

TERAPIAS COMPLEMENTARES PARA O SUPORTE E TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

(Complementary therapies for support and treatment of patients with canine visceral leishmaniasis)

Davi Renan Moreira Carvalho MELO*; Pedro Rocha BARROS;
Roberta Nogueira CHAVES; Belise Maria Oliveira BEZERRA

Universidade de Fortaleza, Centro de Ciências da Saúde, Av. Washington Soares, 1321 – Edson
Queiroz, Fortaleza/CE. CEP: 60.811-905. *E-mail: davirenan64@gmail.com

RESUMO

A leishmaniose visceral canina caracteriza-se como uma zoonose de caráter crônico de alta mortalidade. Essa doença é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo a espécie *Leishmania infantum* a principal responsável pelas infecções no continente americano. A transmissão ocorre durante o repasto sanguíneo do flebotômio *Lutzomyia longipalpis*, conhecido popularmente como mosquito palha ou birigui. A manifestação clínica da leishmaniose em cães varia entre casos assintomáticos, oligossintomáticos e sintomáticos. O animal, quando sintomático, pode apresentar diversos sinais clínicos, como alopecia, lesões de pele, emagrecimento progressivo, onicogribose e hiperqueratose. O diagnóstico pode ser feito por exames como o ELISA, PCR e o teste rápido DPP. O tratamento atualmente realizado utiliza medicamentos com ação anti-leishmania, sendo o alopurinol e o milteforan os mais utilizados. Porém, tais medicamentos possuem diversas desvantagens e malefícios ao organismo do animal, tais como o potencial tóxico, a resistência ao princípio ativo e o alto custo. Com isso, essa revisão de literatura objetiva associar a utilização de técnicas da medicina integrativa como forma de tratamento complementar e suporte de cães com leishmaniose visceral. Para isso, realizou-se um levantamento bibliográfico, dos últimos 10 anos considerando artigos científicos, livros e teses obtidos de bases de dados como Google Acadêmico, Pubmed, Pubvet e SCIELO. Dessa forma, conclui-se que as terapias integrativas mostram-se de grande importância para o tratamento e acompanhamento de cães com leishmaniose visceral, visto que apresentam mínimos efeitos lesivos ao organismo do animal, além de servir como uma possível alternativa com menor custo frente aos protocolos convencionais.

Palavras-chave: Medicina integrativa, *Leishmania spp.*, canina.

ABSTRACT

Canine visceral leishmaniasis is characterized as a chronic zoonosis with high mortality. This disease is caused by protozoa of the genus Leishmania, where the species Leishmania infantum is the main responsible for infections in the American continent. The transmission occurs during the blood repast of the sand fly Lutzomyia longipalpis, popularly known as straw mosquito or birigui. The clinical manifestation of leishmaniasis in dogs varies between asymptomatic, oligosymptomatic, and symptomatic cases. The animal, when symptomatic, may presents several clinical signs, such as alopecia, skin lesions, progressive weight loss, onychogryphosis, and hyperkeratosis. Diagnosis can be made by tests such as ELISA, PCR, and DPP. The treatment currently performed uses drugs with anti-leishmanial action, such as allopurinol and milteforan, which are the most used. However, those drugs have several disadvantages and harm to the animal-body, like toxic potential, resistance to the active ingredient, and high cost. Thus, this literature review aims to associate the use of integrative medicine techniques as a form of complementary treatment and support for dogs with visceral leishmaniasis. For this, a bibliographic survey of the last 10 years was carried out concerning scientific articles, books, and theses obtained from databases such as Google Academic, Pubmed, Pubvet, and SCIELO. Therefore, it is concluded that integrative therapies show great importance for the treatment and monitoring of dogs with visceral leishmaniasis, as they have minimal harmful effects on the animal body, in addition to serving as a possible alternative with lower cost compared to conventional protocols.

