



UNIVERSIDADE FEDERAL DO NORTE DO TOCANTINS
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE ANIMAL E SAÚDE
PÚBLICA NOS TRÓPICOS

Paulo Roberto Pinheiro da Silva

Alterações laboratoriais em felinos domésticos positivos para *Leishmania* spp. no município de Araguaína, Tocantins

Araguaína/TO

2023

Paulo Roberto Pinheiro da Silva

Alterações laboratoriais em felinos domésticos positivos para *Leishmania* spp. no município de Araguaína, Tocantins

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt) da Universidade Federal do Norte do Tocantins como requisito para obtenção do título de Mestre em Sanidade Animal e Saúde Pública

Orientador: Prof^a. Dr^a. Andressa Francisca Silva Nogueira

Araguaína/TO

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Geração de Ficha Catalográfica SGFC-UFNT
Gerado automaticamente mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P654a Pinheiro da Silva, Paulo Roberto .

Alterações laboratoriais em felinos domésticos positivos para Leishmania spp. no município de Araguaína, Tocantins / Paulo Roberto Pinheiro da Silva. - Centro de Ciências Agrárias - CCA, TO, 2023.

38 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) (Pós-Graduação - Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos - PPGSaspt) -- Universidade Federal do Norte do Tocantins, 2023.

Orientador: Andressa Francisca Silva Nogueira.

1. Patologia Clínica. 2. Gatos domésticos. 3. Leishmaniose.

CDD 619

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Paulo Roberto Pinheiro da Silva

Alterações laboratoriais em felinos domésticos positivos para *Leishmania* spp. no município de Araguaína, Tocantins

Dissertação apresentada a Universidade Federal do Norte do Tocantins, Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos. Foi avaliada para obtenção do grau de Mestre em Sanidade animal e Saúde Pública e aprovada em sua forma final pelo orientador e pela banca examinadora.

Data de aprovação: 20/12/2023

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
gov.br ANDRESSA FRANCISCA SILVA NOGUEIRA
Data: 23/05/2024 19:35:23-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof^ª. Dr^ª. Andressa Francisca Silva Nogueira, UFNT

Documento assinado digitalmente
gov.br HELCILEIA DIAS SANTOS
Data: 23/05/2024 10:27:53-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof^ª. Dr^ª. Helcileia Dias Santos, UFNT

Documento assinado digitalmente
gov.br SAMARA ROCHA GALVAO
Data: 23/05/2024 09:55:51-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Dr^ª. Samara Rocha Galvão, UFNT

Dedico este trabalho a minha mãe, Maria Jose da Silva; meu pai Francisco Pinheiro da Silva, minha irmã (Josi) e meu esposo (José Wilson) pelo incentivo e apoio dado em toda minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que torceram e enviaram energias positivas ao meu sucesso. Primeiramente a Deus, pastor sempre em minhas maiores orientações, a meus pais que não mediram esforços para minha educação e assim pude alcançar todos os meus objetivos, sempre de cabeça erguida e com dignidade.

A meu padrinho que sempre me influenciou nos estudos e ao meu companheiro que esteve ao meu lado, sendo minha base durante toda minha trajetória.

Alem disso tenho uma gratidão enorme a minha orientadora professora Andressa por esses anos de orientações e experiencias trocadas e ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos da UFNT pela oportunidade de obter o conhecimento e aprofundar na área de sanidade animal e saúde pública.

A FAPT/CAPES - Programa de Desenvolvimento da Pós-graduação – Parcerias Estratégicas nos Estados pelo apoio financeiro.

RESUMO

A leishmaniose é uma zoonose de distribuição mundial que pode afetar o homem, além de várias espécies de animais silvestres e domésticos, em diferentes regiões do mundo. Caracterizada por ser um processo infeccioso causado por diversas espécies de *Leishmania*, a transmissão se dá pela picada das fêmeas dos flebotomíneos pertencentes aos gêneros *Lutzomyia*, quando estas estão infectadas. O aparecimento de lesões e sinais clínicos em cães e gatos está ligado ao tipo de resposta imune desencadeado no hospedeiro, sendo a resposta Th1 a mais eficiente. O presente trabalho teve como objetivo descrever alterações laboratoriais apresentadas por gatos do município de Araguaína- TO., positivos para *Leishmania* spp. A positividade para *Leishmania* spp foi confirmada por PCR convencional. Foram coletadas amostras de sangue e soro e realizados exames hematológicos e bioquímicos de 8 gatos positivos. Todos os animais apresentaram valores de contagem de eritrócitos, leucócito dentro dos padrões de normalidade. A hipoalbuminemia, seguida de hipoproteïnemia foram as alterações bioquímicas mais frequentes. Este estudo contribui com o conhecimento referente a leishmaniose felina e as alterações laboratoriais decorrentes do parasitismo e expõe a importância da avaliação clínicas de felinos como hospedeiros susceptíveis a *Leishmania* spp. na rotina veterinária em regiões endêmicas.

Palavras-chave: patologia clínica, gatos domésticos, leishmaniose

ABSTRACT

Leishmaniasis is a zoonosis, with a worldwide distribution that can affect humans, as well as several species of both wild and domestic animals, in different regions of the world. Characterized as an infectious process caused by several species of *Leishmania*, transmission occurs through the bite of female sandflies belonging to the genera *Lutzomyia* when infected. The appearance of lesions and clinical signs in dogs and cats is linked to the immune response, with the Th1 response being the most efficient in felines. Therefore, the present work aims to verify laboratory changes in cats positive for leishmaniasis, diagnosed through cPCR in whole blood samples, in the municipality of Araguaína-TO. Positivity for *Leishmania* spp was confirmed by conventional PCR. Blood and serum samples were collected, and hematological and biochemical tests were performed on eight positive cats. All animals presented erythrocyte and leukocyte count values within normal limits. Hypoalbuminemia, followed by hypoproteinemia were the most frequent biochemical changes. This study contributes to the knowledge regarding feline leishmaniasis and laboratory changes resulting from parasitism. It exposes the importance of clinical evaluation of felines as susceptible hosts to *Leishmania* spp. in veterinary routine in endemic regions.

Keywords: clinical pathology, domestic cat, leishmaniasis

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT- Alanina Aminotransferase
AST- Aspartato Aminotransferase
cPCR- Reação em Cadeia da Polimerase Convencional
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
ELISA - *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
kDNA- Cinetoplasto
FA- Fosfatase Alcalina
FeIV- Vírus da Leucemia Felina
FIV- Vírus da Imunodeficiência Felina
IFN- γ - Interferon gama
IgA- Imunoglobulina A
IgE- Imunoglobulina E
IgG- Imunoglobulina G
IgM- Imunoglobulina M
IL-2- Interleucina 2
IL-4 – Interleucina 4
LV- Leishmaniose Visceral
LVC – Leishmaniose Visceral Canina
LVF- Leishmaniose Visceral Felina
LT – Leishmaniose tegumentar
PCR – Reação em Cadeia da Polimerase
TGF- β - Fator de transformação do crescimento
Th1- T helper 1
Th2- T helper 2
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Hemogramas de felinos positivos (n=8) para *Leishmania* spp. na cPCR, 2023.....28

Tabela 2. Dosagens séricas de creatinina, ureia, ALT, FA e albumina de felinos positivos para *Leishmania* spp. na cPCR, 2023 (n=8).....31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo biológico de <i>Leishmania</i> spp.....	16
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral e específicos.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 História e Epidemiologia	13
3.2 Agente etiológico	14
3.3 Vetor e Ciclo Biológico	15
3.4 Fisiopatogenia.....	16
3.5 Sinais clínicos da Leishmaniose Felina	17
3.6 Alterações Laboratoriais	18
3.6 Métodos diagnósticos.....	19
3.7 Controle e Profilaxia.....	19
4. Referências.....	20
CAPÍTULO II: ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM FELINOS DOMÉSTICOS POSITIVOS PARA <i>Leishmania</i> spp. EM cPCR NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA -TO.....	26
1 INTRODUÇÃO.....	26
2 MATERIAIS E MÉTODOS	27
2.1 Local da pesquisa.....	27
2.2 Coleta e processamento das amostras.....	27
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
4 CONCLUSÃO.....	32
5 REFERÊNCIAS.....	32
CAPÍTULO III: CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38

CAPÍTULO I: CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma zoonose com distribuição mundial que afeta homens e animais. A taxa de mortalidade associada a essa doença a tornou um caso de saúde pública em, pelo menos, 88 países (ALVARENGA, *et al.*, 2010).

A Leishmaniose Visceral (LV) caracteriza-se por um processo infeccioso causado por diversas espécies de *Leishmania* que podem infectar alguns mamíferos e o ser humano, sendo, assim como a leishmaniose em sua forma tegumentar e mucocutânea (espúndia), um problema clínico e epidemiológico de saúde pública, por se tratar de uma doença zoonótica (MACHADO, C. *et al.*, 2016).

