



ACESSO ABERTO

PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA

Data de Recebimento:

17/04/2022

Data de Aceite:

05/08/2022

Data de Publicação:

10/08/2022

Revisado por:Paulo Vinicius Lima Santos,
Cicera Kassiana Rodrigues.***Autor correspondente:**Danielle Pereira Costa Silva,
daniibiomedic@gmail.com**Citação:**SILVA, D. P. C; COSTA, G.
P. Perfil hematológico de
pacientes com leishmaniose
visceral americana. **Revista
Multidisciplinar em Saúde**,
v. 3, n. 3, 2022. [https://doi.
org/10.51161/rem/3376](https://doi.org/10.51161/rem/3376)Danielle Pereira Costa Silva ^{a*}, Graciele Pereira Costa ^b^a Docente, Centro Universitário FG - UNIFG. Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911 - São Sebastião, Guanambi – BA.^b Biomédica, Hospital Veterinário Guavet. Rua Atilio Pereira de Oliveira, 540 - Sandoval Moraes, Guanambi- BA.

RESUMO

Introdução: A Leishmaniose Visceral Americana (LVA), é uma zoonose de ampla distribuição geográfica, que vem se tornando um importante problema de saúde pública. Trata-se de uma doença não contagiosa, que por sua vez é transmitida por insetos flebotomíneos e, quando não diagnosticada e tratada em sua fase inicial, pode levar o paciente a óbito. **Objetivo:** Objetivou-se com a realização deste estudo delinear o perfil hematológico da LVA. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura, identificando as principais alterações, suas possíveis causas e consequências. **Resultados:** Com base na literatura o achado mais comum encontrado na LVA é a anemia, trombocitopenia e leucopenia. **Conclusão:** Certificou-se que de uma maneira geral que o diagnóstico da LVA vem se apresentando como um problema para os serviços de saúde. Neste sentido, faz-se necessário uma maior intensificação no trabalho de educação em saúde juntamente com a implementação de medidas de controle e prevenção.

Palavras-chave: Aspectos hematológicos. Leishmaniose Visceral. Anemia.

ABSTRACT

Introduction: The American visceral leishmaniasis (LVA) is a zoonosis of broad geographic distribution, which is becoming a major public health problem. This is a non-contagious disease, which in turn is transmitted by sand flies and insects, if not diagnosed and treated in its early stages, can cause the patient to death. **Objective:** The objective of this study outline the blood profile of American visceral leishmaniasis. **Material and methods:** adopted as a method of reviewing the literature, identifying the main changes, it's possible causes and consequences. **Results:** Based on the most common finding in the literature found LVA is anemia, thrombocytopenia and leucopenia. **Conclusion:** He made sure in general that the diagnosis of AVL has been presented as a problem for health services. In this sense, it is necessary to further intensification in health education work together with the implementation of measures for control and prevention.

Keywords: Hematological aspects. Visceral leishmaniasis. Anemia

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral Americana (LVA), é uma zoonose de distribuição geográfica ampla, que se configura um grande problema na saúde pública, deixando o caráter rural e alcançando característica de urbanização. Vale dizer que as leishmanioses são uma das dez endemias mundiais tratadas como prioridade pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e são responsáveis pela morte de milhares de pessoas em todo o mundo (MOREIRA, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2010; DIAS *et al.*, 2008).

Trata-se de uma doença causada por um protozoário flagelado do gênero *Leishmania*, responsável pela infecção das células do sistema fagócito mononuclear, principalmente do baço, fígado, linfonodo e medula óssea, sendo assim um parasita intracelular obrigatório (MEDEIROS *et al.*, 2008; MOREIRA, 2012). É caracterizada pela alta letalidade, cuja apresentação clínica varia de formas assintomáticas até o quadro clássico da parasitose, destacando a presença de febre irregular e de longa duração, anemia com leucopenia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, emagrecimento, edema, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia. Sendo assim, a LVA pode ser considerada uma doença com um quadro clínico variado, podendo apresentar desde relatos de cura espontânea até manifestações clínicas severas (NEVES, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

A forma de transmissão consiste na picada dos vetores, que por sua vez, são insetos denominados flebotomíneos, da espécie *Lutzomia longipalpis*, conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquiras, birigui, entre outros (BRASIL, 2014).

