

PERFIL HEPÁTICO E PROTÉICO EM CÃES COM LEISHMANIOSE VISCERAL

HEPATIC AND PROTEIC PROFILE IN DOGS WITH VISCERAL LEISHMANIASIS

Igor Paula de CASTRO¹; Marcus Vinicius Caetano de SOUSA²;
 Geórgia Modé MAGALHÃES³, Antonio Vicente MUNDIM⁴; Pablo Gomes NOLETO⁵;
 Márcia Beatriz Cardoso de PAULA⁶; Adalberto de Albuquerque PAJUABA NETO⁷;
 Alessandra Aparecida MEDEIROS⁴

1. Mestrando em Ciência Animal, Faculdade de Medicina Veterinária - FAMEV, Universidade Federal de Uberlândia - UFU, Uberlândia, MG, Brasil. igp.castro@gmail.com; 2. Mestrando em Ciência Animal – FAMEV - UFU, Uberlândia, MG, Brasil; 3- Professor, Mestre, FAMEV – UFU, Uberlândia, MG, Brasil; 4. Professor Doutor, FAMEV – UFU, Uberlândia, MG, Brasil; 5. Mestrando em Ciência Animal – FAMEV - UFU, Uberlândia, MG, Brasil; 6. Médica Veterinária, Centro de Controle de Zoonoses, Uberlândia, MG, Brasil; 7. Médico Veterinário, Centro de Controle de Zoonoses, Uberlândia, MG, Brasil;

RESUMO: Objetivando estabelecer o perfil bioquímico hepático e protéico de cães com leishmaniose visceral no município de Uberlândia – MG, sangue de 40 cães sororreagentes nos testes de Imunofluorescência Indireta e ELISA foi colhido por venopunção da jugular em tubo sem anticoagulante para obtenção de soro e mensuração de albumina, fosfatase alcalina, proteínas totais, globulinas, alanina aminotransferase e gamma glutamiltransferase em analisador automático (ChemWell®). Para análise dos resultados, os 40 animais foram divididos em 3 grupos classificados em assintomáticos (4 animais), oligossintomáticos (19) e sintomáticos (17 animais). Hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia foram notadas em todos os grupos. Porém, diferenças significativas no nível sérico de albumina ($1,48 \pm 0,49$ g/dL) e na relação A:G ($0,24 \pm 0,12$) ocorreram no grupo sintomático em relação aos demais grupos. Os valores médios de FA, PT, ALT e GGT permaneceram dentro dos padrões de referência. Assim, a Leishmaniose Visceral pode levar à hipoalbuminemia e hiperglobulinemia independente da sintomatologia apresentada ou não pelos cães, sendo que os outros parâmetros do perfil hepático-protéico podem permanecer dentro dos padrões de referência.

PALAVRAS-CHAVE: Albumina sérica. *Leishmania*. Alanina aminotransferase. Fosfatase alcalina. Gamma glutamiltransferase.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral canina (LVC) também conhecida como calazar é uma doença infecciosa causada por protozoários flagelados, pertencentes ao gênero *Leishmania* (DEANE; GRIMALDI, 1985). A *Leishmania (Leishmania) chagasi* é responsável pela maioria dos casos de LVC diagnosticados no Brasil, ocorrendo também na Argentina, Bolívia, Colômbia, Paraguai, Guatemala, Venezuela, Guadalupe, Honduras, Martinica, México e El Salvador (BRANDÃO-FILHO; SHAW, 1994).

No Brasil, a *Lutzomyia longipalpis* é o vetor responsável pela disseminação e transmissão da doença. A presença da *Leishmania* na natureza depende de reservatórios como mamíferos pertencentes à família Canidae, sendo o cão doméstico a principal fonte de infecção e em ambiente silvestre animais como o lobo, *Canis lupus*, e a raposa, *Vulpes vulpes* (BADARÓ; DUARTE, 1996).