Atualmente existem mais de 20 espécies do gênero *Leishmania* no mundo (WHO, 2017). No Brasil, a espécie *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* é uma das principais responsáveis por causar leishmaniose em sua forma visceral (PASA, S. *et al.*, 2015).

De acordo com Gushi (2008), a transmissão da *Leishmania* spp. se dá pela picada das fêmeas dos flebotomíneos pertencentes aos gêneros *Lutzomyia*, quando estas estão infectadas.

Apesar de haver discussão acerca do papel do felino no ciclo de transmissão da leishmaniose, pesquisas propõem que ele atue como reservatório doméstico adicional (SILVA *et al.*, 2010) e/ou hospedeiros secundários (NEMATI, T. *et al.*, 2015), alternativos ou acidentais (MAIA *et al.*, 2011).

Os relatos de leishmaniose felina aumentaram na última década, alcançando uma prevalência de até 61% (PENNISI, G. *et al.*, 2015). Este fato pode ser explicado por três hipóteses: aumento na investigação ativa do protozoário neste hospedeiro, melhora das técnicas de diagnóstico e aumento da taxa de prevalência da doença em gatos domésticos (NETO, L. *et al.*, 2015).

Segundo Souza (2009), os felinos podem apresentar padrões hematológicos e bioquímicos dentro dos valores de referência, mesmo quando observa-se a forma amastigota nos testes.

Na manifestação visceral da leishmaniose, frequentemente, o hemograma mostra leucocitose com neutrofilia e os bioquímicos evidenciam concentrações de ureia e aspartato amino transferase (AST) acima dos valores de referência. A creatinina, alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) podem apresentar valores normais (SILVA, A. V. M., 2008). Neutrofilia com monocitose e hiperglobulinemia com gamopatia policlonal também são relatadas (LEIVA *et al.*, 2005).

O diagnóstico definitivo da leishmaniose é feito a partir da associação da presença de sinais clínicos compatíveis com a infecção, histórico de exposição ao parasito e comprovação da presença do protozoário.

Embora os felinos possam servir como reservatórios de ambas as formas de leishmaniose (NOÉ, P. & BABO-TERRA, V. J., 2016), eles ainda não estão inclusos na cadeia de transmissão da doença (NOÉ, P. et al, 2015). Talvez por isso até o momento não haja uma substância específica para o tratamento de felinos infectados pelo parasita (NOÉ, P. & BABO-TERRA, V. J., 2016), tampouco procedimentos que auxiliem no controle e profilaxia direcionados a esses animais (NOÉ, P. et al, 2015).

Entretanto, considerando que qualquer animal saudável que viva ou visite áreas endêmicas necessita de proteção (GRAMICCIA, M., 2011), deve-se adotar algumas medidas de prevenção contra a infecção, que inclui a aplicação de métodos de diagnóstico sensíveis, o uso de coleiras inseticidas e a pulverização com princípios eficazes (DANTAS-TORRES, F. et al, 2012).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar as alterações laboratoriais em felinos domésticos positivos para *Leishmania* spp., no município de Araguaína- TO.

2.2 Objetivos Específicos

Descrever as alterações observadas no hemograma de felinos positivos para *Leishmania* spp.;

Relatar as alterações nas dosagens bioquímico-séricas de creatinina, ureia, proteínas totais, albumina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina de felinos infectados por *Leishmania* spp.;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Histórico e Epidemiologia

A leishmaniose é uma zoonose de forma clínica, apresenta um caráter multifacetado e pode afetar o homem, além de várias espécies, tanto animais silvestres como domésticos, em diferentes regiões do globo terrestre (FEITOSA, 2006). Sua ocorrência apresenta-se, em sua maioria, nas áreas tropicais e subtropicais, devido o favorecimento na manutenção dos seus vetores, como leste e sudeste da Ásia, Oriente Médio, norte e leste da África, sul da Europa (Mediterrâneo) e Américas Central e do Sul (BRASIL, 2006).

A leishmaniose é causada por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, transmitida por meio da picada de fêmeas de dípteros flebotomíneos que estejam infectadas e infectantes. Como relata Who (2016), no organismo de animais vertebrados o protozoário origina três formas da doença: cutânea, mucocutânea e visceral. Das três formas de apresentação, a visceral apresenta-se com percentagem de mortalidade de mais de 90% em casos de diagnóstico e tratamento tardios em humanos, mostrantodo-se como a mais grave das formas (BRASIL, 2017).

No estado do Tocantins foram registrados casos da doença quando o estado ainda pertencia à região norte do estado de Goiás. Observou-se um aumento de casos de leishmaniose visceral na década de 80, após a criação da capital no estado; esse fato pode ser explicado pelas mudanças ecoepidemiológicas sofridas no ambiente, como a destruição e invasão do habitat do vetor, ausência de saneamento básico e migração desordenada de pessoas; condições que, em conjunto, podem ter contribuído para a instalação do vetor no ambiente urbano, possibilitando o desenvolvimento de casos caninos e humanos da doença (GLÓRIA, M. R. B., 2006).

O primeiro relato de leishmaniose visceral felina ocorreu com a identificação da forma amastigota do protozoário colhido da medula óssea de um gato que convivia com uma criança infecta no ano de 1912, na Argélia (SERGENT *et al.*, 1912). No Brasil, teve-se o primeiro caso de felino infectado por *Leishmania infantum chagasi* no estado de Minas Gerais. Tratava-se de um animal castrado, macho com idade de oito anos, que apresentou como sinais clínicos fraqueza, linfadenopatia, onicogribose, caquexia, fadiga, anorexia e uma ferida perto do pavilhão auricular esquerdo (MORAIS, 2014).

A (LVF) pode apresentar-se ocorrer em animais habitando áreas endêmicas, como exemplo regiões do Centro-Oeste brasileiro. Com isso, faz-se necessária a inclusão da

enfermidade como diagnóstico diferencial na clínica devido os felinos acometidos por leishmaniose, normalmente, serem oligossintomáticos e, nas raras vezes que apresentam algum sinal clínico, os mesmos podem ser confundidos com sinais de patologias que ocorrem com maior frequência em felinos como a FIV, FeLV dentre outras (SANTOS, MARQUES, FERNANDES et al, 2018).

A prevalência de *Leishmania* spp. na população felina pode ser avaliada por PCR ou por detecção específica de anticorpos (PENNISI, M.G. et al, 2013). Muitos estudos têm apontado que em áreas onde a Leishmaniose Canina é endêmica, a infecção em gatos por *Leishmania* spp. pode ser relativamente comum. A soroprevalência pode variar nos felinos de 0 a 68,5% e as taxas moleculares variam entre 0 e 60,7% em áreas endêmicas (POLI et al, 2002; SCHUBACH et al, 2003; RICHTER et al, 2014).

De acordo com Sobrinho (2014), a incidência de gatos infectados ou mesmo doentes em áreas endêmicas é drasticamente inferior à de cães, sugerindo que o desenvolvimento da imunidade celular seja efetiva para controlar a infecção e conferir certo grau de resistência natural a estes animais quando infectados pelo parasito.

3.2 Agente etiológico

As leishmanioses são causadas por distintas espécies de protozoários da ordem Kinetoplastida, pertencentes à família Trypanosomatidae e ao gênero *Leishmania*. De acordo com Shlomai (1994) é um grupo complexo de organismos, com características genéticas, bioquímicas e imunológicas diferenciadas. Este protozoário apresenta perfil heteroxênico, necessitando da presença de um mamífero suscetível e de um artrópode que exerça o papel de vetor biológico da doença. Protozoários do gênero *Leishmania* infectam células do sistema mononuclear fagocítico de vários animais vertebrados, caracterizando-se como um parasita intracelular obrigatório (ALVARENGA et al, 2010).

A estrutura do DNA extranuclear do cinetoplasto (kDNA) presente nestes organismos constitui uma característica marcante da ordem Kinetoplastida. Esta organela apresenta peculiaridades únicas e um mecanismo ímpar de replicação (SHLOMAI, 1994). O DNA do cinetoplasto é constituído por dois tipos de moléculas circulares, os maxicírculos e os minicírculos, estes últimos se repetem de cinco a dez mil vezes por célula. Nas moléculas de minicírculos são encontradas regiões conservadas, que são constantes entre as espécies, e regiões variáveis. A região conservada está relacionada à replicação dos minicírculos e possui de 120 a 200 pares de bases no gênero *Leishmania* (RODGERS et al, 1990; DE BRUIJN &

BARKER, 1992).