Vale dizer que as características imunogenéticas, idade e estado nutricional do indivíduo acometido podem estar relacionados a gravidade das manifestações clínicas da doença (MOREIRA, 2012; RIGO; RIGO; HONER, 2009). Contudo, a doença apresenta uma maior incidência em crianças, sendo que a desnutrição, o uso de drogas imunossupressoras e a co-infecção com HIV são fatores de risco para o desenvolvimento da mesma (BRASIL, 2006).

Considerando que a LVA pode evoluir para formas graves com alterações hematológicas expressivas, despertou-se então o interesse em aprofundar mais sobre o assunto e conseqüentemente levantar dados a respeito desta, com o intuito de apresentar os aspectos mais importantes do perfil hematológico da doença.

Desse modo, a proposta do presente artigo de revisão de literatura é traçar o perfil hematológico de pacientes com Leishmaniose visceral americana, identificando as principais alterações, suas possíveis causas e conseqüências.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica para discussão sobre os aspectos hematológicos da Leishmaniose visceral americana. O presente estudo dispôs de várias etapas para obter os objetivos desejados. A primeira etapa visou à compreensão da metodologia a ser aplicada com base numa pergunta norteadora: Quais as alterações hematológicas presentes em pacientes com Leishmaniose Visceral Americana?

O levantamento de dados foi realizado no primeiro semestre de 2022, no qual os artigos foram obtidos de maneira eletrônica, através das bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e biblioteca digital da UFMG. Foram levantados trabalhos disponíveis em texto completos indexados nas bases de dados supracitadas, por meio dos Descritores: Leishmaniose visceral americana, aspectos hematológicos,

anemia, sendo então os resultados filtrados mediante o período de publicação 2006-2021.

Após a leitura inicial dos títulos e resumos, para otimização da pesquisa foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 15 anos; artigos com texto completo disponível online; artigos publicados em português e inglês; artigos que não requerem pagamento prévio para visualização na íntegra. Para os critérios de exclusão, foram analisados os seguintes pontos: artigos repetidos; artigos que apresentavam resultados inconclusivos, que não apresentavam resultados de acordo com a temática do presente estudo ou que não estavam disponíveis integralmente. Foram selecionados os documentos que se fizeram pertinentes ao tema da pesquisa, tendo então sua leitura integral realizada.

A coleta de dados seguiu as seguintes etapas: leitura exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida para verificar se a obra era de interesse); leitura seletiva (leitura aprofundada das partes relacionadas); registro das informações extraídas das fontes (autores, ano, método, resultados e conclusões). Conforme realização da coleta de dados, inicialmente foram encontrados 36 estudos. Após leitura minuciosa, foram selecionados 28 documentos para inclusão no trabalho e as informações contidas foram analisadas e discutidas relacionando à temática do estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicado todos os critérios de refinamentos supracitados foram obtidos como resultados da pesquisa uma amostra final de 28 estudos, sendo 25 estudos na língua português e 3 na língua inglês, que foram utilizados para construção da presente revisão e que possuem as seguintes informações: epidemiologia da Leishmaniose visceral americana, forma de transmissão, aspectos hematológicos de pacientes positivos.

3.1 LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA

A Leishmaniose visceral americana possui uma grande distribuição mundial, ocorrendo não só nas Américas, mas também na Europa, Ásia, África e Oriente Médio (BRASIL, 2014; OPAS, 2018). Dentre os países afetados da América, o Brasil apresenta maior taxa de infecção, sendo responsável por cerca de 90% dos casos registrados (OPAS, 2018).

