

OZONIOTERAPIA APLICADA COMO TRATAMENTO COADJUVANTE EM CÃES PORTADORES DE LEISHMANIOSE VISCERAL

Matheus Costa Pregioni¹, Nilo Marquezini Paulino¹, Savio Carlos Garcia Teofilo¹, Victor MenezesTunholi Alves².

RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV), conhecida popularmente como calazar é uma enfermidade crônica causada pelo protozoário *Leishmanias*, demonstrando grande respaldo em saúde pública e médico-veterinária. Atualmente, coma possibilidade de tratamento de cães portadores da leishmaniose visceral, antes proibida, torna-se importante e necessário o melhor conhecimento e aplicação de recursos terapêuticos coadjuvantes que amplifiquem a melhora clínica do paciente, bem como que contribuam para a redução na taxa de parasitemia destes hospedeiros. Dentre estes métodos terapêuticos, destaca-se a ozonioterapia. O gás medicinal utilizado nesta técnica sabidamente promove melhoras significativas no quadro clínico do paciente, colaborando de forma satisfatória para o seu prognóstico. O emprego da ozonioterapia como recurso terapêutico complementar acaba por apresentar diversos benefícios clínicos aos pacientes caninos calazarentos. Dentre tais benefícios, verifica-se a redução das alterações renais (glomerulonefrites), que frequentemente decorrem da infecção. Adicionalmente tem sido comprovado a partir de ensaios experimentais o potencial “leishmanicida” do ozônio, que atua na destruição de formas amastigotas do protozoário, auxiliando na redução da taxa de parasitemia de animais parasitados, contribuindo positivamente para o prognóstico clínico dos pacientes sintomáticos.

Palavras-Chave: Calazar. Tratamento Coadjuvante. Ozônio

ABSTRACT

Visceral Leishmaniasis (LV), popularly known as “calazar”, is a chronic disease caused by the protozoan *Leishmania sp*, which has great public health support.

1- Graduandos em Medicina Veterinária da Faculdade Multivix- Castelo.

2- Professor Dr. do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade Multivix- Castelo

Treatment was sparingly non-existent, and serum positive animals used to be Treatment was sparingly non-existent, and serum positive animals used to be euthanized. However, knowledge of coadjuvant therapeutic resources that amplify the patient's clinical improvement has become important and necessary in order to reduce the parasite disease rate of the hosts. Among these therapeutic methods, ozone therapy is the most important. The medical gas used in this technique has promoting significant improvements in the clinical picture of the patient, collaborating satisfactorily for its prognosis. The use of ozone therapy as a complementary therapeutic resource ends up presenting several clinical benefits to the patients, as the reduction in renal changes (glomerulonephritis) that frequently result from infection. Additionally, experimental studies have demonstrated the ozone leishmanicide potential, which destroys the amastigote forms of the parasite, helping to reduce the rate of parasitemia in infected animals, thus contributing to the clinical prognosis of symptomatic patients.

Keywords: Visceral Leishmaniasis, treatment coadjuvant, Ozone therapy

1 INTRODUÇÃO

As Leishmanioses, de modo geral, podem ser consideradas como um grupo de doenças que provocam síndromes diversas, causadas por mais de 20 espécies de *Leishmania*, protozoário pertencente à família Trypanosomatidae, apresentando ao longo de seu desenvolvimento ontogênico duas formas evolutivas, a amastigota intracelular, e a promastigota flagelada (WHO, 2015).

Sob o ponto de vista clínico, as Leishmanioses são classificadas em: Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), popularmente intitulada “úlcer de bauru” ou “ferida brava”, cujo agente etiológico é *Leishmania amazonensis*, afecção parasitária caracterizada pela formação de lesões cutâneas; Leishmaniose Muco-Cutânea, causada por *L. braziliensis*, cuja infecção cursará com a formação de lesões tegumentares e em mucosas (oronasal e faríngea); e a Leishmaniose Visceral (LV), também conhecida como “calazar”, tendo como agente etiológico *L. donovani*, na Europa, África e Ásia, e *L. chagasi*, no continente Americano, acometendo órgãos

viscerais de seus hospedeiros vertebrados susceptíveis (WHO, 2010).

No Brasil, a LV é considerada uma zoonose em expansão, apresentando cães domésticos e silvestres como principais hospedeiros naturais e reservatórios do parasito, contribuindo para a manutenção e dispersão do agente para uma determinada região (BANETH et al., 2008). Segundo Giuntini et al. (2001), no cão a infecção por *L. chagasi* levará a ocorrência de uma doença sistêmica e crônica, assintomática ou não, podendo por vezes evoluir para o óbito do animal. Neste sentido, a eutanásia de cães calazarentos, durante anos, foi considerada um dos métodos de controle e prevenção para a LV em humanos (NELSON; COUTO, 2010). No entanto, vários estudos têm demonstrado a ineficiência de tal conduta, não contribuindo para a diminuição na taxa de incidência e prevalência da infecção humana (JANSEN; ROQUE, 2010; MACHADO et al, 2016). Recentemente, o tratamento de cães portadores para *L. chagasi* tem sido autorizado no Brasil. Embora não haja cura parasitológica, a miltefosina (Milteforan[®]) reduz significativamente a parasitemia nestes hospedeiros (CRUZ, 2016). Ademais, terapias coadjuvantes associadas ao tratamento químico têm sido indicadas, contribuindo de forma satisfatória para a melhora clínica de cães parasitados. Dentre estes métodos terapêuticos, destaca-se a ozonioterapia (MODA, 2014).