Alguns estudos relacionados à elucidação da origem e as semelhanças bioquímicas existentes entre os protozoários *Leishmania infantum* e a *L. chagasi*, apresentam uma importante contribuição para a classificação dessas espécies (TORRES et al., 2006; KUHLS et al, 2011). A *L. infantum* foi incriminada como a espécie causadora da doença no Mediterrâneo em 1908 e, posteriormente, em 1937 a *L. chagasi* seria descrita como agente causador da doença nas Américas. De acordo com pesquisas bioquímicas e moleculares, a espécie *L. chagasi* foi considerada indistinguível da *L. infantum*, portanto, em algumas publicações adota-se a nomenclatura *L. infantum*, syn *L. chagasi* (MELO, 2004; LAINSON 2011; KUHLS et al, 2011). Outra nomenclatura adotada em alguns artigos científicos é a utilização de duas subespécies, *Leishmania infantum infantum* e *Leishmania infantum chagasi* (MARCILI et al, 2014).

3.3 Vetor e ciclo biológico

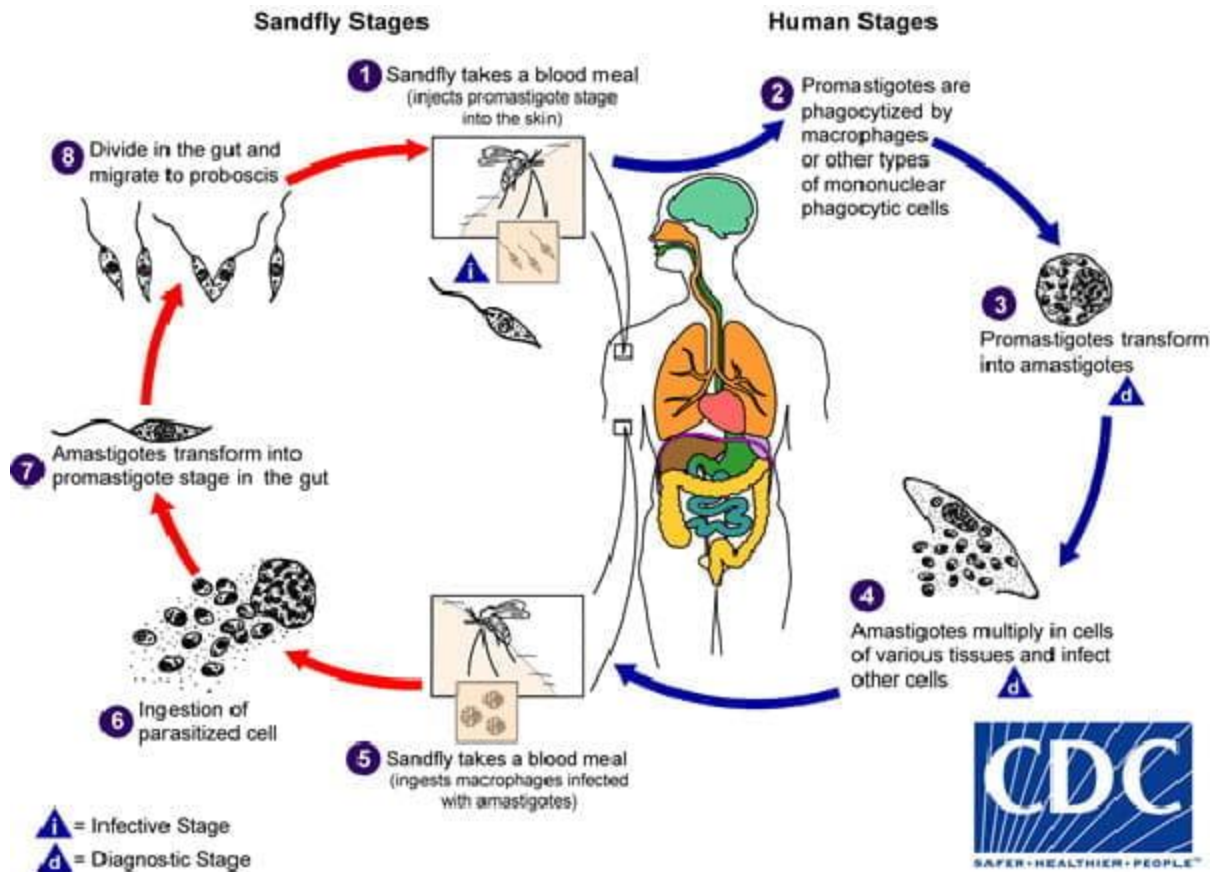
Na cadeia epidemiológica da LV, fêmeas da ordem díptera, família Psychodidae, sub-família Phebotominae, espécie *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis*, são consideradas as responsáveis pela transmissão da zoonose no Brasil; no entanto, devem estar infectadas pelos protozoários responsáveis pela LV (MESTRE et al., 2007; MARCONDES e ROSSI, 2013).

Flebotomíneos apresentam hábitos alimentares diversificados, podendo alimentar-se de sangue de aves e diferentes tipos de mamíferos como cães, gatos, roedores, gambás, bovinos, equinos e humanos, demonstrando a capacidade de adaptação desses invertebrados (MISSAWA et al, 2008).

No Brasil, a transmissão do protozoário se dá por meio da picada de fêmeas flebotomíneas, assim não ocorrendo a transmissão direta entre pessoas. A transmissão da LV acontece pelo repasto sanguíneo, enquanto há parasitismo no sangue circulante e na pele dos animais infectados (SES-SP et al, 2003).

Protozoários do gênero *Leishmania* iniciam seu ciclo biológico em vertebrados quando fêmeas de *Lu. longipalpis* infectadas injetam formas promastigotas infectantes em um hospedeiro em função do hábito de hematofagia. A fase promastigota apresenta um flagelo anterior, núcleo e cinetoplasto (aglomerado de DNA observado na única mitocôndria encontrada nesse tipo de protozoário). Macrófagos realizam a fagocitose das formas flageladas introduzidas, entretanto, o processo de digestão intracelular não ocasiona a morte do parasito, que perde seu flagelo transformando-se em amastigota, que se multiplica no interior do macrófago (ROSYPAL, 2005) (Figura 1).

Figura 1. Ciclo biológico de *Leishmania spp.*



Fonte: Center for Disease Control

3.4 Fisiopatogenia

O aparecimento de lesões e sinais clínicos em cães está diretamente ligado à resposta imune adaptativa, sendo assim evolutiva com a exaustão imunológica, associada a uma resposta predominante T helper 2 (Th2) e uma resposta T helper 1 prejudicada (Th1) (PENNISI, M. G, PERSICHETTI, M. F.; 2008).

Segundo Vieira (2016), após a picada do mosquito as formas promastigotas do parasita são fagocitadas, principalmente por macrófagos, ocorrendo mudança em amastigotas dentro da célula que, posteriormente, são apresentados pelo macrófago aos linfócitos do tipo CD4. Com isso o animal pode apresentar uma resposta Th1 ou Th2, sendo a resposta Th1 mediada por citocinas inflamatórias (IL-2, IFN- γ , TNF- α), com isso aumentando a imunidade celular, ativando macrófagos a produzirem óxido nítrico e linfócito T citotóxico, que promovem a

eliminação da *Leishmania*.

A resposta Th2, assim relata Vieira (2016), é mediada por IL- 4 e TGF- β , caracterizada por ausência ou diminuição da imunidade celular, ativa a produção de anticorpos (IgG, IgM, IgA, IgE), mediadores inflamatórios, que não conseguem controlar a disseminação do parasita. Desse modo, os felinos podem apresentar essas duas respostas imunes, sendo a Th1 mais assídua .

Nos cães, muitos estudos relatam evidências confirmatórias de que o percurso da infecção está intimamente ligado à resposta imune. A progressão da doença em cães é tipicamente caracterizada por uma grande quantidade de anticorpos e uma competência prejudicada em montar uma resposta imunológica mediada por células fortes e eficazes, caracterizadas pela expressão de interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina-2 (IL-2), onde gatos expostos à infecção produzem IFN- γ após estímulo por antígeno. Sendo assim, podemos verificar que os parasitas de *Leishmania* podem estimular uma resposta imune protetora mediada por células em felinos (PEREIRA, A, MAIA, C ; 2021).

Um estudo verificou a função do sistema complemento frente à infecção por *Leishmania* em gatos e demonstrou que ao contrário de humanos e caninos, nos felinos as proteínas são consumidas pelo parasita na via lectina, justificando de forma hipotética a baixa predisposição de desenvolvimento da doença clínica nessa espécie (PEREIRA, A, MAIA, C 2021). A espécie felina tem sua resistência natural amplamente sugerida, devido sua capacidade de cura espontânea das lesões, que podem ser caracterizadas por poucas alterações patológicas (VIEIRA, 2016).

Como relata Soares (2016), a resposta da infecção por *Leishmania* spp. em felinos envolve a imunidade mediada por células, ocorrendo ativação de macrófagos para a destruição de formas amastigotas do parasita. Por outro lado, Barbiéri (2006) sugere que a hipergamaglobulinemia detectada em alguns felinos domésticos à semelhança dos caninos, não confere imunidade contra a doença.

