. p.40, 1993. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12476744.

Wylie, C. E.; Carbonell-Antoñanzas, M.; Aiassa, E.; Dhollander, S.; Zagmutt, F. J.; Brodbelt, D. C.; Solano-Gallego, L. A systematic review of the efficacy of prophylactic control measures for naturally occurring canine leishmaniosis. Part II: Topically applied insecticide treatments and prophylactic medications. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 117, n. 1, p.19-27, 2014. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2014.06.016.

Wylie, C. E.; Carbonell-Antoñanzas, M.; Aiassa, E.; Dhollander, S.; Zagmutt, F. J.; Brodbelt, D. C.; Solano-Gallego, L. A systematic review of the efficacy of prophylactic control measures for naturally-occurring canine leishmaniosis, part I: Vaccinations. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 117, n. 1, p. 7-18, 2014. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2014.06.015.

Yasinzai, M.; Khan, M.; Nadhman, A.; Shahnaz, G. Resistência a medicamentos em leishmaniose: sistemas atuais de distribuição de medicamentos e perspectivas futuras. **Futuro Med. Química**, v. 5, n. 15, p. 1877–1888, 2013. DOI: 10.4155/FMC.13.143.

Zamani, S.; Hoseini, A. Z.; Namin, A. M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity can modulate macrophage response to *Leishmania major* infection.

International Immunopharmacology, v. 69, p. 178-183, 2019. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.01.028.

Zhang, P.; Gong, J.; Jiang, Y.; Long, Y.; Lei, W.; Gao, X.; Guo, D. Application of Silver Nanoparticles in Parasite Treatment. **Pharmaceutics**, v. 21, n. 15, p.1783, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15071783.

Zhou, P.; Feng, H.; Qin, W.; Li, Q. KRT17 from skin cells with high glucose stimulation promotes keratinocytes proliferation and migration. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1-11, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1237048.

Zinchuk, A.; Nadruga, A. Congenital visceral leishmaniasis in Ukraine: Case report. **Annals of Tropical Paediatrics**, v. 30, n. 2, p. 161–164, 2010. DOI: 10.1179/146532810X12703902516400.

Zuben, A. P. B.; Donalísio, M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. 1-11, 2016. DOI: 10.1590/0102-311X00087415.

Zulfiqar, B.; Shelper, T. B, Avery, V. M. Leishmaniasis drug discovery: recent progress and challenges in assay development. **Drug Discov Today**, v. 22, n.10, p.1516-1531, 2017. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.06.004.