Nos últimos anos, a ozonioterapia tem sido extensivamente utilizada na medicina humana, como método de tratamento coadjuvante para vários tipos de infecção (SCROLLAVEZZA et al., 1997; OGATA; NAGAHATA, 2000; HERNÁNDEZ; GONZÁLEZ, 2001). O ozônio é considerado um gás medicinal de amplo espectro de ação, que sabidamente oferece diversos benefícios à saúde animal. Dentre esses benefícios, autores tem comprovado a partir de ensaios laboratoriais seu potencial microbicida, fungicida e parasiticida, sendo por isso indicado no tratamento de infecções por protozoários, como aqueles pertencentes ao gênero *Leishmania* (SARTORI, 1994; PENIDO et al., 2010).

Atualmente, a ozonioterapia tem sido também aplicada na medicina veterinária demonstrando respostas bastante satisfatórias no tratamento de várias afecções,

incluindo a Leishmaniose Visceral Canina (LVC) (MODA, 2014).

O presente estudo teve por objetivo abordar a utilização da ozonioterapia (O_3) como técnica terapêutica complementar no tratamento clínico de cães positivos para Leishmaniose Visceral. Para isto, o mesmo foi conduzido mediante compilação de resultados obtidos a partir de uma minuciosa revisão bibliográfica, disponibilizada em literatura técnica, como livros base da área, em artigos científicos publicados em revistas indexadas, dissertações e teses, para melhor compreensão e aplicabilidade da Ozonioterapia como tratamento complementar em cães calazarentos.

2 METODOLOGIA

O presente estudo é considerado de natureza básica, de abordagem qualitativa e utiliza de procedimentos de pesquisa exploratória. Segundo Yin (2005), a pesquisa qualitativa é mais direcionada à compreensão dos fatos do que a mensuração de fenômenos, sendo adequada em estudos de assuntos complexos, permitindo que o pesquisador obtenha informações mais detalhadas e trabalhe com mais profundidade a questão a ser estudada. A maior vantagem deste tipo de pesquisa reside na riqueza dos detalhes obtidos. A pesquisa qualitativa então pode ser definida como a que se fundamenta principalmente em análises qualitativas, caracterizando-se em princípio, pela não utilização de instrumental estatístico na análise dos dados (VIERA; ZOUAIN, 2006; BARDIN, 2011). Neste contexto, a pesquisa qualitativa tem como objetivo aprofundar a compreensão de um determinado fenômeno por meio de entrevistas em profundidade e levantamento bibliográfico dos elementos envolvidos no fenômeno pretendido (RICHARDSON, 1999).

Os procedimentos de pesquisa exploratória também foram adotados no desenvolvimento deste estudo. Segundo Selltize et al. (1965), pesquisa exploratória é àquela que busca descobrir idéias e intuições, na tentativa de adquirir maior familiaridade e com o fenômeno pesquisado. De acordo com Zikmund (2000), os estudos

exploratórios, geralmente, são úteis para diagnosticar situações, explorar alternativas ou descobrir novas ideias. Esses trabalhos são conduzidos durante o estágio inicial de um processo de pesquisa mais amplo, em que se procura esclarecer e definir a natureza de um problema e gerar mais informações que possam ser adquiridas para a realização de futuras pesquisas conclusivas.

A partir deste delineamento metodológico, o presente estudo foi conduzido, possibilitando mediante compilação de resultados obtidos a partir de uma minuciosa revisão bibliográfica (literatura técnica disponibilizada em livros base da área, artigos científicos publicados em revistas indexadas, dissertações e teses) melhor compreender a aplicabilidade da Ozonioterapia no tratamento de cães calazarentos.

3 REFERENCIAL TEORICO

3.1 Aspectos Gerais

As leishmanioses são afecções causadas por protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania*. Trata-se de um parasito heteroxeno obrigatório, apresentando ao longo de seu desenvolvimento ontogênico duas formas evolutivas: uma flagelada denominada promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e em alguns meios de cultura artificiais; e outra forma aflagelada denominada amastigota, presente exclusivamente no interior de células que integram o sistema fagocitário mononuclear dos hospedeiros vertebrados. O modo de transmissão habitual do protozoário é através da picada de insetos vetores parasitados, pertencentes à família Psychodidae (OMS, 1990; BARRAL et al., 1991; MODABBER, 1993). Sob o ponto de vista clínico, as leishmanioses poderão ser classificadas em: leishmaniose tegumentar ou cutânea, leishmaniose muco-cutânea e cutânea difusa, demonstrando como agentes etiológicos *Leishmania mexicana*, *L. brasiliensis* e *L. tropica*, respectivamente; e a leishmaniose visceral, popularmente conhecida como “calazar”, de maior relevância clínica por cursar com quadros de maior gravidade e fatalidade, possuindo como agentes causadores as

espécies *L. donovani* e *L. chagasi*, sendo a última encontrada no Brasil.

3.2 Histórico

O parasito foi relatado pela primeira vez na Índia por William Leishman, quando em 1903, ao realizar necropsia de um soldado internado no hospital de Netley, verificou a partir de um estudo histopatológico do fígado e do baço, “ninhos de amastigotas” do protozoário (VERONESI; FOCCACIA, 2002).

No Brasil, segundo relatos históricos, o primeiro caso de LV foi estabelecido em 1934, mediante visualização de formas amastigotas do protozoário em cortes histológicos de fígados de pessoas que morreram com suspeita inicial de febre amarela (PENNA, 1934). Somente 20 anos depois deste ocorrido é que se registrou o primeiro surto da doença em Sobral, no Ceará (DEANE, 1956).

No Brasil, o primeiro caso de Leishmaniose Visceral Canina confirmada ocorreu na cidade de Araçatuba no ano de 1998 (FUNASA, 2001).

3.3 Aspectos Epidemiológicos

Além da implicação em medicina veterinária, a leishmaniose apresenta respaldo em saúde pública, afetando a saúde de animais domésticos, e do homem. De forma geral, a afecção mostra-se enzoótica no meio silvestre onde uma ampla variedade de mamíferos silvestres atua como reservatórios do parasito, contribuindo dessa maneira para sua manutenção no ambiente. O homem, por sua vez é considerado um hospedeiro ocasional, desenvolvendo alterações clínicas bastante variadas e peculiares conforme a espécie de *Leishmania* relacionada (FOGANHOLI, 2011).