A LVC se caracteriza pela variabilidade de sintomas clínicos e dos tipos de lesões apresentadas, que ocorrem devido a fatores individuais relacionados exclusivamente ao tipo de resposta imunológica desenvolvida, grau de infestação,

tempo de evolução da enfermidade e aos órgãos afetados (FERRER et al., 1995). Os sinais mais comumente observados são linfadenomegalia, perda de peso, hepatoesplenomegalia, conjuntivite, onicogrifose, lesões cutâneas, alopecia e hiperqueratose (ALMEIDA et al., 2005). Porém estudos como os de Dias et al. (2008) demonstraram a importância considerável de animais assintomáticos, já que encontraram 53,57% de animais nessa categoria e, segundo Berrahal, Marry, Roze (1996) muitos cães permanecem assintomáticos por longos períodos, servindo assim como fonte de infecção.

Na análise laboratorial, podem ser observados aumento da alanina aminotransferase (DIAS et al., 2008), hiperproteinemia, hiperglobulinemia e hipoproteinemia (FREITAS et al., 2012). Segundo Noli (1999), a hipoalbuminemia pode ser secundária ao comprometimento hepático, ocorrendo também devido à proteinúria ou desnutrição nos casos de animais nefropatas e/ou anoréxicos.

O diagnóstico da LVC representa um desafio para o médico veterinário pela presença de animais assintomáticos, pela diversidade da sintomatologia clínica apresentada e pela dificuldade em se obter uma prova diagnóstica

sensível e específica. Desse modo, é importante conhecer todas as alterações que a *Leishmania* sp. pode provocar no animal.

Neste contexto, o presente estudo objetivou caracterizar o perfil hepático e protéico em cães com leishmaniose visceral no município de Uberlândia – MG.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados quarenta cães sororreagentes nos testes de Imunofluorescência Indireta (IFI) e Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) para leishmaniose, provenientes do Centro de Controle de Zoonoses de Uberlândia – MG, com idade variando entre um e dez anos. Estes animais foram avaliados clinicamente e de acordo com os sinais clínicos apresentados como onicogrifose, áreas de alopecia, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia e uveíte ou na ausência deles, os animais foram divididos em três grupos denominados assintomáticos (sem sinais clínicos); oligossintomáticos (um a três sinais clínicos) e sintomáticos (mais de três sinais clínicos). O critério de classificação dos grupos foi embasado em Mancianti et al. (1988).

O sangue foi coletado por venopunção da jugular, utilizando adaptador para coleta de sangue (Vacutainer®), agulha descartável 22G para o adaptador e tubos sem anticoagulante (BD®). Quarenta minutos após a coleta, o soro sanguíneo foi obtido por centrifugação a 720g por 10 minutos. Foram determinadas em cada amostra de soro as concentrações de proteínas totais (método biureto), albumina (método verde de bromocresol), alanina aminotransferase (ALT) (método cinético UV IFCC), fosfatase alcalina (FA) (método cinético otimizado IFCC) e gamma glutamiltransferase (GGT) (método Szasz modificado), em analisador automático multicanal (ChemWell®), previamente calibrado com Calibra H e aferido com soro controle

universal Qualitrol H. O calibrador, soro controle e kits comerciais utilizados foram fabricados pela Labtest Diagnóstica®. As concentrações de globulinas foram calculadas pela diferença entre as proteínas totais e albumina. Os resultados foram confrontados com os valores de referência citados por Meyer, Coles, Rich (1995) e Kaneko, Harvey, Bruss (2008).

Para análise estatística entre os valores dos parâmetros mensurados utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e, a fim de comparar as séries de valores entre os grupos de animais, foi aplicado o teste de U de Mann-Whitney, ambos com significância de 5%.

RESULTADOS

Dos 40 animais sorologicamente positivos avaliados, quatro (10%) eram assintomáticos, 19 (47,5%) oligossintomáticos e 17 (42,5%) sintomáticos. Dentre os sinais clínicos, os mais frequentes foram: linfadenomegalia (41,6%), esplenomegalia (38,8%), onicogrifose (38,8%), alopecia em ponta de orelha (27,7%) e caquexia (19,4%).