Keywords: Integrative medicine, *Leishmania spp.*, canine.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo a espécie *Leishmania infantum* (sinonímia: *L. chagasi*) a principal responsável pelas infecções no continente americano (MEGID *et al.*, 2018). O hospedeiro intermediário do protozoário é o flebotomíneo da espécie *Lutzomyia longipalpis*, popularmente conhecido como mosquito palha, asa branca ou birigui (LIMA *et al.*, 2019; FONSECA JÚNIOR *et al.*, 2021). O flebotomíneo fêmea é responsável pela transmissão da Leishmaniose Visceral, que ocorre durante o repasto sanguíneo, com posterior inoculação do parasito no organismo do hospedeiro definitivo, que pode ser o cão ou o homem (SILVA e WINCK, 2018).

A apresentação clínica da leishmaniose visceral canina (LVC) pode variar entre assintomática, oligossintomática e sintomática (FONSECA JÚNIOR *et al.*, 2021). O cão, quando sintomático, pode apresentar inicialmente alopecia, lesões de pele, quadros de inflamação, emagrecimento progressivo e descamação cutânea. Em casos mais avançados, o animal pode apresentar hepatoesplenomegalia, onicogribose, linfadenopatia, lesão renal e hiperkeratose (NISHIDA e DELMASCHIO, 2017).

O diagnóstico da enfermidade pode ser realizado através dos exames de ELISA, PCR, imunoensaio cromatográfico Dual Path Platform com a identificação do agente etiológico no esfregaço sanguíneo. Tais exames apresentam altas taxas de especificidade, contudo estão sujeitos a qualidade das amostras e a possíveis danos durante o manejo (NISHIDA e DELMASCHIO, 2017).

Até o momento, a contenção da progressão da doença é realizada com a adoção de medicamentos de ação anti-leishmania, com os seguintes princípios ativos: o alopurinol (alopurinol) e a miltefosina (Milteforan, Virbac®) (FONSECA JÚNIOR *et al.*, 2021). Contudo, esses medicamentos trazem diversas desvantagens com o uso, tais como o longo período de tratamento, o potencial tóxico para o animal, a resistência ao princípio ativo e o alto custo (MONZOTE, 2020).

As práticas da medicina integrativa mostram-se de grande valia para a realização de novos tratamentos não convencionais para a leishmaniose visceral, principalmente no que tange à utilização de óleos essenciais (PANDEY *et al.*, 2019). Sendo esses metabólitos secundários extraídos de plantas, que apresentam caráter volátil, de consistência líquida e potencial odorífero (MORAG, 2018). Apresentam resultados satisfatórios quando relacionados às manifestações da doença. O óleo essencial de lavanda (*Lavandula angustifolia*) reproduz efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, enquanto o de laranja-doce (*Citrus sinensis*) é conhecido por ser protetor hepático e, por fim, o de hortelã-pimenta (*Mentha piperita*) é um poderoso repelente contra insetos (MORAG, 2018). Além disso, estudos recentes apontam que alguns óleos possuem ação anti-leishmania de forma satisfatória, como é o caso do *Erigeron multiradiatus* (PANDEY *et al.*, 2019).

A ozonioterapia consiste na administração de gás ozônio por diversas vias de aplicação (ESPADA, 2020). Seu uso é indicado para tratamento complementar de doenças crônicas e degenerativas, como a leishmaniose visceral. Tal terapia é largamente utilizada em pacientes humanos, com ascensão para o mercado veterinário (MODA *et al.*, 2014). A utilização do ozônio como terapia pode ser interessante, pois esta executa diversas ações benéficas ao organismo do paciente, que podem variar da eficácia contra microrganismos, imunestimulação

e até mesmo a restauração de tecidos lesionados pelo protozoário da leishmaniose (GONÇALVES *et al.*, 2020). Além disso, possui vantagens como ter baixo custo, ser de fácil aplicação e não causar efeitos colaterais ao paciente, desde que utilizado corretamente (BORGES e LIMA, 2020).

Devido ao fato de a enfermidade ocasionar graves quadros de imunossupressão, as terapias com nutracêuticos também são de grande importância para tratamento de LVC, pois em sua maioria atuam como imunoestimulante através de interações específicas com células imunocompetentes do organismo. Dentre as principais substâncias destacam-se os substratos de *Berberis* (Berberina) (TAKARADA, 2018).