Inquéritos soro-epidemiológicos têm demonstrado que espécies de roedores, tamanduás, tatus (DEANE; DEANE, 1955) e marsupiais (*Didelphismarsupialise D. albiventris*) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003) atuam como principais reservatórios para *L. amazonensis* e *L. braziliensis* no Brasil. No entanto, para *L. chagasi*, canídeos silvestres, como raposas (*Lycalopexvetulus* e *Cerdocyons* pp.) (DEANE; DEANE, 1955)

e domésticos representam os principais mantenedores do parasito no meio. Vale, contudo ressaltar que o homem edifica como potente reservatório do parasito. Assim, o diagnóstico precoce e o tratamento de pessoas parasitadas caracterizam uma importante medida de controle e prevenção da leishmaniose. Estudos têm verificado que geralmente a enzootia canina precede a ocorrência de casos humanos, mostrando-se mais prevalente em cães do que no homem (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Estudos moleculares têm verificado grande diversidade de espécies do protozoário circulando no Brasil, responsáveis por desenvolverem manifestações clínicas bastante peculiares. A afecção apresenta-se como uma antroponose em continua expansão geográfica, sendo uma das infecções dermatológicas mais importantes, não só pela frequência, mas principalmente pela complexidade terapêutica, deformidades e sequelas advindas deste processo (CASTRO et al., 2005).

Segundo relatórios epidemiológicos apresentados pela Organização Mundial da Saúde, a leishmaniose é uma doença infecto-parasitária, não contagiosa, que apresenta distribuição mundial, com cerca de 350 milhões de pessoas vivendo em regiões endêmicas e com alto risco de adquirir a infecção (OMS, 1990). A maior parte das espécies que infectam humanos são antroponóticas e poucas consideradas estritamente antroponóticas. Além disso, a coinfeção estabelecida entre *Leishmania* com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem se mostrado bastante frequente, desenvolvendo nestes pacientes apresentações clínicas atípicas com altas taxas de recidivas e mortalidade (RIBEIRO, 2016). O mesmo autor ainda afirma:

“No Brasil foram notificados, nos anos de 1990 a 2007, 508.193 casos de leishmaniose cutânea e 53.480 casos de leishmaniose visceral. Para as espécies que causam leishmaniose cutânea, os roedores e outras espécies animais silvestres são considerados reservatórios. Já os cães domésticos são considerados os reservatórios mais importantes que causam leishmaniose visceral.” (RIBEIRO, 2016, 112p)

Taxonomicamente, o gênero *Leishmania* encontra-se locado dentro da ordem Kinetoplastida e família Trypanosomatidae. Referem-se a protozoários flagelados que

se reproduzem assexuadamente por divisão binária (MOURA et al., 1999), tanto em hospedeiros invertebrados quanto vertebrados. Miranda (2011) retrata que insetos dípteros, popularmente chamados de flebotomíneos, “birigui”, “cangalha”, “cangalhinha” ou “mosquito-palha”, atuam como hospedeiros invertebrados e vetores biológicos do parasito, considerados imprescindíveis no processo de propagação deste entre hospedeiros vertebrados susceptíveis. Há dois gêneros de flebótomos de importância médica e médico-veterinária: *Phlebotomus*, endêmico no continente Europeu, na Ásia e na África, e o gênero *Lutzomyia*, limitado ao continente Americano (MIRANDA, 2011).

3.4 Aspectos Biológicos

Parasitos pertencentes à espécie *L. chagasi* são classificados como heteroxenos obrigatórios, apresentando durante desenvolvimento ontogênico a participação de dois hospedeiros: o hospedeiro invertebrado, que atua como vetor biológico do agente, representado por mosquitos flebotomíneos pertencentes à espécie *Lutzomyia longipalpis*; e o hospedeiro vertebrado, que atua como reservatório do parasito, representado por diferentes ordens de mamíferos.

De modo geral, os flebotomíneos estabelecem em habitats ricos em matéria orgânica em decomposição e com baixa luminosidade, tais como galinheiros, chiqueiros e ambientes domiciliares, locais considerados propícios para o seu desenvolvimento. Ambos os sexos do psicodídeo necessitam de carboidratos para manter seu metabolismo celular, mas apenas as fêmeas desempenham comportamento hematofágico, fato este justificado pela necessidade em garantir a nutrição dos futuros embriões e desenvolvimento de seus folículos ovarianos (FOGANHOLI, 2011).

A infecção do vetor se faz durante repasto sanguíneo de fêmeas de *Lutzomyia* sobre mamíferos infectados. Concomitantemente a ingestão de sangue, o nematócero ingere macrófagos/monócitos abarrotados por formas amastigotas do protozoário. No trato digestivo anterior do inseto, através da ação de componentes químico-enzimáticos, nota-se o rompimento dos macrófagos/monócitos e a liberação dos amastigotas para o lúmen intestinal, os quais rapidamente diferenciam em