De acordo com a Tabela 1, confrontando os valores dos constituintes bioquímicos séricos entre os grupos (assintomáticos, oligossintomáticos e sintomáticos), observou-se diferença significativa ($p \leq 0,05$) apenas para a albumina e para a relação A:G, que foram estatisticamente menores nos cães sintomáticos. Comparados os valores dos constituintes bioquímicos séricos dos cães dos três grupos com os valores de referência, observaram-se médias de proteínas totais e de globulinas acima destes valores, e de albumina e relação A:G abaixo dos valores de referência nos três grupos de animais. As médias das enzimas avaliadoras da função hepática mantiveram-se dentro dos valores de referência nos três grupos estudados.

Tabela 1. Média e desvio padrão das proteínas e enzimas séricas avaliadoras da função hepática de cães naturalmente infectados por *Leishmania* no município de Uberlândia – MG, 2010.

Constituinte	Assintomático (n= 4)	Oligossintomático (n= 19)	Sintomático (n= 17)	Valor de Referência
Proteínas totais (g/dL)	7,37±3,01 ^a	7,51±1,52 ^a	7,92±1,93 ^a	5,4-7,1 g/dL*
Albumina (g/dL)	2,57±0,65 ^a	2,11±0,70 ^a	1,48±0,49 ^b	2,6-3,3 g/dL*
Globulinas (g/dL)	4,80±2,40 ^a	5,38±1,57 ^a	6,44±1,89 ^a	2,7-4,4 g/dL*
Relação A:G	0,54 ± 0,15 ^a	0,42 ± 0,21 ^a	0,24 ± 0,12 ^b	0,59 -1,11*
ALT (U/L)	49±10,55 ^a	60,21±43,36 ^a	46,31±29,50 ^a	0-102 U/L*
FA (U/L)	47,82 ±11,42 ^a	116,30±150,65 ^a	131,33±131,41 ^a	0- 156 U/L*
GGT (U/L)	9,7±5,20 ^a	8,68±5,94 ^a	7,69±3,62 ^a	0-10 U/L**

(a, b) Médias seguidas por letras diferentes nas linhas diferem entre si ($p \leq 0,05$) pelo teste de teste de U de Mann-Whitney * Kaneko, Harvey, Bruss (2008). ** Meyer, Coles, Rich (1995).

Quando comparados os valores dos constituintes bioquímicos séricos de cada cão individualmente, com os valores de referência (MEYER; COLES; RICH, 1995; KANEKO; HARVEY; BRUSS, 2008), verificou-se hiperproteinemia em 52,5% dos oligossintomáticos, 25,0% dos assintomáticos e em 70,5% dos sintomáticos; hipoalbuminemia em 75,0% dos

assintomáticos, em 84,2% dos oligossintomáticos e em 100,0% dos sintomáticos (Tabela 2). Hiperglobulinemia foi detectada em 68,4% dos cães oligossintomáticos, 25,0% dos assintomáticos e em 88,2% dos sintomáticos; redução da relação A:G em 50,0%; 84,0% e 94,0% dos assintomáticos, oligossintomáticos e sintomáticos, respectivamente.

Tabela 2. Comportamento das proteínas séricas e enzimas avaliadoras da função hepática de cães naturalmente infectados por *Leishmania* no município de Uberlândia – MG, 2010.

Constituinte		Assintomáticos (n=4)	Oligossintomáticos (n=19)	Sintomáticos (n=17)
Proteínas totais	Aumentada	1(25,0%) ^a	10 (52,5%) ^a	12 (70,5%) ^a
	Diminuída	0	1 (5,2%) ^a	2 (11,7%) ^a
	Normal	3 (75,0%) ^a	8 (42,1%) ^a	3 (17,6%) ^a
Albumina	Aumentada	1 (25,0%) ^a	1 (5,2%) ^a	0
	Diminuída	3 (75,0%) ^a	16 (84,2%) ^a	17 (100,0%) ^a
	Normal	0	2 (10,5%) ^a	0
Globulinas	Aumentada	1 (25,0%) ^a	13 (68,4%) ^a	15 (88,2%) ^a
	Diminuída	0	0	0
	Normal	3 (75,0%) ^a	6 (31,5%) ^a	2 (11,7%) ^a
A:G	Aumentada	0	0	0
	Diminuída	2 (50,0%) ^a	16 (84,0%) ^a	16 (94,0%) ^a
	Normal	2 (50,0%) ^a	3 (16,0%) ^a	1 (6,0%) ^a
ALT	Aumentada	0	3 (15,7%) ^a	0
	Diminuída	0	0	0
	Normal	4 (100,0%) ^a	16 (84,2%) ^a	17 (100,0%) ^a
FA	Aumentada	0	2(10,5%) ^{a*}	5 (29,4%) ^a
	Diminuída	0	0	0
	Normal	4 (100,0%) ^a	17(89,5%) ^a	12 (70,5%) ^a
GGT	Aumentada	1 (25,0%) ^a	4(21,0%) ^a	4 (23,5%) ^a
	Diminuída	0	0	0
	Normal	3 (75,0%) ^a	15 (78,9%) ^a	13 (76,4%) ^a