Diante do exposto, as práticas da medicina integrativa mostram-se eficazes para o tratamento e acompanhamento de cães com leishmaniose visceral. Contudo, a carência de informações acerca da eficácia dessas terapias por parte dos profissionais veterinários e tutores evidencia a baixa procura por esses tratamentos. Desta forma, o presente trabalho busca apontar a associação de terapias integrativas com as práticas da medicina alopática convencional a fim de melhorar os resultados terapêuticos contra a leishmaniose visceral canina (PANDEY *et al.*, 2019).

MATERIAL E MÉTODOS

Levantamento de dados

A coleta de dados foi realizada através das bases de dados Google Acadêmico, Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), PUBMED e PUBVET, no período de fevereiro de 2021 a outubro de 2021. Para as pesquisas buscou-se as palavras chaves “terapias integrativas leishmaniose visceral”, “leishmaniose visceral canina”, “medicina integrativa veterinária”, “medicina alternativa veterinária”, “medicina holística veterinária”, “aromaterapia veterinária”, “ozonioterapia veterinária”, “ozonioterapia leishmaniose”, “óleos essenciais em cães”, “nutracêuticos”. Além disso, pesquisou-se junto a elas e de forma separada a palavra “cão” em todos os termos citados acima, os quais foram pesquisados também em inglês.

Foram incluídos nesse trabalho artigos científicos, como revisões de literaturas e relatos de caso, que abordem a temática da leishmaniose visceral canina, que tratem sobre a utilização das terapias com óleos essenciais, ozonioterapia e nutracêuticos. Do material obtido, realizou-se uma breve leitura para identificar as literaturas que se encaixam na proposta do trabalho. Com os trabalhos selecionados fez-se uma leitura minuciosa, destacando e separando as partes de maior relevância para a construção do presente trabalho.

Análise Estatística

Após os levantamentos dos dados, foi-se utilizado o programa Microsoft Office Excel 2020 para o mapeamento das informações obtendo a frequência da distribuição das variáveis, principais manifestações clínicas, terapias com melhor prognóstico dos pacientes e como essas terapias atuam frente a enfermidade. Com subsequente confecção dos gráficos com os resultados expressos em porcentagem.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os dados coletados e expostos no Fig. 01, dos 40 materiais analisados, apenas 30% não relataram o uso da medicina integrativa durante o tratamento (Grupo 1). Estes empregaram apenas o uso da medicina convencional, na qual fármacos como alopurinol, miltefosina e domperidona se mostram presentes. Todavia, os 70% restantes optaram pela associação entre medicinas convencional e integrativa (Grupo 2), onde os óleos essenciais, os nutracêuticos e a ozonioterapia foram as alternativas de maior importância para o tratamento e suporte dos pacientes acometidos pela Leishmaniose visceral.

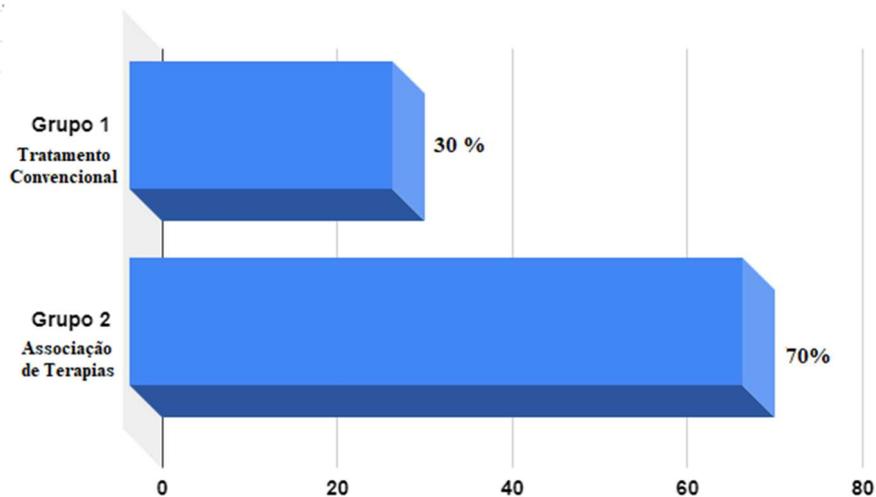


Figura 01: Relação entre os artigos avaliados durante o estudo.