promastigotas prócíclicas iniciando etapa de reprodução assexuada, por processos sucessivos de divisão binária. Em seguida, as formas promastigotas transformam em paramastigotas, as quais colonizam o esôfago e a faringe do vetor, permanecendo aderidas ao epitélio pela extremidade flagelar. Por fim, estas desenvolvem por metaciclogênese em formas promastigotas metacíclicas, consideradas infectantes ao hospedeiro vertebrado. Segundo estudos experimentais, o ciclo do parasito no inseto se completa em torno de 72 horas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Para a continuidade do ciclo evolutivo do parasito verifica a necessidade da infecção no hospedeiro vertebrado. Este processo dar-se-á durante repasto sanguíneo de um flebótomo parasitado, no qual acaba inoculando juntamente com a saliva formas promastigotas metacíclicas do protozoário. Na epiderme do hospedeiro, estes estágios são rapidamente reconhecidos e fagocitados por células do sistema mononuclear fagocitário. No interior dos macrófagos, o parasito ficará confinado em uma vesícula citoplasmática denominada de vacúolo parasitóforo, onde diferenciará em amastigota, iniciando processo de reprodução assexuada, por divisão binária, que culminará no rompimento da célula hospedeira e liberação de milhares de formas amastigotas para o meio extracelular. Estas formas serão fagocitadas por novos macrófagos em um processo contínuo, colaborando para a disseminação hematogênica do parasito para demais tecidos, especialmente linfonodos, fígado, baço e medula óssea (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Além da transmissão vetorial, mediante a picada de insetos flebátomos parasitados, alguns autores destacam a hipótese de infecção por meio de transfusão sanguínea, coito e ainda por via transplacentária. Ademais, o compartilhamento de objetos perfuro-cortantes contaminados, (RIBEIRO 2016), transplantes de órgãos parasitados e ingestão de vísceras contaminadas cruas ou indevidamente cozidas poderiam representar prováveis vias de infecção do parasito. Entretanto, não existem evidências científicas que ratifiquem a implicação epidemiológica destes mecanismos de transmissão para humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

3.5 Aspectos Clínico-patológicos

A sintomatologia da doença no cão é de evolução lenta e início insidioso. A leishmaniose visceral canina é uma doença sistêmica severa cujas manifestações clínicas são dependentes do tipo de resposta imunológica expressada pelo animal infectado. Desse modo, o quadro clínico de cães infectados apresenta um espectro de características que varia do aparente estado sadio a um severo quadro clínico caracterizado por caquexia, anemia, leucocitopenia, hepatoesplenomegalia, além de glomerulonefrite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). O processo de multiplicação das formas amastigotas levará a lise da célula hospedeira, induzindo *in situ* intenso processo inflamatório. Como consequência deste cenário patológico verifica a formação de um infiltrado leucocitário composto principalmente por linfócitos e macrófagos, favorecendo o desenvolvimento de um nódulo denominado leishmanioma ou cancro de inoculação (FERRER, 1994; MIRÓ, 1997; OCANA, 1998).

Classicamente, a leishmaniose visceral canina (LVC) caracteriza por apresentar lesões cutâneas ulcerativas ou não, com intensa descamação e eczema, em particular no espelho nasal e orelhas, regiões com pêlos esparsos e mais susceptíveis a ação dos flebotomíneos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Em adição, estudos têm verificado quadros de linfadenomegalia local ou generalizada, palidez de mucosas, emagrecimento, perda de apetite, febre, letargia, esplenomegalia, caquexia, sinais neurológicos, poliúria e polidipsia, lesões oculares, epistaxe, onicogribose, claudicação, vômitos e diarreia (EZQUERRA, 2001; BANETH, 2012). Na fase final da infecção, ocorre em geral paresia de membros posteriores, caquexia, inanição e morte. Entretanto, cães infectados podem permanecer sem sinais clínicos por um longo período de tempo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

3.6 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da LVC torna-se dificultoso devido a grande percentagem de cães assintomáticos ou oligossintomáticos existentes. Quando sintomática, a doença apresenta semelhança com outras enfermidades infectocontagiosas, impossibilitando

que o diagnóstico conclusivo seja estabelecido. Neste contexto, o diagnóstico baseado na interpretação de sinais clínicos é meramente sugestivo e apresentará relevância quando atrelado a algum método laboratorial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Devido às dificuldades encontradas no diagnóstico clínico dos animais positivos para Leishmaniose Visceral, métodos de diagnóstico laboratorial são requeridos. Dentre as alterações laboratoriais compatíveis com o calazar em cães destacam-se a inversão do padrão sérico de proteínas plasmáticas (hiperglobulinemia e hipoalbuminemia); o hemograma pode revelar leve a moderada anemia não regenerativa, acompanhada por leucocitose ou leucopenia e trombocitopenia. O perfil bioquímico demonstra leve a severa proteinúria, associada a uma intensa uremia e elevação das atividades das aminotransaminases hepáticas. Paralelamente, autores destacam que a manifestação renal pode progredir para uma síndrome nefrótica severa, contribuindo muitas das vezes para a morte de pacientes portadores (SOLANO et al., 2011).

Muitas vezes a confirmação da infecção por *L. chagasi* é desafiadora, não apenas pela variedade, mas também em função da inespecificidade dos sinais clínicos apresentados por pacientes portadores. Neste contexto, faz-se necessário o emprego de testes complementares como os exames sorológicos, parasitológicos e moleculares. Em relação aos testes sorológicos disponíveis, a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) associada ao método imunoenzimático de Elisa direto ou indireto são preconizados, devido a maior sensibilidade e especificidade. O exame parasitológico, por sua vez, se baseia na execução de métodos citológicos (fluidos de tecidos corporais), de técnicas histopatológicas, imuno-histoquímica e cultivo do parasito em meio de cultura específico, possibilitando a visualização de formas amastigotas em amostras infectadas. Por fim, o exame molecular fundamenta-se no método da reação em cadeia de polimerase (PCR), colaborando para a identificação do material genético (DNA) compatível e específico do parasito (SOLANO et al., 2011; BANETH, 2012).

Dentre as avaliações laboratoriais, o monitoramento da densidade urinária, bem como da fração proteína/creatinina urinária, associado ao acompanhamento dos níveis séricos de uréia e creatinina são considerados importantes indicadores no manejo dos

pacientes positivos (RIBEIRO, 2016). Nelson e Couto(2010)relatam que a maior parte dos cães calazarentos morre ou sofre eutanásia como consequência da doença renal crônica.

3.7 Tratamento

O tratamento de cães positivos para leishmaniose visceral é controverso, já que os quimioterápicos disponíveis são incapazes de estabelecer cura parasitológica. Neste sentido, cães portadores de *L. chagasi* edificariam como eminentes reservatórios do parasito, representando risco para a saúde humana (TROY, 2009).