3.5 Sinais clínicos da leishmaniose felina

Gatos infectados podem apresentar diversos sinais como: ulcerações com presença de sangue no focinho e nódulos nas orelhas (SOUZA, NUNES, BORRALHO et al, 2009), gengivoestomatite crônica, linfonodos aumentados, lesões na pele e oculares, mucosas hipocoradas, aumento no fígado, icterícia, caquexia, febre, vômitos, diarreia, descarga nasal crônica, esplenomegalia, dificuldade para respirar e aborto são alguns sinais que estão sendo

mencionados ao se diagnosticar felinos infectados por *Leishmania* spp. (PADUA, E. D, 2017).

Alves (2016) observou com maior frequência em felinos positivos no seu estudo foram baixo peso, regiões alopecicas, lesões dérmicas, mucosas hipocoradas, lesão ocular e lesão de orelha. Em raras situações também foram vistas lesões em nível do pescoço, ombros, regiões dorsal, lombar, abdômen, tórax e cauda (PINTO, P. M. F., 2013).

Madruga, Ribero, Ruiz et al. (2018) relataram o caso de uma gata de 8 anos da cidade de Cuiabá, Mato Grosso, chegando ao Serviço de Oftalmologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso, apresentando uveíte bilateral com aparência tumoral. Assim foram feitos testes para os vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da leucemia felina (FeLV) e *Toxoplasma gondii*, sendo negativa para as três enfermidades. Em uma lesão granulomatosa na conjuntiva superior esquerda foi feito exame histopatológico, revelando formas amastigotas compatíveis com *Leishmania* spp.. Garrido (2012) afirma que formas amastigotas demonstram ter tropismo para o sistema ocular, sendo observadas uveítes, conjuntivites, blefarites e queratites.

Outras doenças que apresentam sinais parecidos devem ser incluídas como diagnósticos diferenciais: neoplasias, piodermatites, micoses, pêfigo foliáceo, lúpus eritematoso, dermatose responsiva ao zinco, eritema necrolítico migratório, adenite sebácea e o linfoma. A esporotricose é uma das micoses mais importantes por se tratar de uma doença zoonótica (GONTIJO, PAVÃO, SILVA et al, 2011).

3.6 Alterações laboratoriais

Lappin (2006) afirma que nos cães as principais anormalidades descritas nos exames laboratoriais incluem hiperglobulinemia, hipoalbuminemia, proteinúria, aumento das atividades enzimáticas hepáticas, trombocitopenia, azotemia, linfopenia e leucocitose com desvio à esquerda, assim são achados que podem aparecer em felinos positivos. A hiperglobulinemia é usualmente poli clonal, mas pode ocorrer gamopatia monoclonal de IgG. Pode ocorrer poliartrite neutrofilica em alguns caninos como manifestação de uma reação de hipersensibilidade do tipo III.

Costa-Val et al (2006) observaram em cerca de 50 a 70% dos pacientes positivos para *Leishmania* spp. anemia do tipo normocítica, normocrômica e não-regenerativa; com relação à trombocitopenia e diminuição no tempo de coagulação, podem estar presentes devido à supressão da medula óssea.

3.7 Métodos Diagnósticos

As principais categorias de testes usados no diagnóstico da LVF são métodos parasitológicos (detecção do parasito), métodos sorológicos (detecção de anticorpos anti-*Leishmania*) e métodos moleculares (amplificação do DNA do parasito) (GARRIDO, J., 2012).

Apesar de serem descritas várias espécies e subespécies de *Leishmania*, as seções histológicas não permitem a diferenciação entre essas variantes (JONES, C.T et al, 2000). Em sua maioria, as técnicas sorológicas são caracterizadas por sua praticidade e rapidez, possuem variável sensibilidade e baixa especificidade, levando a resultados falsos positivos. Em cães, anticorpos contra *Leishmania* podem ser detectados no soro, títulos de IgG se desenvolvem entre 14 a 28 dias após a infecção e declinam de 45 a 80 dias após o tratamento. Há relatos de reação cruzada entre *Leishmania* spp. e patógenos como *Trypanosoma cruzi*, *Ehrlichia canis* e *Babesia* sp. (FERREIRA, E. C et al, 2007).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) tem como base extração e amplificação de oligonucleotídeos no DNA genômico ou do cinetoplasto do parasita (ALVAR, J et al, 2004). A técnica agrega alta especificidade e sensibilidade ao diagnóstico, características importantes para estudos epidemiológicos e diagnóstico clínico (ALVAR, J et al, 2004).

A PCR, por apresentar alta especificidade, pode ser utilizada como prova complementar e definitiva em casos onde os testes parasitológicos e sorológicos não tenham sido conclusivos na detecção de infecção por *L. infantum* (ASSIS et al, 2010).

Assim, a seleção de determinado teste diagnóstico em detrimento de outros, diante dos diferentes métodos existentes, deve apresentar como critério de escolha a finalidade, a viabilidade de cada método de acordo com cada situação específica, o custo e, principalmente, a sensibilidade e especificidade (BRUSTOLONI et al, 2007; GOMES, 2008).

3.8 Controle e profilaxia

Assim descrito também em Marcondes (2016) com a publicação do Decreto de Lei nº 51.838 de 14 de março de 1963, foi estabelecido normas técnicas especiais para o combate às leishmanioses. Entre as medidas exigidas encontram-se a realização de inquéritos epidemiológicos para a identificação de cães infectados com sua posterior eliminação, campanhas sistemáticas contra os flebótomos nas áreas endêmicas e tratamento dos seres humanos.

A eutanásia dos cães e gatos não apresenta comprovação científica no controle da doença. O grande atraso de tempo entre a coleta do sangue, o diagnóstico e a eutanásia do cão é um dos pontos mais questionáveis e que gera falhas no controle da LV. A diminuição da transmissão da doença deve ser fundamentada no controle de vetores (MARCONDES, M, 2016).

O combate ao vetor deve ser feito por meio de borrifação do domicílio e peridomicílio com princípios ativos contra o flebótomo. A limpeza dos quintais deve ser recomendada juntamente com a educação sanitária da população. As medidas de controle devem ser, imprescindivelmente, realizadas de forma integral para que sejam efetivas (MARCONDES, M, 2016).

Até o momento não existem regras específicas para aplicação em felinos, porém, acredita-se que as mesmas medidas de controle que são sugeridas para cães devem ser realizadas nos gatos.

Com isso, o trabalho teve o objetivo de verificar as alterações laboratoriais em felinos positivos para *Leishmania* spp., diagnosticados através da PCR convencional (cPCR).

4 Referências

ALVARENGA, D. G.; ESCALDA, P. M. F.; COSTA, A. S. V.; e MONREAL, M. T. F. D. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados a letalidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Vol. 43 (2): 194-197p., 2010.

ALVES, Maria Luana. **Ocorrência da leishmaniose visceral em cães e gatos em abrigos de animais de Ilha Solteira, SP**. Dissertação(Mestrado em Ciencia e Tecnologia Animal). Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia, Ilha Solteira, 2016. Disponível: <https://www.teses.usp.br>

BARBIÉRI, C. L. Immunology of canine leishmaniasis. **Parasite immunology**, v. 28, n. 7, p. 329-337, 2006.

BENASSI, J. C., BENVENGA, G. U., FERREIRA, H. L., PEREIRA, V. F., KEID, L. B., SOARES, R. et al. Detection of *Leishmania infantum* DNA in conjunctival swabs of cats by quantitative real-time PCR. **Experimental Parasitology**. 2017; 177:93-7.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Secretaria de vigilância em saúde. Coordenação-geral de desenvolvimento da epidemiologia em serviços. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde, Brasília. v. 03, p. 515-534, 2017.

BRITO, M. E. F. et al. Cutaneous leishmaniasis in northeastern Brazil: a critical appraisal of studies conducted in State of Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 4, p. 425–429, 26 jul. 2012.

COSTA-VAL,P.A., CAVALCANTI,R.R.; GONTIJO,F.N.; MICHALICK,M.S.; ALEXANDER, B.; WILLIANS, P.; MELO,N.M. Canine visceral leishmaniasis: Relationships between clinical status, humoral immune response, haematology and *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* infectivity. **The Veterinary Journal**, v.174,p.636-643, 2007.

DANTAS-TORRES, F., SOLANO-GALLEGO, L., BANETH, G., RIBEIRO, V. M., DE PAIVA- CAVALCANTI, M., OTRANTO, D., Canine leishmaniosis in the Old and New Worlds: unveiled similarities and differences. **Trends in Parasitology**. 2012 28(12):531-8.

DEANE, L., DEANE, M., Visceral leishmaniasis in Brazil: Geographical distribution and transmission. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** . 1962; 4: [198-212 pp.].

FEITOSA, M. M. Avaliação Clínica de Animais Naturalmente infectados. In: FORUM SOBRE LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA, I, Jaboticabal, SP, 2006. **Anais...** Jaboticabal, 2006 p.8-13.

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 leishmaniasis in presenting different clinical manifestations. **Veterinary Parasitology**, v. 146, p. 235 - 241, 2007.