*Letras iguais na mesma linha e coluna indicam que não houve diferença significativa entre os grupos avaliados ($p \geq 0,05$) pelo teste de teste de Wilcoxon.

Com relação às enzimas ALT, FA e GGT observou-se que seus valores permaneceram dentro dos intervalos fisiológicos citados na literatura em mais de 70,0% dos cães de todos os grupos.

DISCUSSÃO

A prevalência de 10,0% de cães assintomáticos é um fator preocupante para a região, pois segundo Alvar et al. (2004), estes animais têm particular importância na epidemiologia da Leishmaniose, pois são considerados reservatórios da infecção.

Os sinais clínicos mais frequentes encontrados nos animais do presente estudo, tais como linfadenomegalia, esplenomegalia, onicogrifose, alopecia em ponta de orelha e caquexia também foram relatados por Dias et al.

(2008), ressaltando que lesões de pele, onicogrifose e linfadenopatia são prontamente reconhecidos em casos de LVC, sendo achados frequentes em cães de regiões endêmicas da doença.

Na LVC as alterações hepáticas estão associadas à evolução da doença, em função da multiplicação das formas amastigotas nos macrófagos (TAFURI; BARBOSA; MICHALICK, 1996). O valor médio da albumina variou entre os grupos analisados, sendo que nos cães sintomáticos manteve-se com níveis abaixo dos demais, corroborando com os estudos de Freitas et al. (2012), que em suas análises encontraram hipoalbuminemia em cães sintomáticos para leishmaniose visceral canina. Em contrapartida, os níveis séricos de globulinas tiveram um aumento em todos os grupos, fato também observado por Ribeiro et al. (2009). As concentrações séricas de proteínas

totais são consideravelmente aumentadas em cães com LV e podem atingir valores acima de 10 g/dL, devido principalmente ao aumento de β e γ -globulinas (CIARAMELLA; CORONA, 2003). Ademais, tem-se observado que tanto a hiperproteinemia como a hipergamaglobulinemia são achados frequentes em animais soropositivos para *Leishmania* spp. (REIS et al., 2006). Como a LVC é uma doença de caráter crônico que conduz a um aumento da concentração de globulinas, uma diminuição na concentração de albumina pode ser observada (CIARAMELLA; CORONA, 2003).

Giunchetti et al. (2008) comparando a relação A:G entre animais com sintomatologia variada, observaram valores mais baixos nos animais sintomáticos do que nos assintomáticos, como observado no presente estudo.

A inversão da relação A:G revela uma diminuição da concentração sérica de albumina e aumento das frações de globulinas (KEENAN et al., 1984). Isso se dá devido ao aumento de anticorpos anti-*Leishmania*, que está relacionado com a sintomatologia da doença, havendo uma relação entre o agravamento dos sintomas e o aumento de globulinas (REIS et al., 2006; FREITAS et al., 2012).

No presente estudo não houve diferença significativa entre as concentrações séricas de ALT quando os três grupos foram comparados, corroborando com os estudos de Kiral et al. (2004) que ao analisarem a concentração desta enzima no

soro sanguíneo detectaram valores moderadamente elevados, porém sem diferença significativa. Entretanto, Dias et al. (2008) encontraram valores aumentados de ALT em cães sintomáticos e esses valores foram diferentes dos outros grupos avaliados.