Atualmente, o tratamento de cães portadores da leishmaniose visceral foi autorizado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA, 2016) no Brasil. Assim, torna-se notório a compreensão e validação de recursos terapêuticos coadjuvantes que amplifiquem a melhora clínica do paciente, bem como que contribuem para a redução na taxa de parasitemia destes hospedeiros. Dentre estes métodos terapêuticos, destaca-se a ozonioterapia. O gás medicinal utilizado nesta técnica sabidamente promove melhoras significativas no quadro clínico do paciente, colaborando de forma satisfatória para o seu prognóstico (DI MAIO et al., 2009; MODA et al., 2014).

3.7.1 Tratamento químico

Dentre os protocolos terapêuticos utilizados no tratamento de cães calazarentos, a administração de antimoniais pentavalentes (Glucantime® – 100 mg, por via intravenosa ou subcutânea, a cada 24 horas, por 3 a 4 semanas) em associação com o Estibogluconato de Sódio (Pentosan® – 30 a 50 mg/kg, por via subcutânea, a cada 24 horas durante 3 a 4 semanas) se destaca. No entanto, efeitos adversos na forma de vômitos, diarreias, dor e fibrose muscular, além da formação de abscessos, tromboflebites e insuficiência renal são frequentemente descritos. Concomitante ao uso dos antimoniais pentavalentes, como o Alupurinol (20 mg/kg, via oral, a cada 12 ou 24 horas) poderá ser prescrito como fármaco de manutenção terapêutica (TROY, 2009).

Cães submetidos aos protocolos apresentados deverão ser monitorados frequentemente, em especial seu perfil renal, devido ao alto potencial nefrotóxico desses fármacos nos animais (NELSON; COUTO, 2010). Embora esses protocolos sejam efetivos ao controle da infecção, corroborando para a melhora clínica de pacientes sintomáticos, recidivas dentro de meses ou anos após o final do tratamento são comuns (SHERDING, 2006).

Até meados de janeiro de 2013 era vigente no Brasil a Portaria Interministerial de nº 1.426, de 11 de julho de 2008, a qual proibia terminantemente o tratamento de cães portadores da leishmaniose visceral com drogas de uso humano ou não registradas no MAPA, sendo a eutanásia destes pacientes indicada. Porém, em 17 de janeiro de 2013 foi publicado pelo Tribunal Regional Federal da 3ª Região, o decreto de nº8. 268/2013, que considerou ilegal a validação da Portaria Interministerial anterior. Recentemente, foi publicada uma norma técnica conjunta MAPA/MS, de nº001/2016, autorizando o registro do Milteforan® para o tratamento de cães sabidamente infectados, assintomáticos e que apresentem função renal adequada. Para Cruz (2013), a miltefosina induz a resposta imune celular do hospedeiro corroborando para a cura clínica de pacientes portadores e diminuição da parasitemia.

Os protocolos terapêuticos disponíveis para o tratamento da Leishmaniose Visceral Canina, embora eficientes, por garantir a cura clínica da infecção, apresentam efeitos adversos severos, agravando alterações renais já induzidas pela protozoose. Assim, surge como alternativa para o tratamento complementar da LVC a ozonioterapia, conferindo diversos benefícios positivos a pacientes portadores sintomáticos (MODA et al, 2014)

3.7.2 Tratamento coadjuvante

A ozonioterapia é considerada um método terapêutico alternativo e viável, amplamente utilizada na medicina humana na Europa, na Ásia e em Cuba em pacientes portadores de diferentes tipos de infecção (SCROLLAVEZZA et al., 1997; OGATA; NAGAHATA, 2000; HERNÁNDEZ; GONZÁLEZ, 2001). Atualmente, tal

procedimento tem despertado o interesse da medicina veterinária em muitos países da América Latina e nos Estados Unidos, como uma alternativa ou complemento dos protocolos terapêuticos tradicionais, devido sua eficiência e baixo custo (FREITAS, 2011).

A utilização do ozônio para fins medicinais requer a presença de oxigênio medicinal (oxigênio puro), evitando assim a presença de outros gases potencialmente tóxicos. Ao gerar o ozônio, tem-se variação na concentração estabelecida entre oxigênio e ozônio, sendo de até 95% de oxigênio e 5% de ozônio. Por essa razão, o médico deverá realizar tal procedimento utilizando um gerador de ozônio seguro, atóxico, e devidamente calibrado (OLIVEIRA, 2008) Depois de gerado o ozônio, este poderá ser administrado por auto-hemoterapia maior, auto-hemoterapia menor, via insuflação retal, via intramamária e por via tópica (PENIDO et al., 2010).

Imediatamente após penetrar no organismo, o ozônio é capaz de melhorar a oxigenação tecidual e, conseqüentemente, o metabolismo corporal (RECIODEL PINO et al., 1999). Em adição, diversos autores têm comprovado propriedades bactericida, fungicida, viricida e parasiticida associadas à ozonioterapia (VERANESI et al., 1999; GIUNTA et al., 2001; PÉREZ et al., 2003). Penido et al. (2010) tem verificado que a reação do ozônio com ácidos graxos insaturados que integram sistema de membranas celulares origina uma série de peróxidos hidrófilos, estimulando a formação de substâncias desoxigenantes. Estas moléculas ao reagirem com a oxiemoglobina estimularão a liberação de oxigênio, aumentando sua disponibilidade para os tecidos, favorecendo, assim, o processo de regeneração ou cicatrização destes. Ademais, sabe-se a partir de ensaios laboratoriais que o ozônio medicinal reduz significativamente a agregação plaquetária, atuando ainda como antiálgico, antiinflamatório e estimulante do sistema reticuloendotelial (HERNÁNDEZ; GONZÁLEZ, 2001).