GARRIDO, Joana Margarida da Cruz Baptista Galvão., **Contribuição para o estudo da prevalência da infecção por *Leishmania Infantum* em gatos domésticos e errantes nos distritos de Lisboa e Viseu**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa. Lisboa. 2012. Disponível: <https://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/4948>

GLÓRIA, Mary Ruth Batista., **Leishmaniose visceral: situação epidemiológica e distribuição espacial, município de Palmas, Tocantins**. 2006. 86 f. Rio de Janeiro/RJ, maio de 2006. Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância em Saúde) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, RJ, 2017. Disponível: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4788>

GRAMICCIA M. Recent advances in leishmaniosis in pet animals: Epidemiology, diagnostics and anti-vectorial prophylaxis. **Veterinary Parasitology**. 2011;181(1):23-30. GUSHI, Leticia Tsiemi., **Estrutura populacional de *Lutzomyia longipalpis* através da amplificação e sequenciamento do segmento ribossomal 12s de DNA mitocondrial** [dissertação]. Botucatu: Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista; 2008.

GONTIJO, Bernardo B.; PAVÃO, Felipe F.; SILVA, S. Fernando A. et al. Esporotricose e Leishmaniose Tegumentar em cães e gatos: semelhanças e diferenças. **Pubivet, Minas Gerais**, v. 5, p. 1245- 1250, 2011. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/artigo/2110/esporeticose-e-leishmaniose-tegumentar-em-catildees-e-gatosnbspsemelhancedilas-e-diferencedilas>. Acesso em: 10 maio 2019.

JONES, C.T., HUNT, R.D., KING, N.W. Moléstias causadas por protozoários. In: JONES, C.T., HUNT, R.D., KING, N.W. **Patologia Veterinária**. 6.Ed. São Paulo: Manole, p. 599-600, 2000.

LAPPIN, R.M. Doenças Infeciosas. In: NELSON, W.R, COUTO, G.C. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3.Ed. Rio de Janeiro: Mosby, p.1265-1266, 2006.

LARSSON, Carlos Eduardo e LUCAS, Ronaldo. **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. . São Caetano do Sul: Interbook. . Acesso em: 22 maio 2024. , 2016

LEIVA, M. et al. Therapy of ocular and visceral leishmaniasis in a cat. **Veterinary ophthalmology**, . v. 8, n. 1, p. 71–75.2005

MACHADO, C. J. S.; SILVA, E. G.; VILANI, R. M., O uso de um instrumento de política de saúde pública controverso: a eutanásia de cães contaminados por leishmaniose no Brasil. *Saúde e Sociedade*, Rio de Janeiro, v. 25, p. 247-258, 2016.

MAIA, C. & CAMPINO, L. Can domestic cats be considered reservoir hosts of zoonotic leishmaniasis? **Trends in Parasitology**, v.27 (8), p.341-344. 2011.

MESTRE, G. L. C.; FONTES, C. J. F. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba**, v. 40, n.1, Jan/Feb. 2007.

MORAIS, C. S. D. M. **Leishmaniose Felina: Revisão de Literatura**. Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Pós-Graduação, Especialização em Clínica médica de Felinos, do Centro de Estudos Superiores de Maceió da Fundação Educacional Jayme de Altavila, São Paulo, 2014.

NEMATI, T., KHANMOHAMMADI, M., BAZMANI, A., MIRSAMADI, N., KOSHKI, M. H. K., MOHEBALI, M., et al. Study on Leishmania infection in cats from Ahar, East Azerbaijan Province and North West Iran by parasitological, serological and molecular methods. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**. v 5. n 1, p 3-40.2015

NETO, L. S.; MARCONDES, M.; BISLAND, E. et al. Clinical and epidemiological aspects of feline leishmaniasis in Brazil. **Semina: Ciências Agrárias, Londrina**, v.36, n.3, p.1467-1480, 2015.

NOÉ, P., DOMINGOS, S. L., OSHIRO, E. T., LIMA, R. B., PIRMEZ, C., PEDROSO, T. C., et al. Detection of *Leishmania chagasi* in cats (*Felis catus*) from visceral leishmaniasis endemic area in Brazil **Ciência Animal** . 2015.

NOÉ, Perla, BABO-TERRA, Veronica Jorge, Leishmaniose felina - revisão de literatura. **Clínica Veterinária**. 2016:p. 56-8.

PADUA, Elisa Domingues. **Pesquisa de imunoglobulinas anti-*Leishmania* spp. e avaliação clínica de gatos residentes em áreas endêmicas do Rio de Janeiro**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2017.

- PASA, S., TETIK, V. A., EROL, N., KARAKUŞ, M., TÖZ, S., ATASOY, A., et al. Detection of *Leishmania major* and *Leishmania tropica* in domestic cats in the Ege Region of Turkey. **Veterinary Parasitology**. 2015;212(3):389-92.
- PENNISI, M. G. et al. Serological and molecular prevalence of *Leishmania infantum* infection in cats from Southern Italy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Philadelphia, v. 17, n.14, p. 656-657, 2012.
- PENNISI, M.G., CARDOSO, L., BOURDEAU, P., KOUTINAS, A., MIRÓ, G., OLIVA, G. SOLANO GALLEGO, LeishVet update and recommendations on feline leishmaniasis. **Parasites & Vectors**. v.8. P.302. 2015.
- PENNISI, M. G, PERSICHETTI, M. F. Feline leishmaniasis: Is the cat a small dog?. **Veterinary Parasitology**, v. 251, p. 131- 137, 2018; Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.01.012>.
- PEREIRA, A, MAIA, C. *Leishmania* infection in cats and feline leishmaniasis: An updated review with a proposal of a diagnosis algorithm and prevention guidelines. **Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases**, v. 1, 2021, Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2021.100035>
- PINTO, P. M. F. **Prevalência da infecção por *Leishmania* sp. em gatos residentes no Concelho de Cascais**. Dissertação de Mestrado. Lisboa, 2013.
- POLI, A. et al. Feline leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in Italy. **Veterinary parasitology**, v. 106, n. 3, p. 181–191, 2002.
- RICHTER; SCHAARSCHMIDT-KIENER; KRUDEWIG. Ocular signs, diagnosis and longterm treatment with allopurinol in a cat with leishmaniasis. *Schweizer archiv für tierheilkunde*, 1 Jun. 2014. v. 156, n. 6, p. 289–94.
- RODRIGUES, E. H. G. et al. Evaluation of PCR for Diagnosis of American Cutaneous Leishmaniasis in an Area of Endemicity in Northeastern Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington v. 40, n. 10, p. 3572–3576, 2002.
- ROSYPAL, Alexa. **Characterization of canine leishmaniasis in the United States: pathogenesis, immunological responses, and transmission of an American isolate of *Leishmania infantum***. 2005. Thesis (PhD) - Department of Biomedical Sciences and Pathobiology, Virginia-Maryland College of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia 24061, USA
- SANTOS, D. B. D.; MARQUES, I. S.; FERNANDES, L. D. S et al. Novas abordagens após o diagnóstico da Leishmaniose. *In* MOSTRA INTERDISCIPLINAR DO CURSO DE ENFERMAGEM, Ceará, v.3, n.1, 2019.
- SAVANI, E., CAMARGO, M., DE CARVALHO, M. R., ZAMPIERI, R. A., DOS SANTOS, M. G., D'AURIA, S. R. N., et al. The first record in the Americas of an autochthonous case of *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* in a domestic cat (*Felis catus*) from Cotia County, Sao Paulo State, Brazil. **Veterinary Parasitology**. ;v.120, n.3, p.33-229,2004.

SCHUBACH, T.M.P, et al, Leishmaniose tegumentar americana em gato doméstico (*Felis catus*) naturalmente infectado no Rio de Janeiro. Relato de isolamento de *Leishmania* sp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 36: 342, 2003.

SERGEANT, E., LOMBAARD, J., QUILICHINI, M. La Leishmaniose à Alger. Infection simlultaée d'un enfant, d'un chien et d'un chat dans la meme habitation. Bulletin de Societé de Phatologie Exotique, v. 5, p 93-98, 1912.

SHERRY, K. et al. A serological and molecular study of leishmania infantum infection in cats from the island of ibiza (spain). **Vector borne and zoonotic diseases** (larchmont, n.y.), 2011. v. 11, n. 3, p. 239–245.

SILVA, A. V. M. DA et al. The first record of american visceral leishmaniasis in domestic cats from rio de janeiro, brazil. **Acta tropica**, v. 105, n. 1, p. 92–94, 2008.

SILVA, S. M., RABELO, P. F. B., GONTIJO, N. D., RIBEIRO, R. R., MELO, M. N., RIBEIRO, V. M., et al. First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* from a naturally infected cat of Brazil. **Veterinary Parasitology**. V. 174, n. 1-2, p 4-150, 2010.

SOARES, C. S. A. et al. What do we know about feline leishmaniosis? **Journal of feline medicine and surgery**, v. 18, n. 6, p. 435-442, 2016.