Durante o estudo foi possível observar que a enfermidade pode apresentar diversas manifestações clínicas. Contudo, alguns sinais clínicos são comuns na maioria dos casos, assim como é visto no Fig. 02, onde mostra em porcentagens a frequência dos sinais clínicos identificados em grande parte dos trabalhos levantados durante o estudo. Alopecia e o baixo escore corporal obtiveram maior destaque entre os sinais mais evidentes, estando presentes em 100% dos trabalhos. Logo após essas manifestações, a dermatite esfoliativa esteve em 75% dos materiais e, por último, a linfadenopatia em 50% destes.

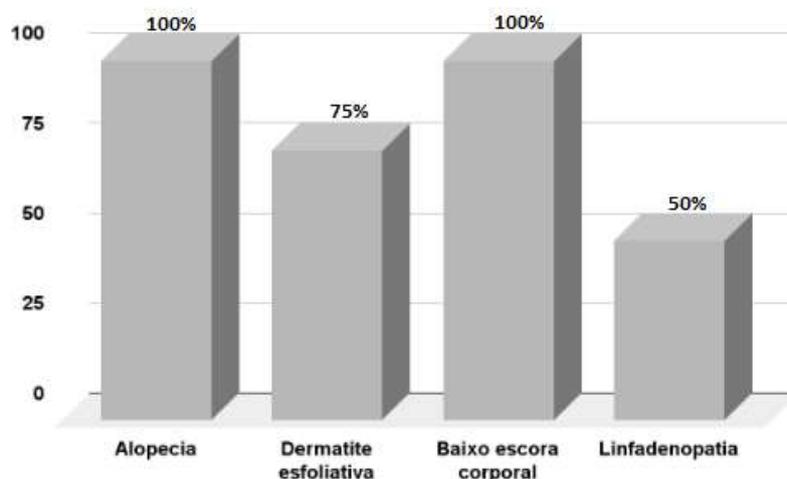


Figura 02: Percentual das principais manifestações clínicas.

Da mesma forma, a Fig. 03 aponta os valores em porcentagem dos principais achados laboratoriais encontrados na literatura em pacientes caninos com leishmaniose visceral, sendo a anemia o achado mais evidenciado durante o estudo, apresentando-se em 100% dos casos de caráter normocítica e normocrômica. Em seguida, a trombocitopenia e a linfocitose apresentaram percentuais semelhantes, encontrando-se em 62% dos casos analisados. Por fim a hiperproteinemia esteve presente em 36% dos casos.

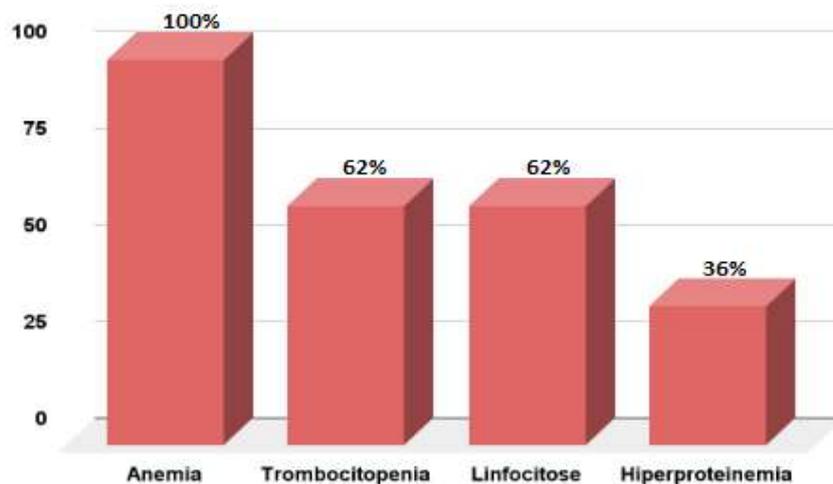


Figura 03: Principais achados laboratoriais.