No Brasil, a transmissão da Leishmaniose Visceral Americana vem apresentando mudanças importantes nos últimos anos. Inicialmente, sua incidência predominava nos ambientes rurais, mas ultimamente tem tido grandes ocorrências no âmbito urbano, que por sua vez, pode ser explicada pela migração de famílias de baixa renda, que trazem consigo, da área rural para a urbana, cães infectados (SILVA e WINCK, 2018).

A principal forma de transmissão ocorre através da picada da fêmea de *L. longipalpis* (Figura 1), podendo ainda considerar fatores como o uso de drogas injetáveis, através do compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas (PRAZERES, 2008).

O mosquito flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* ou *Lutzomyia cruzi* é infectado pela *Leishmania chagasi*. O contágio acontece durante o repasto sanguíneo em animal infectado e ingestão de formas amastigotas (Figura 2). As amastigotas atingem o intestino médio, transformando-se em promastigotas (Figura 3), chegam à probóscida do vetor e são inoculadas quando o inseto pica o homem. Logo após, as promastigotas são fagocitadas pelas células do Sistema Reticulo-Endotelial (SRE), iniciando o parasitismo

no novo hospedeiro, penetram no macrófago, onde perde o flagelo e entram novamente no estágio de amastigota, para escapar da resposta imune do hospedeiro e concentra seu parasitismo em órgãos onde essas células são numerosas, como por exemplo, medula óssea, baço, fígado e linfonodos. Vale dizer que a reprodução ocorre nesse estágio e conforme as células se rompem, tecidos específicos, como tecidos cutâneos e órgãos viscerais, são destruídos. As leishmanias são disseminadas pela via hematogênica e/ou linfática (MOREIRA, 2012; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2009; NEVES, 2010).

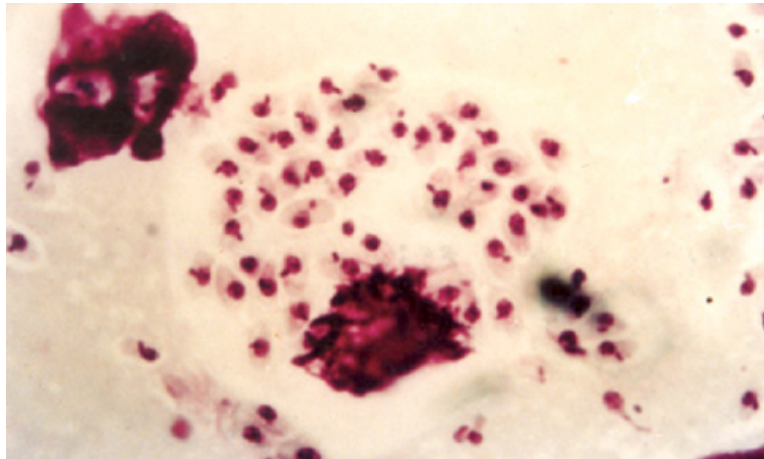
A infecção pela *Leishmania chagasi* caracteriza-se por um amplo espectro clínico, que pode variar desde as manifestações clínicas discretas, moderadas e graves e que se não tratadas podem levar o paciente à morte (BRASIL, 2014). Trata-se de uma doença tropical que se caracteriza pela presença de febre, anemia, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, perda de peso, taquicardia, tosse seca, diarreia, febre, hipergamaglobulinemia (PRAZERES, 2008; NEVES, 2010).