Em relação à atividade sérica da GGT, não foi observada diferença significativa entre cães sintomáticos, assintomáticos e oligossintomáticos, resultados semelhantes aos obtidos por Vidal et al. (2009).

A semelhança entre os valores da FA nos três grupos de cães estudados, corrobora com os achados de Ribeiro et al. (2009) que também não encontraram variação significativa nas concentrações séricas desta enzima entre os três grupos de cães doentes estudados. A GGT e FA são consideradas enzimas de indução e, quando suas concentrações séricas apresentam-se elevadas simultaneamente, indicam colestase em cães (TRHALL et al., 2007; TENNANT; CENTER, 2008). Apesar de no presente estudo não terem sido observadas alterações nos níveis séricos de GGT e FA, sabe-se que a colestase pode estar presente em animais com LVC (VALLADARES et al., 1997).

Assim, a Leishmaniose Visceral Canina pode levar à hipoalbuminemia e hiperglobulinemia independente da sintomatologia apresentada ou não pelos cães, sendo que os outros parâmetros do perfil hepático-protéico podem permanecer dentro dos padrões de referência.

ABSTRACT: Aiming to establish the hepatic and proteic biochemical profile in dogs with visceral leishmaniasis in Uberlândia - MG, blood of 40 seropositive dogs in indirect immunofluorescence tests and ELISA was collected by jugular venipuncture tube without anticoagulant to obtain serum and measurement of albumin, alkaline phosphatase (ALP), total protein (TP), globulins, alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyltransferase (GGT) in an automatic analyzer (ChemWell®). For data analysis, 40 animals were divided into three groups classified as asymptomatic (4 animals), oligosymptomatic (19) and symptomatic (17 animals). Hypoalbuminemia and hypergammaglobulinemia were noted in all groups. However, significant differences in serum albumin level (1.48 ± 0.49 g/dL) occurred in the symptomatic group compared to other groups. The mean values of FA, PT, ALT and GGT remained within the reference standards. Thus, visceral leishmaniasis can lead to hypoalbuminemia and hyperglobulinemia independent of symptomatology presented by dogs or not, and the other parameters, the hepatic protein may remain within the reference standards.

KEYWORDS: Serum albumin. *Leishmania*. Alanine aminotransferase. Alkaline phosphatase. Gamma-glutamyltransferase

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. A. O.; JESUS, E. E. V.; SOUSA-ATTA, M. L. B.; ALVES, L. C.; BERNE, M. E. A.; ATTA, A. M. Clinical and serological aspects of visceral leishmaniasis in Northeast Brazilian dogs naturally infected with *Leishmania chagasi*. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 127, n. 3/4, p. 227-232. 2005.