Durante o estudo, as terapias que obtiveram maior destaque frente à clínica da doença foram as pesquisas com óleos essenciais e tratamentos com ozonioterapia e nutracêuticos, observados no Fig. 04. Este mostra o percentual de trabalhos levantados com que apresentam eficácia contra a enfermidade.

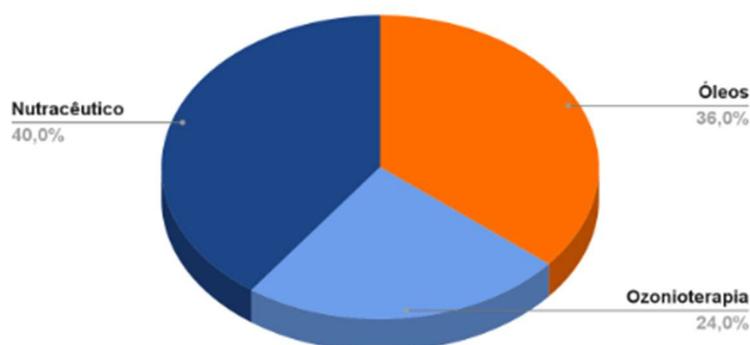


Figura 04: Principais terapias integrativas abordadas durante o estudo.

Por fim, a Fig. 05 mostra os principais achados obtidos ao fim dos tratamentos com as terapias de escolha. Sendo a modulação da carga parasitária e da imunidade os principais efeitos notados durante e ao fim da utilização dessas terapias. Além disso, foi visto que estas também

podem apresentar ação contra o vetor da doença. Durante o estudo, as terapias que obtiveram maior destaque frente à clínica da doença foram as pesquisas com nutracêuticos e ozonioterapia, as quais evidenciaram efeitos positivos frente a sintomatologia clínica e laboratorial da doença. Por outro lado, os nutracêuticos e os óleos essenciais apresentaram-se eficazes frente a modulação da carga parasitária. Por fim, os óleos essenciais mostraram certa importância para o controle do vetor, evidenciando efeito repelente.

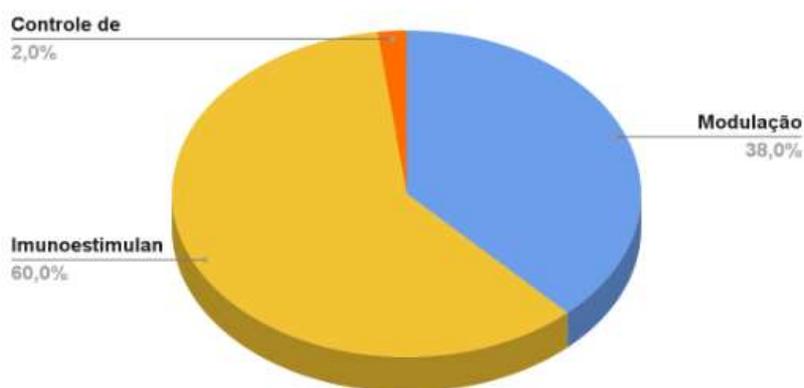


Figura 05: Principais efeitos das terapias integrativas.

Os nutracêuticos, dentre as terapias avaliadas durante o trabalho, apresentam melhores resultados quando comparados com as demais terapias elencadas nesse estudo. Foi possível observar que esse tratamento proporcionou a melhora do quadro clínico dos animais, pois apresentam principalmente ação imunoestimulante, efeito leishmanicida e leishmanioestático, baixa toxicidade, além de os efeitos adversos serem pouco explorados durante o protocolo terapêutico (MASTELLONE *et al.*, 2020).