Figura 01: Fêmea de Flebotomíneo adulto



Fonte: BRASIL, 2014

Os fatores que determinam a gravidade das manifestações clínicas podem estar relacionados com características do indivíduo acometido. As crianças são consideradas o grupo de maior risco para desenvolver a doença. Essa preferência pela criança se relaciona com a resposta imune, pois a criança ainda apresenta um estado imunológico em desenvolvimento, e também devido o estado de desnutrição, que frequentemente acometem as crianças nos 4 primeiros anos, funcionando como provável fator de predisposição para a parasitose em estudo. Segundo Borges et al. (2008) o contato mais frequente das crianças com os cães também aumenta o risco destas contraírem a doença. Ainda é válido dizer que não só nos estudos no Brasil as crianças são mais acometidas, mas em outros estudos como um realizado na região mediterrânea também relata incidência maior nestas quando comparadas a faixas etárias maiores (RIGO; RIGO; HONER, 2009; MOREIRA, 2012; HAMID; GOBAH, 2009).

Figura 02: Forma aflagelada ou amastigota

Fonte: BRASIL, 2014

Figura 03: Forma flagelada ou promastigota

Fonte: BRASIL, 2014

Em estudos realizados constatou-se que existe uma maior incidência de casos de LVA em pacientes do sexo masculino. A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que essa maior incidência de casos no sexo masculino está intimamente relacionada não com a susceptibilidade, mas pela exposição aos vetores flebotomíneos (MISSAWA; BORBA, 2009). Oliveira *et al.* (2010) também aborda que a LVA é mais acometida no sexo masculino, podendo ser explicado pela presença destes em áreas de riscos, como moradia, trabalho e lazer, no entanto, sabe-se que o sexo feminino apresenta o mesmo grau de risco mediante a essa exposição.

Segundo Borges *et al.* (2008), o controle da LVA é baseado em três parâmetros: o tratamento dos casos humanos, a eutanásia de cães soro positivo e a redução das populações de vetores através da aplicação de inseticidas nos domicílios situados em áreas endêmicas.