- ALVAR, J.; CANAVATE, C.; MOLINA, R.; MORENO, J.; NIETO, J. Canine leishmaniasis. **Advances in Parasitology**, London, v. 57, n. 1, p. 1–88, 2004.
- BADARÓ, R.; DUARTE, M. I. S. Leishmaniose visceral (Calazar). In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Editora Ateneu, p. 1234 -1259, 1996.
- BERRAHAL, F.; MARY, C.; ROZE, M. Canine leishmaniasis: identification of asymptomatic carriers by PCR and immunoblotting. **American Journal Tropical Medicine Hygiene**, Baltimore, v. 55, n. 3, p. 273-274, 1996.
- BRANDÃO-FILHO, S.; SHAW, J. Leishmaniasis in Brazil. **Parasitology Today**, Amsterdam, v. 10, n. 9, p. 329-330, 1994.
- CIARAMELLA, P.; CORONA, M. Canine leishmaniasis: clinical and diagnostic aspects. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Trenton- NJ, v. 25, n. 5, p. 358-368, 2003.
- DEANE, L. M.; GRIMALDI JR., G. Leishmaniasis in Brazil. In: CHANG, K. P.; BRAY, R. S. **Leishmaniasis**. Amsterdam: Ed. Elsevier Science Publishers B.U., p. 247-281, 1985.
- DIAS, E. L.; BATISTA, Z.S.; GUERRA, R.M.S.N.C.; CALABRESE, K.S.; LIMA, T.B.; ABREU-SILVA, A.L. Canine Visceral Leishmaniasis (CvI): 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**, Goiânia, v. 9, n. 3, p. 740-745, 2008.
- FERRER, L.; AISA, M.J.; ROURA, X.; PORTUS, M. Serological diagnosis and treatment of canine leishmaniasis. **Veterinary Record**, London, v.136, n. 20, p.514-516, 1995.
- FREITAS, J. C. C.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S.; LOPES NETO, B. E.; SANTOS, G. J. L.; ABREU, C. R. A.; BRAGA, R. R.; CAMPOS, R. M.; OLIVEIRA, L. F. Clinical and laboratory alterations in dogs naturally infected by *Leishmania chagasi*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 1, p. 24-29, 2012.
- GIUNCHETTI, R.C.; MAYRINK, W.; CARNEIRO, C. M.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; MARTINS-FILHO, O. A.; MARQUES, M. J.; TAFURI, W. L.; REIS, A. B. Histopathological and immunohistochemical investigations of the hepatic compartment associated with parasitism and serum biochemical changes in canine visceral leishmaniasis, **Research in Veterinary Science**, London, v. 84, n. 2, p. 269-277, 2008.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (eds.) **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6th Ed., San Diego: Academic Press, 2008. 916p.
- KEENAN, C. M.; HENDRICKS, L. D.; LIGHTNER, L.; WEBSTER, H. K.; JOHNSON, A. J. Visceral leishmaniasis in the German Shepherd dog-I. Infection, clinical disease, and clinical pathology. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 21, n. 1, p. 74–79, 1984.
- KIRAL, F. K.; SEYREK, K.; PASA, S.; ERTABAKLAR, H.; ÜNSAL, C. Some haematological, biochemical and electrophoretic findings in dogs with visceral leishmaniasis. **Revue Médecine Vétérinaire**, Toulouse, v. 155, n. 4, p. 226-229, 2004.
- MANCIANTI, F.; GRAMICCIA, L.; GRADONI, L.; PIERI, S. Studies on canine control. 1. Evolution of infection of different clinical forms of canine leishmaniasis following antimonial treatment. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 82, n. 4, p. 566–567, 1988.
- MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de laboratório veterinária. Interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995. 308p.

NOLI, C. Leishmaniosis canine. **Waltham Focus**, London, v.9, n.2, p.16-24, 1999.

REIS, A. B.; MARTINS-FILHO, O. A.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; CARVALHO, M. G.; MAYRINK, W.; FRANÇA-SILVA, J. C.; GIUNCHETTI, R. C.; GENARO, O.; CORRÊA-OLIVEIRA, R. Parasite density and impaired biochemical/ hematological status are associated with severe clinical aspects of canine visceral leishmaniasis. **Research in Veterinary Science**, London, v. 81, n. 1, p. 68-75, 2006.

RIBEIRO, E. E. A.; SOUZA, F. A. L.; LOPES, J. B.; COSTA, F. A. L. Bioquímica do soro de cães com leishmaniose visceral em diferentes titulações ao IFI, idades, grupos raciais e sexo. **Pubvet**, Londrina, v. 3, n. 24, Ed. 85, Art. 99, 2009. Disponível em: http://www.pubvet.com.br/artigos_det.asp?artigo=99. Acesso em: 26/09/2012.

TAFURI, W. L.; BARBOSA, A. J. A.; MICHALICK, M. S. Histopathology and immunocytochemical study of type 3 and type 4 complement receptors in the liver and spleen of dogs naturally and experimentally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 81-89, 1996.

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

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.

VIDAL, I. F.; MARTINS, I. V.; LIRA, R. A.; TEIXEIRA, M. N.; FAUSTINO, M. A. G.; ALVES, L. C. Níveis séricos da gama-glutamyltransferase em cães com e sem infecção natural por *Leishmania (Leishmania) chagasi*, **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 61, n. 3, p. 749-751, 2009.