A eficiência do O₃, como agente antiinflamatório, fica comprovada no tratamento bem sucedido de quadros de osteomielites, artrites e tendinites desenvolvidos tanto por equinos quanto por bovinos (CARDOSO et al., 2000;ANSALONI et al., 2002; BULIES,

2005), bem como nos casos de mastites clínicas e subclínicas estabelecidos em bovinos (ALMEIDA et al., 2006). Segundo Barros et al. (2001), o sucesso da ozonioterapia no tratamento de mastites clínicas e subclínicas em bovinos decorre do potencial bactericida desempenhada pela ozonização. Para Lam (2008), o efeito bactericida observado a partir da exposição a elevadas concentrações de O₃ sobre *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, principais espécies de bactérias relacionadas com a ocorrência de mastites em bovinos, foi de 99,99% para ambas as espécies.

Autores têm ainda ratificado a capacidade do ozônio (O₃) em atuar como agente modulador da resposta imune do hospedeiro. Neste contexto, vários autores têm demonstrado a indução de síntese de várias classes de citocinas e imunoglobulinas, bem como a ativação de linfócitos T, a partir do ozônio medicinal, possibilitando o paciente eliminar possíveis agentes patogênicos, como aqueles pertencentes ao gênero *Leishmania* (SARTORI, 1994; VELANO et al., 2001; LAKE et al., 2004).

Mesmo com tantos benefícios, a administração do O₃ em excesso mostra-se nociva ao paciente, gerando desordens circulatórias, principalmente relacionadas à ocorrência de embolias pulmonares, e celulares em decorrências danos impostos aos ácidos nucleicos (VIGLINO, 2008). Desse modo, e como qualquer outro protocolo terapêutico, sua execução deverá ser realizada com cautela, se atentando as doses recomendadas e ao monitoramento clínico do paciente.

Em estudo recente realizado por Moda et al. (2014), os autores tem avaliado os efeitos da ozonização intra-abdominal e intra-retal sobre a avaliação renal de cães acometidos por *L. chagasi*. Como principais resultados, os pesquisadores verificaram que cães parasitados e submetidos à ozonioterapia por via intra-retal durante quatro semanas, demonstraram uma notável melhora da função renal, condição esta caracterizada pela diminuição dos níveis séricos de uréia e creatinina. Estes achados laboratoriais ratificam melhora no quadro clínico desses pacientes, favorecendo o prognóstico, já que é sabido que a lesão renal é um dos principais fatores limitantes para pacientes positivos para LV.

Rajabi (2015), através de estudos *in vitro* avaliando a eficácia do azeite de oliva ozonizado contra formas promastigotas de *Leishmania* sp., verificou significativo potencial leishmanicida de tal composto. Para o autor, o ozônio induz a peroxidação e, por conseguinte a destruição das paredes celulares e membranas citoplasmáticas do parasito em questão. Durante este processo, o ozônio atua degradando glicoproteínas, glicolipídios e outros aminoácidos que integram a estrutura parasitária, inibindo concomitantemente o sistema de controle enzimático da célula, comprometendo a manutenção do equilíbrio redox pelo protozoário, resultando na morte do microrganismo (AZARPAZHOOH; LIMEBACK, 2008).

Em estudo realizado por Alcoforado (2012) a respeito da utilização da hidrozonioterapia na otimização do tratamento da leishmaniose tegumentar em paciente humano, foi possível documentar melhora significativa das lesões cutâneas de forma antecipada em relação ao protocolo terapêutico convencional. Tais resultados comprovam a eficácia dessa terapia no tratamento de lesões funcionais decorrentes da infecção por *Leishmania*.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O emprego da ozonioterapia como recurso terapêutico complementar no tratamento de cães portadores de Leishmaniose Visceral acaba por apresentar diversos benefícios aos pacientes, contribuindo para a diminuição da parasitemia no hospedeiro, condição esta que favorece a melhora do prognóstico clínico e contribui para o bem estar dos animais portadores. Mesmo apresentando diversos benefícios, o uso do ozônio como terapêutica adjuvante deverá ser realizado com cautela, visto que como qualquer outro protocolo, efeitos adversos são relatados.

Nos últimos anos, a ozonioterapia mostra-se bastante difundida em diversas áreas da saúde, demonstrando potencial analgésico, anti-inflamatório, bactericida, fungicida, viricida e parasiticida. Embora estudos ratifiquem ação leishmanicida estabelecida pelo ozônio (O₃), autores ressaltam a necessidade de mais pesquisas a fim de comprovar a aplicabilidade da ozonização no tratamento de cães calazarentos.

5 REFERÊNCIAS

ALCOFORADO, M.L.N.G. Estudo de caso: a utilização de terapias biofísicas frequências e da hidrozonioterapia na otimização do tratamento da leishmaniose. **Revista Saúde Quântica** / vol.1 – nº 1 / Jan – Dez 2012

ALMEIDA, A.C.; CARDOSO, C.C.; FIORINI, J.E. et al. Efeito da aplicação intramamária da mistura gasosa oxigênio-ozônio no tratamento da mastite subclínica em vacas. **Ver. Inst. Latic.**, v.61, n.350, p.17-23, 2006.

ANSALONI, F; SCROLLAVEZZA, P; POLIDORI, P; ABLONDI, M.; POGLIACANI, B. Ozonized autohemotherapy, a new method to treat dairy cow acute interdigital phlegmon. Comparison with ceftiofur and oxytetracycline. **ITAL. J. ANIM. SCI.**, v.1, p. 211-216, 2002.

AZARPAZHOOH, A.; LIMEBACK, H. The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. **Journal of Dentistry**, v.36, p.104-116, 2008. doi:10.1016/j.jdent.2007.11.008.

BANETH, G.; SOLANO- GALENO, L. Leishmaniasis. In: Gree CE. Infectious diseases of the dog and cat, Ed. ST. Louis : **Elsevier Saunders**; 2012. P 734-49.