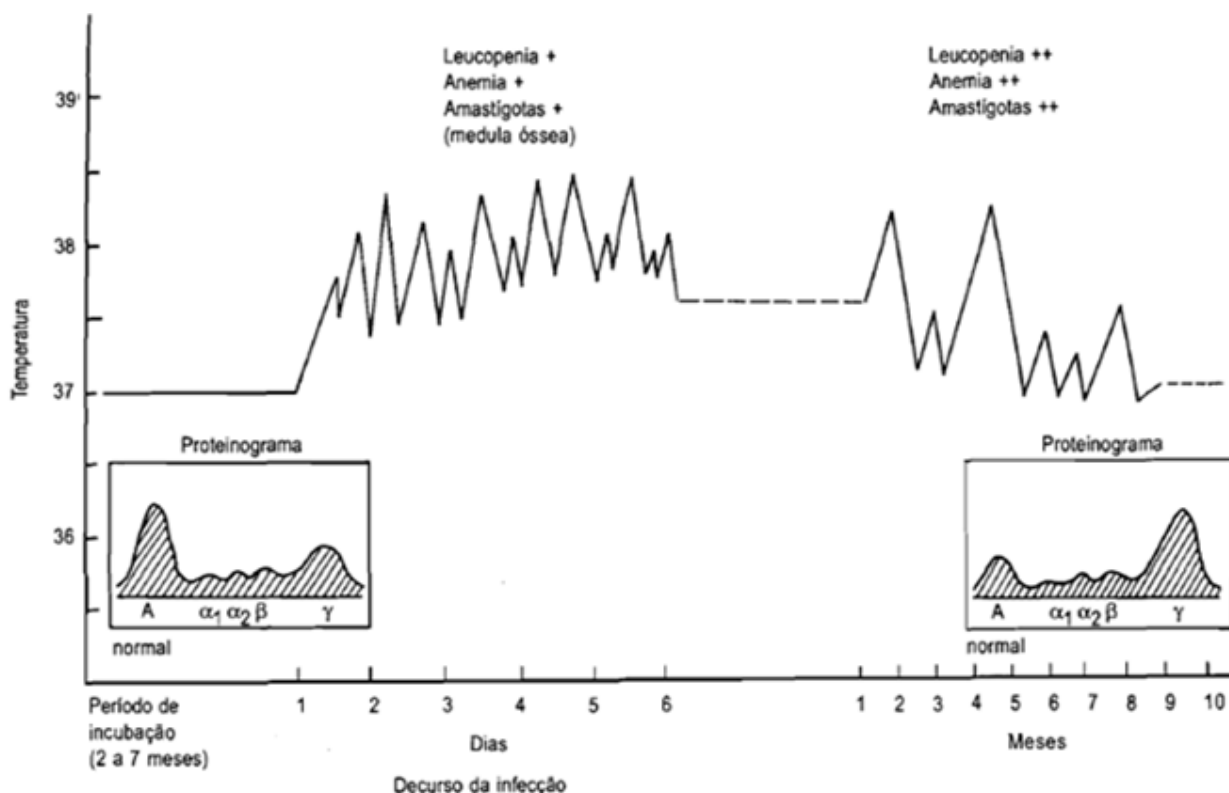
3.2 ASPECTOS HEMATOLÓGICOS

A medula óssea é o órgão responsável pela hematopoese, que se caracteriza pela formação das células sanguíneas. A medula óssea no indivíduo com LVA, geralmente se encontra com hiperplasia e muito

parasitada, ocorrendo assim no percurso da doença, uma desregulação da hematopoese, refletindo em uma diminuição da produção celular (PRAZERES, 2008; NEVES, 2010).

Com base na literatura o achado mais comum encontrado na LVA é a anemia, onde o número de hemácias costuma ser baixas, entre 2 e 3 milhões/mm³ de sangue e os níveis de hemoglobina inferiores a 10 (Figura 04). A anemia presente serve como triagem e é considerada de moderada a grave, atingindo mais de 90% dos pacientes com a doença (FROES *et al.* 2021). Vale dizer que geralmente o hemograma pode indicar anemia normocítica e normocrômica (BRAGA, 2007; MOREIRA, 2012).

Figura 04: Curso evolutivo da Leishmaniose Visceral Americana



Curso evolutivo do calazar humano crônico. Após período de incubação variável, manifesta febre com dois a três picos diários. Pequenas alterações hematológicas e presença de amastigotas na medula óssea. As proteínas do soro estão em níveis normais. Meses após o período pré-patente, acentuam-se as alterações hematológicas e permanece parasitismo de medula óssea. Os níveis de albumina estão baixos enquanto há hipergamaglobulinemia com inversão na taxa albumina/gamaglobulinas.

Fonte: NEVES, 2010

Segundo Abreu (2008) hemorragias e infecções são responsáveis pela maioria das mortes por LVA, sendo que a demora do diagnóstico, a baixa idade e a desnutrição são consideradas como fatores importantes que contribuem para o óbito. Dessa forma, é válido destacar que a anemia grave deve ser tratada como um dos motivos mais importantes na vigilância dos pacientes com LVA, inclusive com transfusão de hemácias.

Com bases nos estudos realizados por Oliveira *et al.* (2010), os níveis de hemoglobina na internação foi de 7,5g/dl e no óbito 7,7g/dl. A anemia identificada em pacientes com LVA pode ser causada por diversos fatores, como sequestro esplênico e destruição de hemácias, hemorragia, bloqueio de produção na medula, presença de auto anticorpos e complexos imunes, hemólise, e carência nutricional, com possível deficiência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Outro fator que é importante salientar é as infecções simultâneas, na qual se pode destacar a ascaridíase e a ancilostomíase (MOREIRA, 2012).

Prazeres (2008) relata que os parâmetros ferro sérico e transferrina apresentam valores médios inferiores aos de referência, o que pode estar relacionado à grande utilização do ferro pelo parasita. Para a dosagem de ferritina observa-se níveis elevados em relação aos valores de referência. Pode-se relacionar esse aumento na apresentação da mesma à elevação dos níveis de citocinas na LVA, colaborando assim para a retenção do ferro nos depósitos.