SOLANO-GALLEGO, L. et al. Cross-sectional serosurvey of feline leishmaniasis in ecoregions around the northwestern mediterranean. **American journal of tropical medicine and hygiene**, 2007. v. 76, n. 4, p. 676–680.

SOUZA, A. I.; NUNES, V. L. B.; BORRALHO, V. M., et al. Domestic feline cutaneous leishmaniasis in the municipality of Ribas do Rio Pardo, Mato Grosso do Sul state, Brazil: a case report. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, Botucatu, v. 15, n. 2, p. 359-365, 2009.

VIEIRA, J. M. C. Trabalho de conclusão do curso de especialização em clínica médica de felinos domésticos. 2016. 34 f. Trabalho de conclusão de curso- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária e curso de especialização em clínica médica de felinos domésticos, Porto Alegre, 2016.

WHO. World Health Organization, Weekly epidemiological record.; 2017. p. 557–72.

CAPÍTULO II

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM FELINOS DOMÉSTICOS POSITIVOS PARA *Leishmania* spp. EM cPCR NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA - TO

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um complexo de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidas por flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* através da picada das fêmeas infectadas e hospedado por uma variedade de reservatórios e hospedeiros (OMS, 2019). No Brasil, a leishmaniose visceral passou por um processo de urbanização devido a diversas mudanças ambientais ocasionadas por ação antrópica, que possibilitaram os vetores adaptar-se a áreas urbanas (ALVES *et al.*, 2019).

Animais como cães (*Canis familiaris*), gatos domésticos (*Felis catus*), equinos (*Equus caballus* e *Equus asinus*), pequenos roedores silvestres e sinantrópicos podem participar da manutenção do ciclo de transmissão da leishmaniose tegumentar (LT) (DANTAS-TORRES *et al.*, 2006; TOLEZANO *et al.*, 2007; LIMA *et al.*, 2013). Estudos relatam que animais domésticos podem ser infectados, entretanto, podendo apresentar ou não sinais (PIRAJÁ *et al.*, 2013).

Os gatos podem ser importantes hospedeiros da *Leishmania* uma vez que são considerados fonte de alimentação para os vetores biológicos. A característica predominante que permite incluir essa espécie no ciclo biológico do parasito é a susceptibilidade natural à infecção por *L. infantum*, geralmente não acompanhada de sinais clínicos que, quando presentes são predominantemente cutâneos com relatos de dispersão visceral (MAIA & CAMPINO, 2011).

Costa *et al.* (2009) afirmam que o diagnóstico da LT em humanos e animais é baseado em observações clínicas, por meio da anamnese das lesões observadas (se houver lesão), dados epidemiológicos e o diagnóstico complementar por meio dos testes laboratoriais.

O objetivo para o presente trabalho é avaliar as alterações laboratoriais em felinos positivos para *Leishmania* spp., diagnosticados através da PCR convencional.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Local da pesquisa

O trabalho foi desenvolvido no Município de Araguaina Tocantins, localizado a 384,2 km de Palmas, assim com latitude: -7.19207, longitude: -48.2078 7° 11' 31" Sul, 48° 12' 28" Oeste, apresnta clima tropical com estação seca e vegetação característico do Cerrado.

2.2 Coleta e processamento das amostras

Foram utilizados 8 felinos, sem distinção de sexo, raça ou idade, residentes no município de Araguaína – TO, testados positivo na PCR para *Leishmania* spp. a partir da extração de gDNA, utilizando kit comercial (BIO GENE EXTRAÇÃO DE DNA/ RNA, Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brasil) conforme as recomendações do fabricante e reação de PCR conforme técnica descrita por Cortes *et al.* (2004).

Para o hemograma foram obtidas amostras de sangue total em tubo contendo anticoagulante EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) e técnica realizada de acordo com a descrição de Thrall *et al.* (2015).

As análises bioquímicas de ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (F.A.) e albumina foram realizadas a partir de amostras de soro obtidas de sangue coletado em tubo sem anticoagulante, centrifugado em centrífuga Baby, modelo 206 (FANEM®) a 3.200 rpm, por 5 minutos. Utilizou-se kits reagentes da LABTEST para a dosagem de creatinina, método de Lustosa-Basques; ALT, método de Reitman – Frankel (1957); FA, método de Roy (1970) modificado; ureia (UV) cinética, método de Diacetilmonoxima modificado e albumina, método Verde de Bromocresol. A leitura das análises bioquímicas foi executada em analisador bioquímico semi-automático (BIOPLUS®), de acordo com a programação e calibração do aparelho.

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Tocantins (Protocolo N° 23.101.006.823/2017-62).

Os dados foram registrados em tabelas para análise descritiva dos mesmos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1 são apresentados os resultados do hemograma dos animais positivos para *Leishmania* spp.

Tabela 1. Hemogramas de felinos positivos (n=8) para *Leishmania* spp. na cPCR, 2023.

Variável Referência	Animal							
	1	2	3	4	5	6	7	8
He x10 ³ /uL (5,5 – 10)	11,8	7,7	9,8	7,22	7,26	5,26	3,28	6,45
Hb g/dL (8 – 14)	16,4	14,6	9,5	5,6	11	6,5	6,5	7,2
Ht % (24 – 45)	39	44	36	35,5	25,5	23	19,5	34,5
VGM fL (39 – 55)	33,05	57,14	26,53	49,17	35,12	43,72	59,45	53,49
CHGM g/dL (31 – 35)	42,05	33,18	26,39	15,77	43,14	28,26	33,33	20,87
Le x10 ³ /uL (8 – 25)	20,0	22,5	11,5	27,5	7,3	17,5	5,8	24,7
BAS x10 ³ /uL (0 – 0)	0	0	0	0	0	0	0	0
EOS x10 ³ /uL (0,16 – 3)	1,2	0	0,69	3,03	0,58	1,05	0,23	3,7
NS x10 ³ /uL (2,8 – 17,5)	14,0	20,7	6,55	20,9	5,84	13,12	3,01	12,8
NB x10 ³ /uL (0 – 0,7)	0	0	0	0,55	0	0	0,23	0
LINF x10 ³ /uL (1,6 – 13,7)	4,8	1,57	4,03	2,75	0,8	3,32	2,32	8,2
MON x10 ³ /uL (0,08 – 1)	0	2,25	0,23	0,27	0,07	0	0	0
PLT x10 ³ /uL (200-600)	114	190	400	289	326	220	200	1199

Le: Leucócitos; **BAS:** Basófilos; **EOS:** Eosinófilos; **NS:** Neutrófilos segmentados; **NB:** Neutrófilos bastonetes; **LINF:** Linfócitos; **MON:** Monócitos.

Os animais 6 e 7 apresentaram anemia, sendo no primeiro uma anemia normocítica hipocrômica e no segundo macrocítica normocrômica. A Organização Panamericana de Saúde classifica a leishmaniose como uma doença crônica (OPAS, 2019). Dentre os fatores que provocam a anemia em cães com leishmaniose está a resposta inflamatória a infecção e, segundo Thrall *et al.* (2012) e Weiss *et al.* (2019), cerca de 40% das anemias são causadas por

doenças inflamatórias crônicas e classificadas como normocíticas ou microcíticas e normocrômicas ou hipocrômicas, corroborando com os achados deste trabalho.

Somente 1 animal (gato 1) apresentou eritrocitose, acompanhado de hematócrito normal e hemácias microcíticas hiperocrômicas. A medula óssea no indivíduo com leishmaniose visceral canina (LVC) geralmente encontra-se hiperplásica e muito parasitada, ocorrendo assim no percurso da doença, uma desregulação da hematopoese, refletindo tentativas da medula óssea na compensação, liberando hemácias pequenas e jovens (NEVES, 2010). A hiperchromia reflete a presença de um quadro de hemólise que, de acordo com Medeiros (2008), pode ocorrer pela produção de autoanticorpos.

Os animais que não apresentaram anemia (gato 2, 3, 4, 5 e 8) apresentaram algum tipo de alteração no tamanho e/ou coloração das hemácias. De acordo com Thrall, 2015, processos inflamatórios crônicos, como ocorre com a leishmaniose, podem induzir a liberação de interferon-gama, fator de necrose tumoral-alfa e interleucina-1 que inibem a proliferação e diferenciação das células progenitoras eritroides. Além disso, essas citocinas pró-inflamatórias podem inibir a produção de eritropoetina pelos rins e consequentemente diminuem a eritropoiese, ocasionando alterações relacionadas ao tamanho ou coloração.

O Gato 4 apresentou um quadro de leucocitose por neutrofilia e eosinofilia. As causas de leucocitose em cães e gatos podem estar relacionadas a processos inflamatórios (ABBAS, 2012). Assim na leishmaniose, pela deposição de imunocomplexos, podem ocorrer lesões em tecidos vascularizados, levando a um quadro de leucocitose. Thrall *et al.* (2015) Jesus (2019), Júnior (2020) ,Martins (2023), citam que a eosinofilia também pode estar correlacionada à presença de parasitas que invadem tecidos, como o caso da *Leishmania* spp., provocando proliferação dessa linhagem em razão do aumento do processo de fagocitose.