BANETH, G.; KOUTINAS, A.; SOLANO-GALLEGO, L.; BOURDEAU, P.; FERRER, L. Canine leishmaniasis – new concepts and insights on an expanding zoonosis. Part one. **Trends Parasitol.**, v. 24, p.324–330, 2008.

BARDIN, L. Análise de conteúdo. **São Paulo**: Edições 70, 2011.

BARRAL, A.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; GRIMALDI JR., G.; MOMEN, H.; McMAHON PRATT, D.; RIBEIRO, J.A.A.R.; BADARO, R.; BARRAL-NETO, M.; CARVALHO, E.M.; JOHNSON, W.D. JR. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania amazonensis* produce a wide spectrum of clinical disease. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.44, p.536-546, 1991.

BARROS, L. M.; VELANO, H. E.; NASCIMENTO, L. C.; PANZERI, H. Avaliação *in vitro* da atividade antibacteriana da água ozonizada frente ao *Staphylococcus aureus*. **Pesqui Odontol Bras**, v.15, n.1, p.18-22, 2001.

BRASIL. Portaria interministerial nº 1.426 de 11 de julho de 2008. Proíbe o tratamento de leishmaniose visceral canina com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Disponível em: < 24 http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri1426_11_07_2008.html >**. Acesso em: 27 de maio 2018.

BULIES, E.J.C. Oxígeno-ozonoterapia como coadyuvante em el tratamiento de las infecciones óseas. **Revista Cubana Ortopedia Traumatologia**, v.19, n.1,

2005. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864215X2005000100002&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 16 setembro 2018.

CARDOSO, C.C. et al. Action of ozonized water in pre clinical inflammatory models. **Pharmacological Research**, v.42, n.1, p.51-54, 2000.

CASTRO, E.A.M.; LUZ, E.; TELLES, F.Q.; PANDEY, A.; BISETO, A.; DUNAISKI, M.; SBALQUEIRO, I.; THOMAZ-SOCCOL, V. Eco-epidemiological survey of *Leishmania* (V.) *brasiliensis* American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Ribeira Valley River, Paraná State, Brazil. **Acta Tropica**, p.141-149, 2005.

CRUZ, L. M. O Retrato da Leishmaniose Visceral Canina no Distrito Federal, Brasília. 2013. Trabalho de Pós-Graduação (Especialização em Vigilância Sanitária) – **IBE – Instituto Brasileiro de Educação**, Brasília.

DEANE, L.M. Leishmaniose Visceral no Brasil. **Serviço Nacional de Educação Sanitária. Rio de Janeiro**, 1956.

DEANE, L.M., DEANE, M.P. Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa (*Lycalopex vetulus*) como reservatórios da *Leishmania donovani*, em área endêmica de leishmaniose visceral, no Ceará. **O Hospital**, v.48, n.1, p.79-96, 1995.

DI MAIO, L. V.; URRUCHI, W.; RODRÍGUEZ, Z.Z. Utilidad potencial de la Ozonoterapia en la Medicina Veterinaria - Potential Usefulness of Ozone Therapy in the Veterinary Medicine. **Revista Electrónica de Veterinaria**, v.10, n.10, 2009. Disponível em: <<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet><http://revista.veterinaria.org>><<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101009/100909.pdf>> Acesso em 05/06/2018.

EZQUERRA, J.A. Las leishmaniasis: de la biología al control. 2nd Ed. Madrid: **Laboratorios Intervet**. 2001.

FERRER, L. In: Leishmanioses – Avances in Dermatología Canina. **Pulso Ediciones AS**, Fascículo VII, 1994, p. 143-168.

FOGANHOLI, J.N.; ZAPPA, V. Importância da Leishmaniose na Saúde Pública. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, 2011.

FREITAS, A.I.A. Eficiência da Ozonioterapia como protocolo de tratamento alternativo das diversas enfermidades na Medicina Veterinária (Revisão de literatura). **PUBVET**, v. 5, n.30, 2011.

FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE (FUNASA). Leishmaniose. Instruções para Pessoal de Combate ao Vetor. **Manual de Normas Técnicas**, Fundação Nacional de

Saúde, Ministério da Saúde, Brasília. 3 ed, 2001.

GIUNTA, R.; COPPOLA, A.; SAMMARTINO, A. et al. Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. **Ann. Hematol.**, v.80, p.745-748, 2001.

GIUNTINI, D.; FILHO, GIUNTINI, G.B. Artigo sobre leishmaniose visceral canina. 2001. Disponível em: < http://www.policlinicaveterinaria.com.br/artigos_mostra.asp?id=33>. Acesso em: 26 de maio de 2018.

HERNÁNDEZ, O.D.; GONZÁLEZ, R.C. Ozonoterapia en úlceras flebostáticas. **Revista Cubana**, v.40, p.123-129, 2001.

JANSEN, A.M.; ROQUE, A.L.R. Domestic and wild mammalian reservoirs. In: TELLERIA, J.; TIBYARENC, M. (Ed.). American Trypanosomiasis: chagas disease. London: **Elsevier**, 2010. p. 249-276.

LAKE, J. C. et al. Efeito Terapêutico da aplicação intra-ocular de ozônio em modelo experimental de endoftalmite por *Staphylococcus epidermidis* em coelhos. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.67, n.4, p.575-579, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v67n4/21401.pdf>> Acesso em: 14 outubro 2018.

LAM, K. K. K. Ozone Disinfection of SARS-Contaminated Areas. **Hong Kong**, v.??, p.1-6, 2008. Disponível em: <http://www.scribd.com/doc/4894260/Ozone-disinfection-of-SARSContaminated-Areas-6pp> . Acesso em: 15 setembro 2018.

MACHADO, C.J.S. O uso de um instrumento de política de saúde pública controverso: a eutanásia de cães contaminados por leishmaniose no Brasil. **Saúde Soc.**, v.25, n.1, p.247-258, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. In: **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2003, 120p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. In: **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2014.