No que se refere a contagem de leucócitos, pode se dizer que é relatada leucopenia com grande frequência em estudos clínicos e laboratoriais envolvendo pacientes com LVA. É possível que a esplenomegalia registrada na maioria dos pacientes contribui para esta alteração. Pode-se citar também a hipoplasia ou depressão medular, que está presente frequentemente como provável responsável por esta redução de leucócitos (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Na contagem diferencial é possível observar ausência de eosinófilos e basófilos e valores bem reduzidos de neutrófilos, que por sua vez, pode ser decorrente da redução da reserva medular, sequestro esplênico, hemofagocitose ou de reações de autoimunidade (NEVES, 2010; MOREIRA, 2012).

Algo importante a se citar é que em lâminas de pacientes com LVA encontram-se macrófagos aumentados em número e volume, muito parasitados por formas amastigotas e verifica-se também expressiva plasmocitose (MOREIRA, 2012).

A plaquetopenia é uma alteração frequentemente observada no sangue periférico em pacientes com LVA, que por sua vez, envolve mecanismos como imune, hiperesplenismo ou hipoplasia da linhagem megacariocítica e pode causar sequelas irreversíveis. O número de plaquetas pode ser um fator causador para que o paciente apresente um quadro de hemorragia severa, sendo assim uma das causas de morte, devendo assim ser cuidadosamente monitorizado. É comum encontrar a contagem de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$ e nos casos graves chegam a menos de 40 mil. Para se prevenir hemorragias, utiliza-se a transfusão de plaquetas e é comum usar também terapêutica quando se pretende ajudar a corrigir o distúrbio hemostático que pode estar contribuindo para a hemorragia (PRAZERES, 2008; DUARTE; BADARO, 2009; MOREIRA, 2012; FROES *et al.* 2021).

Observa-se também um aumento nos valores de VHS principalmente no período inicial da doença, que por sua vez, está relacionado com o processo infeccioso e é decorrente da presença de proteínas de fase aguda. A análise do tempo de protrombina também se encontra diminuída em pacientes com LVA, o que pode ser atribuído a um possível comprometimento hepático (PRAZERES, 2008).

O diagnóstico laboratorial da doença canina é semelhante ao realizado na doença humana. Interessante ressaltar que em estudos realizados com os cães (MEDEIROS, 2008), foi possível encontrar aspectos hematológicos parecidos com os diagnósticos em humanos. No hemograma, pode-se citar alterações como a trombocitopenia, anemia, linfopenia e leucocitose com desvio à esquerda (MAIA, 2013). Sendo que a alteração mais encontrada, nos exames complementares dos cães positivos frente à leishmaniose, foi a linfopenia (TOSCANO *et al.*, 2013).

Vale dizer que a anemia na Leishmaniose visceral canina pode ser provocada pela lise de eritrócitos, perda sanguínea ou devido a uma hipo ou aplasia medular (TOSCANO *et al.*, 2013) ou pela diminuição eritrocitária por produção de autoanticorpos que levam ao sequestro esplênico (MEDEIROS *et al.*, 2008).

Em estudos realizados, Maia (2013) observa que a trombocitopenia estava presente em 32% dos animais confirmados, que por sua vez, é considerada através de resultados de pesquisas de alguns autores (ALVES *et al.*, 2015; BRAZ *et al.*, 2015) um sinal comum da doença. Essa diminuição no número de

plaquetas nos cães, se deve principalmente pela alteração da parede vascular por vasculite devido aos imunocomplexos circulantes, aumento na destruição das plaquetas, distúrbios na trombocitopoese, como também a presença de imunoglobulinas anti-plaquetas (TERRAZANO *et al.*, 2006; MEDEIROS *et al.*, 2008).