Dentre os materiais de maior destaque, houve a utilização de extratos de *berberis* e o complexo Defensyn, sendo o último um suplemento alimentar imunomodulador que apresenta altas concentrações de B-glucanos, apresentaram melhores resultados frente às infecções pelo parasita (MOURA, 2020). Em ambos os estudos foi possível averiguar a melhora do quadro clínico dos animais em uma média de 40 dias a partir do início do tratamento. Os extratos de *berberis* apresentam excelente efeito leishmanicida, o que foi comprovado durante a realização de testes *in vivo* e *in vitro*. Nos estudos, todos os extratos proporcionaram uma queda de mais de 50% da carga parasitária em 20 dias de tratamento. Além disso, os animais não apresentaram quaisquer reações clínicas ou comportamentais durante o tratamento e em sua maioria os extratos apresentam baixa citotoxicidade, com exceção do cloridrato de berberina que necessita de doses maiores para ser eficiente contra *L. infantum*, contudo pode acarretar em danos ao paciente. Foi possível identificar que seus efeitos são de extrema valia contra a doença, porém seu mecanismo de ação é pouco desenvolvido na literatura (TAKARADA, 2018).

Os trabalhos que relataram a utilização do complexo Defensyn apresentaram sua eficiência em cerca de 60 dias, com os animais apresentando melhora considerável tanto do quadro clínico quanto laboratorial. Em especial, destaca-se que os animais em que houve associação entre o tratamento convencional (alopurinol) e o Defensyn apresentaram ausência

de formas amastigotas do parasita no organismo, o que não foi possível observar no grupo em que foi utilizado apenas o alopurinol (MOURA *et al.*, 2020) Acredita-se que a melhora do quadro clínico do animal dar-se pela ação de beta-glucanos encontrados na fórmula do complexo, que por sua vez estimula uma resposta Th1, devido a estimulação de interleucinas específicas, promovendo ação de macrófagos a partir de ativação de citocinas e a reação de *burst respiratório* liberando formas reativas de oxigênio e conseqüentemente eliminação do parasita pela presença de óxido nítrico (SANTOS, 2017). Durante o levantamento dos trabalhos, pouco foram aqueles em que relataram condutas terapêuticas em pacientes caninos.

Dentre as terapias levantadas durante o estudo, a ozonioterapia mostrou ser a mais prática e versátil frente às demais, por apresentar variadas vias de administração, baixo custo, boa aceitação pelo animal, fácil aplicação, não possui efeitos colaterais (GONÇALVES *et al.*, 2020). Seu uso consiste na aplicação do gás ozônio, o qual pode ser introduzido via subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-retal e auto-hemotransfusão (ESPADA, 2020). Dessa forma, o ozônio ao ser administrado, irá juntamente aos tecidos do animal, fazer com que haja uma grande liberação de moléculas reativas de oxigênio, as quais irão proporcionar que haja diversos eventos bioquímicos e desinfetantes, pois este contribui para a eliminação de radicais livres, além de favorecer a regulação do sistema imune, causando efeito imunomodulador (RODRÍGUEZ *et al.*, 2017). Por isso, a ozonioterapia tem sido indicada para tratar doenças crônicas e degenerativas, como a leishmaniose visceral, pois, além de possuir ação contra o protozoário, também contém característica anti-inflamatória e analgésica.

A partir dos materiais com a utilização de ozônio analisados, foram observados dois casos em que os animais apresentavam sintomatologia semelhante, com sinais de alopecia, lesões descamativas de forma generalizada, anemia e onicogrífose. Ambos apresentaram sorologia positiva para *Leishmania sp.* Como protocolo terapêutico para estes animais, instituiu-se o emprego da miltefosina, domperidona e alopurinol. Concomitantemente a este tratamento foram incluídas sessões de ozonioterapia, como forma de combater os sinais clínicos desses animais. A união entre a terapia convencional e integrativa alcançou resultado positivo em ambos os casos, nos quais os dois animais apresentaram melhora significativa tanto no exame sorológico, com diminuição progressiva das cópias de DNA do protozoário, quanto na sintomatologia clínica dessa doença (BORGES e LIMA, 2020).

Dessa forma, observou-se que a utilização do ozônio como forma complementar ao tratamento convencional empregado para a leishmaniose visceral obteve resultados positivos, pois suas propriedades corroboram para a melhora dos sinais clínicos dos animais de forma menos agressiva ao organismo destes (BORGES e LIMA, 2020). Porém, a ozonioterapia de forma isolada não é capaz de reduzir a carga parasitária da *Leishmania* (GONÇALVES *et al.*, 2020) tornando necessária a utilização de medicamentos convencionais.