De acordo com Thrall (2015), a neutrofilia pode ter basicamente três causas, inflamação, estresse e resposta à excitação. A invasão de agentes estranhos ao organismo de um indivíduo provoca alterações metabólicas, desenvolvimento de sinais e sintomas, gerando estresse celular e resposta imunológica. O mecanismo imunológico envolve, dentre outros, eventos inflamatórios como resultado da tentativa de eliminação do agente. Assim como ocorre na infecção por *Leishmania* spp., podendo levar ao aparecimento de neutrofilia.

Os gatos 5 e 7 apresentaram leucopenia com monocitopenia, havendo, ainda, no primeiro animal um quadro de linfopenia associado.

Conforme citado por Thrall et al (2015), a leucopenia pode estar relacionada à diminuição da produção de leucócitos, que pode ser causada por lesão da medula óssea ocasionada, por exemplo, por parasitos; ou à redução do aporte medular, ocorrendo de acordo

com às necessidades exigidas pelo quadro clínico do animal quando provocado. Esta alteração é comumente encontrada em animais portadores de *Leishmania* spp. (BUSH, 2004). Corrales (2019) afirma que em felinos com leishmaniose, a leucopenia é mais frequentemente encontrada do que a leucocitose, assim como mencionado neste trabalho, em que 2 animais apresentaram leucopenia.

A linfopenia observada no animal 5, provavelmente, foi provocada pela destruição dos linfócitos pelo parasita ou ainda pelo confinamento temporário dos linfócitos no baço e linfonodos, enquanto respondem ao agente infeccioso (BUSH, 2004). Chatzsis *et al.* (2020) avaliando parâmetros hematológicos de gatos positivos para leishmaniose também encontraram linfopenia, em 30% dos animais. A linfopenia é um achado comum em leucograma de estresse crônico e isto pode estar relacionado à presença da *Leishmania* spp. no organismo do animal. Porém, não pode ser considerado achado patognomônico já que é comum a outras alterações que causem estresse mediado por glicocorticoides, como desidratação, insuficiência renal e doenças inflamatórias (REECE *et al.*, 2017).

Dos animais que não apresentaram alteração no número de leucócitos totais (gato 1, 2, 3, 6 e 8), a monocitopenia foi encontrada em 3 animais (gato 1, 6 e 8) enquanto 1 animal (gato 2) apresentou monocitose acompanhada de neutrofilia e eosinofilia. Conforme citado por Bush, 2004, e Scott, 2011, a monocitopenia não deve ser considerada essencialmente patológica já que animais podem ter poucos monócitos no sangue. Os monócitos, neutrófilos e eosinófilos são células fagocíticas recrutadas quando há presença de patógenos na corrente sanguínea ou invasão dos tecidos, provocando proliferação dessas linhagens em razão do aumento do processo de fagocitose (THRALL *et al.*, 2015).

Com relação ao trombograma, 2 animais (gato 1 e 2) apresentaram trombocitopenia. A trombocitopenia pode ser causada por destruição, aumento no consumo, diminuição na produção ou sequestro. Em gatos ainda é importante relatar a possibilidade de pseudotrombocitopenia causada pela presença de agregados plaquetários nas amostras sanguíneas, predisposto por erros pré-analíticos (BUSH *et al.*, 2004). Corroborando com o encontrado no presente estudo, Chatzsis *et al.* (2020) observaram trombocitopenia em 10% dos gatos positivos para leishmaniose visceral (LV).

Em cães infectados por *Leishmania* spp. a ocorrência de trombocitopenia decorre da vasculite por depósito de imunocomplexos (BUSH *et al.*, 2004), além de distúrbios de trombocitopoiese, aumento na destruição plaquetária ou presença de imunoglobulinas anti-plaquetas (CIARAMELLA *et al.*, 2005). Acredita-se que nos gatos ocorra o mesmo mecanismo, justificando, assim, a presença de trombocitopenia encontrada em 2 felinos deste trabalho.

A trombocitose ocorreu apenas no gato 8. Em coerência com os relatos de Thrall *et al.* (2015), a trombocitose pode estar relacionada à liberação de epinefrina ou infecções agudas ou crônicas (BUSH *et al.*; 2004), como no caso da leishmaniose, considerada uma enfermidade crônica devido ao seu tempo de incubação (OPS, 2009).

Na Tabela 2 são apresentados os valores das análises bioquímicas-sélicas dos animais positivos para *Leishmania* spp.

Tabela 2. Dosagens sélicas de creatinina, ureia, ALT, FA e albumina de felinos positivos para *Leishmania* spp. na cPCR, 2023 (n=8).

Animal	Variável (Referência)				
	Creat mg/dL (0,8 – 2,0)	Ureia mg/dL (32 – 75)	Albumina g/dL (2,6 – 4,0)	ALT U/L (10 – 88)	F.A. U/L (10 – 80)
1	1,4	39,0	2,08	73,2	69,0
2	13,1	421,0	1,90	68,0	41,0
3	1,2	42,0	1,92	105,0	98,0
4	0,8	59,0	2,67	141,4	66,4
5	1,3	40,0	2,81	68,0	33,1
6	0,9	56,0	2,17	78,0	49,7
7	1,1	53,0	2,04	52,3	41,4
8	0,7	50,0	2,39	47,1	116,1

ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina.

O gato 8 apresentou diminuição da concentração de creatinina. Pacientes com leishmaniose podem apresentar diminuição das concentrações sélicas de creatinina devido à perda ou a menor massa muscular, em razão do agravamento da doença, onde a condição corporal do animal piora, tornando-o cada vez mais debilitado. Outra causa da diminuição das concentrações de creatinina no sangue são os erros analíticos, perda progressiva e lenta da substância na amostra analisada (BUSH, 2004).

Um animal, gato 2, apresentou elevação das concentrações de creatinina e ureia. A azotemia encontrada nesse felino, provavelmente, foi causada em decorrência da lesão renal provocada pela deposição de imunocomplexos formados pela *Leishmania* e anticorpo e, conseqüentemente, comprometimento do órgão quanto à filtração e excreção destes compostos (MARTINS, 2023). O que também justificaria a hipoalbuminemia encontrada nesse gato, sugerindo que em razão da lesão renal estaria perdendo proteínas pelo trato urinário. Lappin (2004) afirma que nos cães com leishmaniose as principais anormalidades descritas nos exames laboratoriais incluem hiperglobulinemia, hipoalbuminemia, proteinúria, aumento das

atividades enzimáticas hepáticas e azotemia. Pressupõe-se que em felinos com leishmaniose ocorra o mesmo.

Dos 8 felinos, 6 apresentaram quadro de hipoalbuminemia, sendo que destes, 5 não apresentavam alteração em creatinina e ureia. Segundo Ciaramella (1997), a maioria das alterações no proteinograma sérico de cães infectados por *Leishmania* consistem em reduções causadas por distúrbios da síntese hepática, perda renal em casos de doença glomerular, ou até, associadas a uma série de doenças crônicas.

O fígado é responsável por sintetizar grande parte das proteínas orgânicas, incluindo a albumina. Dessa forma, a hipoalbuminemia observada no gato 3 pode ser de origem hepática, pois o animal também apresentou dosagens de ALT e FA elevadas. O comprometimento hepático ocorre devido à deposição de imunocomplexos durante a resposta imunológica contra a *Leishmania* (MONTARGILL *et al.*, 2018), o que também poderia justificar a elevação da ALT sérica do gato 4. Dias *et al.* (2008) encontraram valores aumentados de ALT em cães com leishmaniose, indicando que o mesmo pode ocorrer em felinos. Por outro lado, estudo de VIEIRA NETO *et al.* (2011), dos 27 cães soropositivos para LVC, nenhum apresentou alteração nas concentrações séricas de ALT.

As lesões hepáticas têm sido reportadas em algumas espécies, como roedores e humanos, porém, em cães com leishmaniose têm sido pouco descritas. As lesões são encontradas apenas em cerca de 5% dos animais doentes e ocorre quando a *Leishmania* spp. passa pelo processo de multiplicação nos macrófagos hepáticos, dando origem a uma hepatite crônica (MONTEIRO, 2010).

O animal 8 apresentou concentrações séricas de FA elevada. A FA é considerada uma enzima de indução e quando sua concentração sérica se apresenta elevada indica colestase (TRHALL *et al.*, 2007; TENNANT; CENTER, 2008). Essa patologia pode estar presente em animais com LVC (VALLADARES *et al.*, 1997), portanto pode estar presente também em gatos com leishmaniose.

Segundo Souza *et al.* (2009), os felinos podem apresentar exame físico, padrões hematológicos e bioquímicos dentro dos valores de referência, mesmo quando se observa a forma amastigota nos testes. O que justificaria os parâmetros normais encontrados em alguns felinos deste estudo.