Maia (2013) ainda relata que a leucocitose estava presente em 17% dos confirmados, enquanto no estudo de Sonoda (2007) a leucocitose foi observada em somente 4,3%. Vale salientar que a leucocitose é esperada em qualquer infecção que cause uma resposta inflamatória aguda, como a leishmaniose e outras doenças. O valor leucocitário normal dos animais confirmados para LVC pode estar relacionado ao estágio da doença em que se encontravam.

Segundo estudos de Lacerda (2017) a linfopenia foi uma das alterações leucocitárias mais frequente. A ocorrência dessa linfopenia é justificada por Braz *et al.* (2015) pela ação direta das leishmanias na destruição linfocitária e ao confinamento temporário dos linfócitos no baço e linfonodos enquanto respondem ao agente infeccioso.

Medeiros *et al.* (2008) ainda relata que os achados hematológicos não são suficientes para estabelecer o diagnóstico de leishmaniose visceral canina. Porém, é válido dizer que a associação de anemia e hiperproteinemia, quando detectada em cães residentes em áreas endêmicas para Leishmaniose Visceral, é sugestiva da doença e indica a necessidade de realização de exames específicos como parasitológicos, sorológicos ou moleculares.

No Brasil, são utilizadas como tratamento alternativo a anfotericina B e suas formulações lipossomais, as pentamidinas e os imunomoduladores. Vale salientar que são adotadas medidas paralelas ao tratamento específico que possuem duplo objetivo como corrigir as manifestações clínicas da própria doença como anemia, desnutrição, fenômenos hemorrágicos, e dar solução oportuna às infecções secundárias (SOUZA *et al.*, 2012).

Com bases em Neves (2010) há melhoras no quadro hematológico durante o tratamento da doença com antimoniais pentavalentes como o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogliconato. Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que atua nas formas amastigotas do parasita, inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos (BRASIL, 2014).

Com base no estudo de Rey (2005), todos os pacientes obtiveram uma melhora no quadro clínico e laboratorial da doença, podendo observar o aumento do nível de hemoglobina, a contagem de leucócitos e de plaquetas aumentou, e houve a redução do nível de hemossedimentação, como a diminuição da hepatomegalia e esplenomegalia.

4 CONCLUSÃO

As alterações hematológicas na LVA são de suma importância para o diagnóstico, controle e tratamento desta patologia. A partir do estudo realizado foi possível chegar ao objetivo proposto, demonstrando o perfil hematológico dos pacientes com LVA. Observou-se a existência de um comprometimento na hematopoese nesses pacientes, principalmente por pancitopenia e que a LVA é caracterizada pela incapacidade do macrófago em destruir as amastigotas.

De uma maneira geral, o diagnóstico da LVA vem se apresentando como um problema para os serviços de saúde pública. A problemática deve-se principalmente a variedade de sinais clínicos semelhantes

às observadas em outras doenças infecciosas, as alterações histopatológicas inespecíficas e inexistência de um teste diagnóstico 100% específico e sensível. Na literatura há escassez de trabalhos atuais sobre essa temática, o que constituiu uma limitação para a discussão do presente estudo, sendo assim há necessidade de um maior estudo sobre essas alterações para que haja um maior conhecimento sobre esta, uma vez que a LVA é uma doença emergente e de grande importância no que diz respeito à saúde pública. Espera-se que o presente estudo contribua para futuras pesquisas e como meio de conhecimento sobre os aspectos hematológicos da doença.