Os óleos essenciais comparados às demais terapias apresentavam escassez de trabalhos. Contudo, apresentam diversas indicações, tais como distúrbios comportamentais, problemas físicos, repelente contra insetos entre outras (MORAG, 2018). Em sua maioria, os trabalhos encontrados na área discutem principalmente sua toxicidade sobre formas amastigotas e promastigotas do protozoário, além disso, sobre organismos vivos e em macrófagos. Baseando majoritariamente de estudos *in vitro* e *in vivo* com a utilização de roedores. Com relação aos trabalhos de maior destaque encontram-se a utilização dos óleos de *Cymbopogon citratus* e de *Copaifera*.

Em sua maioria os óleos essenciais apresentam efeitos semelhantes aos nutracêuticos em relação a baixa toxicidade e potencial leishmanicida. Ademais, foi possível identificar microscopicamente alterações na morfologia celular dos espécimes, o que pode estar associado ao seu potencial leishmanicida. De acordo com Brito (2013), às formas amastigotas submetidas ao tratamento com óleo de *Cymbopogon citratus* sofreram alterações em flagelo e aumento de volume celular com subsequente ruptura de membrana plástica. Na forma promastigota houve a formação de poros na membrana celular do parasita e conseqüentemente extravasamento de substância celular acarretando morte celular. Acredita-se que esses efeitos estão relacionados ao composto Citral ou Lemonal, um terpenóide encontrado em grande parte dos óleos de caráter cítrico, que ao ligar-se com o ergosterol na membrana do protozoário desencadeia o processo (BRITTO, 2013; MORAG, 2018). Com o ensaio de Moraes (2016), foi possível identificar que outros efeitos que podem ocorrer sobre as formas amastigotas e promastigotas no organismo como a retração e arredondamento celular, tornando-as significativamente menores até que morte celular.

CONCLUSÕES

Diante do exposto, confirma-se que as terapias integrativas são importantíssimas para o tratamento e suporte para cães com leishmaniose visceral, pois a partir das análises dos trabalhos que optaram pela utilização dessas, de forma concomitante ao uso da medicina convencional, alcançou-se melhores resultados, pois essas terapias dispõem de diversos efeitos benéficos ao organismo do animal, tais como a imunoestimulação, ação analgésica e anti-inflamatória, além de possuírem eficácia contra o protozoário, como foi visto com a utilização dos óleos essenciais e nutracêuticos, os quais dispõem de propriedades leishmanicidas e leishmaniostáticas. Ademais, tais terapias holísticas são bem aceitas pelos pacientes, têm baixo custo e detêm poucos efeitos colaterais. Contudo, ainda são poucos os trabalhos encontrados na literatura, o que pode estar relacionado com a baixa utilização e aceitação por profissionais acerca dessas terapias para tratamento e suporte de doenças crônicas e degenerativas.

REFERÊNCIAS

- BRITO, A.M.G. **Atividade dos óleos essenciais de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf e Citral contra leishmaniose visceral**, 2013. 106p. (Tese de Doutorado em Biotecnologia). Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de Sergipe, 2013.
- BORGES, F.S.; LIMA, D.J.S. Leishmaniose visceral em canino: abordagem diagnóstica e terapêutica convencional associada com a ozonioterapia - relato de caso. **Pubvet**, v.14, n.11, p.1-10, 2020.
- ESPADA, M.A. Ozonioterapia: uma antiga e revolucionária terapia medicinal. **Revista Interciência**, Jaguariúna, v.1, n.4, p57-64, 2020.
- FONSECA, J.J.D.; MAZZINGHY, C.L.; FRANÇA, E.C.; PINOW, A.C.S.; ALMEIDA, K.S.; Leishmaniose visceral canina: Revisão. **Pubvet**, v.15, n.3, p.1-8, 2021.
- GONÇALVES, J.O.S.; PAIVA, P.O.; OLIVEIRA, L.B.G.; Uso da ozonioterapia como auxiliar no tratamento de cão portador de leishmaniose: relato de caso. **Pubvet**, v14, n.1, p.1-4, 2020.