CONCLUSÃO

Gatos domésticos com leishmaniose podem apresentar alterações hematológicas variadas, compatíveis com anemia ou eritrocitose, leucocitose ou leucopenia e trombocitopenia e as alterações bioquímicas indicam o comprometimento da função renal e hepática.

Os resultados aqui descritos contribuem no processo de reconhecimentos de parâmetros hematológicos e bioquímicos aplicados à clínica veterinária de felinos com leishmaniose e indicam a necessidade de mais estudos relacionados as alterações laboratoriais de animais nesta condição.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2015). **Imunologia celular e molecular**. Guanabara Koogan.

ALVES, Y. R. et al. Leishmanioses e sua Importância em Saúde Pública. In: COLÓQUIO ESTADUAL DE PESQUISA MULTIDISCIPLINAR (ISSN-2527-2500) & CONGRESSO NACIONAL DE PESQUISA MULTIDISCIPLINAR. 2019.

BUSH, B. M. **Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais**. São Paulo. Roca, p.376, 2004.

CHATZIS, M.K. et al. Evaluation of clinicopathological abnormalities in sick cats naturally infected by *Leishmania infantum*. *Heliyon*, v.6, n.10, 2020

CIARAMELLA P, OLIVA G, DE LUNA R, 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**. 1997; 141: 539-543

CIARAMELLA, P.; CORONA, M., Canine Leishmaniasis: clinical and diagnostic aspects. **Compendium on, Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 25, p. 358-368, 2003.

CIARAMELLA, P.; PELAGALLI, A.; CORTESE, L.; PERO, M.E.; CORONA, M.; LOMBARDI, P.; AVALLONE, L.; PERSECHINO, A. Altered platelet aggregation and coagulation disorders related to clinical findings in 30 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **The Veterinary Journal**, v. 169, n. 3, p. 465-467, 2005.

COSTA, J. M. L. et al. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da leishmaniose tegumentar no Brasil clinical modalities, diagnosis and therapeutic approach of the tegumentary leishmaniasis in Brazil. Rio De Janeiro, **Gazeta Médica da Bahia**, v. 1 n. 79, p. 14, 2009.

CORRALES, G. M.; BORRÁS, P. Leishmaniosis felina. *In: ANUARIO AAMEFE* 2019, n. 1. 2019. **Anais** [...] Buenos Aires. 92 p. Disponível em: <https://aamefejornada2020.com.ar/wp-content/uploads/2020/10/Anuario-2019-interior.pdf#page=68>.

DANTAS-TORRES, F. et al. Leishmaniose Felina: revisão de literatura. **Revista Clínica Veterinária**, v. 61, p. 32-40, 2006.

DANTAS-TORRES, F. et al. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in the State of Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio De Janeiro, v. 43, n. 6, p. 733–736, dez. 2010.

IKEDA-GARCIA, F. A.; CIARLINI, P. C.; FEITOSA, M. M.; GONÇALVES, M. E.; LUVIZOTTO, M. C. R.; LIMA, V. M. F., Perfil hematológico de cães naturalmente infectados por *Leishmania* chagasi no município de Araçatuba, São Paulo: estudo retrospectivo de 191 casos. **Clínica Veterinária**, v. 47, p. 42-47, 2003.

JESUS, Larissa Lourrane Resende de. **Alterações clínicas, hematológicas e medulares em gatos domésticos, com diagnóstico fenotípico de *Leishmania* spp., na região metropolitana de Aracaju, estado de Sergipe, Brasil.**, v. 1. 71 p Dissertação (Medicina veterinária) - Universidade Federal Fluminense, 2019. Disponível em: https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=7659795. Acesso em: 22 abr. 2023.

JÚNIOR, D. S. A.; DE MELO, M. A. Leishmaniose Visceral em felinos domésticos, naturalmente infectados, atendidos no Hospital Veterinário/UFCG, Patos - PB. *In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE*. **Anais**. Paraíba 2020.

LAPPIN, R. M. Poliúria e Polidipsia: Visão Geral e Plano de Diagnóstico p.225-241. *In: LAPPIN, R. M. (ED.) SEGREDOS EM MEDICINA INTERNA FELINA. SÃO PAULO ARTMED, 2004.*

LIMA, B.S. et al. Small mammals as hosts of *Leishmania* spp. in a highly endemic area for zoonotic leishmaniasis in north-eastern Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. London. v. 107, p. 592-597, 2013.

LOPES, Sonia Terezinha dos Anjos; BIONDO, Alexander Welker; SANTOS, Andreia Pires dos. **Manual de Patologia Clínica Veterinária**. 3.ed. Santa Maria: UFSM / Departamento de clínica de pequenos animais, 2007.

MAIA, C. & CAMPINO, L. Can domestic cats be considered reservoir hosts of zoonotic leishmaniasis? **Trends in Parasitology**, v.27 (8), p.341-344. 2011.

MARTINS, Rafael Jose Pacheco. **Clínica de animais de companhia**. v. 1, 2023. 114 p Monografia (Medicina veterinária) - Universidade de Évora, Évora, 2023.

MEDEIROS, C.M.O. et al. Perfil Hematológico de cães com Leishmaniose Visceral do município de Fortaleza-Ceara. **Ciências Animal**, v.18, n.1, p.43-50, 2008.

MONTARGIL S.M.A, CARVALHO F.S, OLIVEIRA G.M.S, MUNHOZ A.D., CARLOS R.S.A., WENCESLAU A.A.. Clinical, hematological and biochemical profiles of dogs with *Leishmania infantum*. **Acta Science Veterinary** 2018; 46: 1548

MONTEIRO Ana Rita Patrocínio. **Estudo epidemiológico da Leishmaniose Canina na Zona da Arrábida**. Dissertação (Mestrado). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2010.

NEVES, David Pereira. **Parasitologia Humana**. 11ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Leishmaniasis**. 14 mar. 2019.

OPS. Organización Panamericana de La Salud. Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis em las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2019

PENNISI, M. G, PERSICHETTI, M. F. Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog?. **Veterinary Parasitology**, v. 251, p. 131- 137, 2018; Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.01.012>.

PIRAJÁ, G.V et al. Leishmaniose felina: revisão de literatura. **Veterinária e Zootecnia**, p. 203-216, 2013.

REECE, William O.; ERICKSON, Howard H.; GOFF, Jesse P.; UEMURA, Etsuro E. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**, 13 ed. Rio de Janeiro. Editora Guanarbara, 2017. p. 361- 379.

SOUZA, A. T. P.; RORIZ, Y. S.; CASTRO, S. V.; Miltefosina no tratamento de leishmaniose visceral canina. **Jornal Interdisciplinar de Biociências**, v. 5, n. 1, 2020

SCOTT, M.A.; STOCKHAM, S.L. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. 2.ed. Guanabara Koogan, 2011, 729p.

TOLEZANO, J. E. et al. The first records of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in dogs (*Canis familiaris*) diagnosed clinically as having canine visceral leishmaniasis from Araçatuba County, São Paulo State, Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 149. n. 3-4, p. 280-284, 2007.

TOSCANO, C.P. et al. Caracterização clínica e epidemiológica das leishmanioses em cães no Estado de São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 121-128, 2013

TENNANT, B. C.; CENTER, S. A. Hepatic function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Eds.) *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6th. Ed., San Diego: Academic Press, Cap. 13, p. 379-412, 2008.

TRHALL, Mary Ana.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DDNICOLA, D; FETTMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G.; **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Rocca, 2007. 582p.

THRALL Mary.Ana., BAKER D.C., CAMPBELL Terry W., DENICOLA D., FETTMAN M.J., LASSEN E.D., REBAR A. & WEISER Glade. 2015. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ª ed. Roca, São Paulo. 688p.

VALLADARES, J.E.; RIERA, C.; PASTOR, J.; GÁLLEGO, M.; PORTÚS, M.; ARBOIX, M. Hepatobiliar and renal failure in a dog experimentally infected with *Leishmania infantum*. **Veterinary Record**, London, v. 141, n. 21, p. 574-575, 1997.

VIEIRA NETO, F. A.; SOUZA, A. K. S.; MARQUES, M. V.; ARRUSA, D. S.; SILVA, L. A. Avaliação de parâmetros bioquímicos em cães infectados por *Leishmania chagasi*. **Revista Ciência Saúde**, São Luís, v.13, n. 2, p. 131-140, 2011.

CAPÍTULO III – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos grandes passos dados no estudo da leishmaniose felina, quanto aos parâmetros laboratoriais, e assim com este trabalho elencar algumas alterações no hemograma e bioquímica-sérica, é de relevância estudos de continuidade para coleta de mais dados e assim obter maior padronização quanto aos resultados. É necessário que médicos veterinários assem a pensar na leishmaniose felina como diagnóstico diferencial, associando sempre as alterações laboratoriais aos sinais clínicos e às técnicas diagnósticos disponíveis, para assim obter resultados confiáveis.