REFERÊNCIAS

- ABREU, R. T. **Alterações Eritropoéticas e Leucopoéticas na Leishmaniose Visceral Canina**. 2008, 133f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Ouro Preto/MG, 2008.
- ALVES, M.M.M. *et al.* Perfil hematológico de cães naturalmente infectados por *Leishmania chagasi*. **PubVet**, v. 9, n. 4, p. 158-162, 2015.
- BORGES, B. K. A. *et al.* Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.24, n.4, p.777-784, 2008.
- BRAGA, A.S.C. **Fatores associados à evolução clínica da Leishmaniose Visceral em crianças hospitalizadas em centro de referência de Belo Horizonte, 2001 a 2005**. 2007, 98f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina-UFMG. Belo Horizonte, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Departamento de Vigilância Epidemiológica**. 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- 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. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf
- BRAZ, P.H. *et al.* Perfil hematológico de cães naturalmente infectados por *Leishmania* spp. **Acta Veterinária Brasileira**, v.9, n.1, p. 87-90, 2015.
- DIAS, E.L. *et al.* Canine visceral leishmaniasis (CVL): seroprevalence, clinical, hematological and biochemical findings of dogs naturally infected in an endemic area of São José de Ribamar municipality, Maranhão state, Brazil. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 3, p. 740-745, 2008.
- DUARTE M. I. S.; BADARÓ, R. S. Leishmaniose visceral. In: FOCACCIA, R. et al. Veronesi: **Tratado de Infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. v.2, p. 1254-79.
- FRÓES, Y.N. *et al.* Desafios hematológicos na leishmaniose visceral humana. **Medicina: Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar**. p. 50-63, 2021.
- HAMID, G. A., GOBAH, G. A. Clinical and hematological manifestations of visceral leishmaniasis in Yemeni children. **Turk J. Hematol**, n.26, p. 25-8, 2009.
- LACERDA, M.S, *et al.* Perfil hematológico de cães (*Canis lupus familiaris*) soropositivos para *Leishmania* spp. atendidos no Hospital Veterinário de Uberaba – MG. **Nucleus Animalium**, v. 9, n. 1, p.109-118, 2017.

- MAIA, L.S. **Leishmaniose visceral canina: Aspectos clínicos e hematológicos de casos suspeitos e confirmados atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Brasília em 2011.** 2013. 23 f. Monografia – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2013.
- 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.
- MISSAWA, N. A.; BORBA, J. F. Leishmaniose visceral no município de Várzea Grande, Estado de Mato Grosso, no período de 1998 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.5, p. 496 -502, 2009.
- MOREIRA, E. A. **Aspectos hematológicos de pacientes com Leishmaniose Visceral. Academia de Ciência e Tecnologia.** São José do Rio Preto. Março/2012. Disponível em: <<http://www.ciencianews.com.br/revistavirtual/hemato21.pdf>>. Acesso em: Fevereiro, 2022.
- MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M.A. **Microbiologia Médica.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- NEVES, David Pereira. **Parasitologia Humana.** 11ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.
- OLIVEIRA, J.M. *et al.* Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n.2, p.188-193, mar-abr, 2010.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS. **Leishmanioses: informe epidemiológico das Américas.** 6. ed. Brasília: OMS; 2018. Disponível em:https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5&isAllowed=y
- PRAZERES, J.L. **Avaliação das alterações hematológicas periféricas em pacientes com leishmaniose visceral.** 2008. 68 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2008.
- REY, L.C. *et al.* Leishmaniose Visceral Americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, v.81, n.1, p. 73-78, 2005.
- RIGO, R.S.; RIGO, L.; HONER, M.R. Aspectos Clínicos e Laboratoriais na Leishmaniose Visceral Americana. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.31, n.1, p.48-54, 2009.
- SILVA, C. M. H. S.; WINCK, C. A. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 1, p. 1 – 12, 2018.
- SONODA, M.C. **Leishmaniose visceral canina: aspectos clínico-epidemiológicos de casos atendidos no período de 1997 a 2007, no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.** 2007. 115 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2007.
- SOUZA, M.A. *et al.* Leishmaniose visceral humana: do diagnóstico ao tratamento. v.10, n.1, 2012.
- TERRAZANO, G. *et al.* Presence of anti-platelet IgM and IgG antibodies in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 110, n. 3-4, p. 331-337, 2006.
- 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.