MIRANDA J.C.; DIAS, E. Vetores da Leishmaniose nas Américas. In: Barral A, Costa J, editores. Leishmanias e Leishmaniose tegumentar nas Américas. Salvador: **Fiocruz-B**; 2011. p. 55-64.

MIRÓ, G. Simpósio Internacional de Leishmaniose. Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. **Regional de Minas Gerais**, Belo Horizonte 25 a 27 de agosto de 1997.

MODA, T. F. et al. Efeitos da ozonização intra-abdominal e intra-retal sobre a avaliação renal de cães acometidos por leishmaniose visceral. **XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica** – CBEB 2014.

MODABBER, F. Leishmaniasis. In: Tropical Diseases Research Progress 1991-1992. **World Health Organization**. Geneve, 77-87. 1993.

MOURA, S.T.; FERNANDES, C.G.N.; PANDOLPHO, V.C.; RODRIGUES & SILVA. Diagnóstico de leishmaniose canina na área urbana do Município de Cuiabá, Estado de Mato Grosso, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, 1999.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Medicina interna de pequenos animais. Editora **Elsevier**, 4ª edição. Rio de Janeiro - RJ, 2010.

OCANA, C.F. In: II Simpósio Internacional de Leishmaniose. Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. **Regional de Minas Gerais**, Belo Horizonte, 17 a 19 de agosto de 1998.

OGATA, A.; NAGAHATA, H. Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. **J. Vet. Med. Sci.**, v.62, p.681-686, 2000.

OLIVEIRA, J.O.J. Fisiologia da ozonioterapia. **Apostila do curso de ozonioterapia**, março de 2008.

ORGANISATION MONDIAL DE LA SANTÉ. Lutte contre les leishmanioses. **Serie de rapports techniques**. Geneve: OMS, 1990, 176p.

PENIDO, B.R.; LIMA, C.A.; FERREIRA, L.F.L. Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. **PUBVET**, v. 4, n.40 2010.

PENNA, H.A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Bras Méd**, v.48, p.949-50, 1934.

PÉREZ, N.I.M.; GARCÍA, M.; CABEZAS, I. et al. Ozonoterapia en el síndrome de malabsorción intestinal secundario a parasitismo por *Giardia lamblia*: Estudio preliminar. **Rev. Cubana Invest. Biomed.**, v.22, p.145-149, 2003.

RAJABI, O.; SAZGARNIA, A.; ABBASI, F.; LAYEGH, P. The activity of ozonated olive oil against *Leishmania major* promastigotes. **Iran J Basic Med Sci.**, v.18, p.915-919, 2015.

RECIO DEL PINO, E.; SERRANO, M.A.; RODRÍGUEZ DEL RIO, M. Aspectos de la ozonoterapia en pacientes con neuropatía periférica epidémica. **Rev. Cubana Enferm.**, v.15, p.114-118, 1999.

RIBEIRO, V.M. Leishmanioses. IN: Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais; De Nardi AB, Roza M, organizadores. PROMEVET Pequenos Animais: Programa de Atualização em Medicina Veterinária: ciclo 1. Porto Alegre: **Artmed Panamericana**; 2016.p. 107-50.(Sistema de Educação Continuada a Distancia; v.3).

RICHARDSON, R. J. Pesquisa Social: Métodos e Técnicas. São Paulo: **Atlas**, 1999.

SARTORI, H. E. Ozone The eternal purifier of the cleanser of all living beings. **Life Science Foundation**, p.1-2, 1994

SCROLLAVEZZA, P.; FERRARI, F.; MARTINI, F.M. et al. Ozone treatment and blood lactate variation after thoroughbred racehorses. In: **WORLD EQUINE VETERINARY ASSOCIATION MONDIAL CONGRESS**, 5., 1997, Padova. Proceedings... Padova: [s.n.] 1997. p.466.

SELLTIZ, C.; WRIGHTSMAN, L. S.; COOK, S. W. Métodos de pesquisa das relações sociais. **São Paulo**: Herder, 1965.

SHERDING, R.G. Toxoplasmose e outras infecções protozoárias sistêmicas. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. 3th ed. **Manual Saunders**. New York: Elsevier, 2006.

SOLANO- GALLEGO, L., et al. Leishvet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasit Vectors**, 2011.

TROY, G.C. American Leishmaniasis. In: BONAGURA; TWEDT. Kirk's Current Veterinary Therapy XIV.St. Louis: **Saunders Elsevier**, 2009.

VELANO, H. E. et al. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana da água ozonizada frente ao Staphylococcus aureus. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, v.15, n.1, p.18-22, 2001.

VERANESI, X.G.; NÁPOLES, Y.L.; HECHAVARRIA, I.C. et al. Resultados de loscostosenozonoterapia. **Rev. Cubana Enferm.**, v.15, p.104-108, 1999.

VERONESI,R.; FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia, Editora Atheneu. 2ª Edição, Rio de Janeiro. p. 204-217, 2002.

VIEIRA, M.M.F.; ZOUAIN, D.M. **Pesquisa qualitativa em administração**. 2. ed. Rio de Janeiro: FGV, 2006.

VIGLINO, G. C. Ozonoterapia aplicada a equinos. In: **CONFERENCIA, 2008, Vale do Paraíba**.

WHO REPORT ON GLOBAL SURVEILLANCE OF EPIDEMIC-PRONE INFECTIONS DISEASES. **Leishmaniasis and Leishmaniasis/HIV co-infection**, 2004.

World Health Organization. **Leishmaniasis**. Geneva: WHO, 2015.

World Health Organization. **Control of leishmaniasis**. Geneva: WHO, 2010.

YIN, R.K. Estudo de caso: planejamento e métodos. 3. ed. Porto Alegre: **Bookman**, 2005. 212 p.

ZIKMUND, W.G. **Business research methods**. 5. ed. Fort Worth, TX: Dryden, 2000.