LIMA, D.A.L.; NOVO, S.P.C.N.; NUNES, F.S.; MACIEL, E.M.S.G. Aspectos epidemiológicos, sociais e ambientais relacionados a transmissão e ao controle da leishmaniose visceral canina na ilha de Marambaia, Mangaratiba-Rio de Janeiro. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, Rio de Janeiro, v.9, n.3, p.64-81, 2019.

MASTELLONE, V.; MUSCO, N.; VASSALOTTI, G.; PIANTEDOSI, D.; VASTOLO, A.; CUTRIGNELLI, M.I.; BRITTI, D.; CORTESE, L.; LOMBARDI, P. A Nutritional Supplement (DiLsh™) Improves the Inflammatory Cytokines Response, Oxidative Stress Markers and Clinical Signs in Dogs Naturally Infected by *Leishmania infantum*. **Animals**, v.10, n.6, p.938-950, 2020.

MEGID, J.; RIBEIRO, M.G.; PAES, A.C. **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2018.

MODA, T.F., LIMA, C.J.; FERNANDES, A.B.; ZÂNGARO, R.A.; MOREIRA, L.H. **Efeitos da ozonização intra-abdominal e intra-retal sobre a avaliação renal de cães acometidos por leishmaniose visceral**. Uberlândia, MG, 2014 XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, Minas Gerais, v.1, p.1900, 2014.

MONZOTE, L.; GUTIÉRREZ, Y.; MACHIN, L.; STANIEK, K.; SCULL, R.; SATYAL, P.; GILLE, L.; SETZER, W.N. Antileishmanial Activity and Influence on Mitochondria of the Essential Oil from *Tagetes lucida* Cav. and Its Main Component. **Scientia Pharmaceutica**, v.88, n.3, p.31-39, 2020.

MORAES, A.R.D.P. **Avaliação da combinação da oxigenação hiperbárica com óleos de *Copaifera sp* e *Carapa guianensis* no tratamento da leishmaniose experimental**, 2016. 120p. (Dissertação de Doutorado em Biologia). Programa de Pós-Graduação em Biologia, Universidade Estadual de Campinas Instituto de Biologia, Campinas, 2016.

MORAG, N. **Óleos essenciais para animais**. 1. ed. Belo Horizonte: Laszlo, 2018.

MOURA, L.D. **Suplementação com imunoestimulante (defensyn) na melhora clínica de cães com Leishmaniose Visceral**. 1. ed. São Paulo: König do Brasil, 2020.

NISHIDA, L.H.G.; DELMASCHIO, I. Leishmaniose visceral canina – revisão de literatura-. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Unorp, v.1, n.2, p.07-15, 2017.

PANDEY, S.C.; DHAMI, D.S.; JHA, A.; SHAH, G.C.; KUMAR, A.; SAMANT, M. Identification of trans-2-cis-8-Matricaria-ester from the Essential Oil of *Erigeron multiradiatus* and Evaluation of Its Antileishmanial Potential by in Vitro and in Silico Approaches. **ACS Omega**, v.4, n.11, p.14640-14649, 2019.

RODRÍGUEZ, Z.B.; GONZÁLEZ, E.F.; LOZANO, O.E.L.; URRUCHI, W.I. **Ozonioterapia em Medicina Veterinária**. São Paulo/SP: Multimídia, 2017.

SANTOS, K.M.M. **Efeitos da inclusão de teores crescentes de prebióticos nas dietas de cães adultos sobre parâmetros digestivos, fermentação fecal, microbiota e imunidade**, 2017. 70p. (Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária). Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Produção Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 2017.

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.

TAKARADA, G.G.M. **Avaliação da atividade Leishmanicida e citotoxicidade de extratos de *Berberis* e do Cloridrato de Berberina para o tratamento das Leishmaioses**, 2018. 63p. (Tese de Doutorado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas). Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.