



INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
DE MINAS GERAIS - *CAMPUS* BAMBUÍ  
BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Flávia Magela de Castro

**APRECIÇÃO DO ALOPURINOL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE  
CANINA: Uma revisão sistemática**

BAMBUÍ

2026

Flávia Magela de Castro

**APRECIÇÃO DO ALOPURINOL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE  
CANINA: uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao Curso de Bacharelado em  
Medicina Veterinária do IFMG – *Campus*  
BambuÍ como requisito para obtenção do título  
de Bacharela em Medicina Veterinária.  
Orientadora: Profa. Dra. Simone Magela  
Moreira.

BAMBUÍ

2026

Catálogo na Fonte Biblioteca IFMG - Campus Bambuí

C355a Castro, Flávia Magela de.  
Apreciação do Alopurinol no tratamento da leishmaniose canina: uma  
revisão sistemática. / Flávia Magela de Castro. – 2026.  
96 f. : il.; color.

Orientadora: Dra. Simone Magela Moreira.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Instituto Federal de  
Educação, Ciência e Tecnologia de Minas Gerais – Campus Bambuí,  
MG, Curso Bacharelado em Medicina Veterinária, 2026.

1. Terapêutica antileishmanial. 2. Efeitos adversos. 3. Segurança  
de medicamentos. 3. Bem-estar animal. I. Moreira, Simone Magela. II.  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Minas Gerais –  
Campus Bambuí, MG. III. Título.

CDD 636.089



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA**  
**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MINAS GERAIS**  
Campus Bambuí  
Diretoria de Ensino  
Departamento de Ciências Agrárias  
Faz. Varginha - Rodovia Bambuí/Medeiros - Km 05 - Caixa Postal 05 - CEP 38900-000 - Bambuí - MG  
37 3431 4900 - www.ifmg.edu.br

**FLAVIA MAGELA DE CASTRO**

**APRECIÇÃO DO ALOPURINOL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CANINA: uma  
revisão sistemática**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina Veterinária do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Minas Gerais - *Campus Bambuí* para obtenção do grau de bacharel em Medicina Veterinária.

Aprovado em 02/02/2026 pela banca examinadora:

Bambuí, 02 de fevereiro de 2026.



Documento assinado eletronicamente por **Thais Nascimento de Andrade Oliveira Cruz, Professora EBTT**, em 02/02/2026, às 15:29, conforme Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Simone Magela Moreira, Professora**, em 02/02/2026, às 15:30, conforme Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://sei.ifmg.edu.br/consultadocs> informando o código verificador **2605460** e o código CRC **FA0AE528**.

23209.004777/2024-98

2605460v1



Documento assinado eletronicamente:  
assinatura eletrônica necessária  
Data: 02/02/2026 15:34:27-0300  
verifique em: <https://validar.sigov.br>

Dedico este trabalho a Deus por ser meu refúgio constante. À minha mãe e ao meu pai, que, de domingo a domingo, faça sol ou chuva, trabalharam com dedicação para que eu pudesse estudar e sonhar. Às minhas avós, por cada oração, gesto de cuidado e amor incondicional. E a mim mesma, por não desistir, mesmo nos dias mais difíceis.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por guiar meus passos, fortalecer minha fé e me sustentar nos momentos mais desafiadores ao longo desta caminhada. À Nossa Senhora Aparecida, minha mãezinha, agradeço a intercessão constante, por renovar minhas forças e minha esperança.

À minha família, meu alicerce, expresso minha mais profunda gratidão. Aos meus pais, que, de domingo a domingo, com esforço incansável e dedicação, trabalharam para que eu pudesse realizar o sonho de estudar e me formar. Meu pai, pescador perseverante, e minha mãe, que o acompanha em cada etapa dessa jornada, são exemplos de amor, coragem e luta, nos quais sempre encontrei inspiração.

Às minhas irmãs, Fernanda e Francielle, e ao meu sobrinho Nicolas, agradeço o carinho, apoio constante e por serem fonte de força e motivação nos momentos mais difíceis.

Às minhas avós, Clara (*in memoriam*), que partiu antes de poder presenciar a conclusão desta trajetória, e Vitória, sou imensamente grata pelo amor, pelas orações e pela preocupação constante, que sempre me ampararam. Aos demais familiares, padrinhos, tias, tios e primos, agradeço por acreditarem em mim e pelo incentivo contínuo ao longo de toda essa jornada.

À minha orientadora, Simone, registro minha sincera gratidão por toda a orientação, não apenas neste trabalho, mas ao longo de toda a graduação, pelos conselhos, pela paciência, pela confiança em mim e também pelos “puxões de orelha” necessários, que foram fundamentais para meu crescimento acadêmico e pessoal. A você, meu eterno respeito, admiração e gratidão.

À banca examinadora, expresso meu sincero agradecimento pela disponibilidade, pela avaliação cuidadosa e pelo olhar atento dedicado a este trabalho.

Aos meus amigos, que se tornaram minha família em Bambuí, agradeço por cada abraço, pelo acolhimento nos dias difíceis e por terem tornado essa caminhada muito mais leve e alegre. Aos meus amigos de longa data, também deixo meu agradecimento pelo apoio, incentivo e presença constante.

Aos meus animais, minha fonte de amor incondicional, agradeço por sempre me receberem com o rabinho abanando, por renovarem minhas forças e por me proporcionarem tanta felicidade. Em especial, à minha querida cadelinha Diana, vítima da leishmaniose e inspiração para a realização deste trabalho.

Aos demais professores e funcionários do IFMG, em especial, às funcionárias do Centro Clínico Veterinário (CCV), meu muito obrigada pela colaboração, apoio e suporte durante toda a minha formação.

Cada um de vocês foi indispensável para que eu pudesse chegar até aqui, e levo comigo o aprendizado, o carinho e a força recebidos ao longo de todo este percurso.

“Aquele que sai chorando,  
levando a semente para semear,  
voltará com cânticos de júbilo,  
trazendo consigo seus feixes.”

Salmos 126:6

## RESUMO

A leishmaniose visceral canina (LVC) é uma enfermidade sistêmica de relevância veterinária e em saúde pública, com o cão como principal reservatório doméstico. O alopurinol é amplamente empregado no manejo terapêutico da LVC, sobretudo em protocolos combinados; entretanto, persistem incertezas quanto ao seu perfil de segurança, especialmente em regimes de uso prolongado. Este estudo teve como objetivo sintetizar, por revisão sistemática, as evidências disponíveis sobre o uso do alopurinol em cães com LVC, com ênfase nos desfechos de segurança. Realizaram-se buscas nas bases Portal de Periódicos CAPES e PubMed, conforme PRISMA 2020, contemplando publicações entre janeiro de 2013 e dezembro de 2023. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 11 estudos foram incluídos, avaliando o alopurinol em monoterapia ou associado a outros fármacos. Devido à heterogeneidade metodológica, realizou-se síntese qualitativa dos achados. Em geral, os estudos sugerem perfil de segurança clínica favorável no curto e médio prazo, especialmente quando o alopurinol é utilizado em associação, com alterações renais e hepáticas frequentemente atribuídas à própria evolução da LVC. Eventos adversos relacionados ao metabolismo das purinas (como xantínúria e urolitíase por xantina) foram pouco investigados de forma sistemática, o que limita conclusões sobre risco em uso contínuo. Assim, as evidências disponíveis sustentam uso criterioso e monitorado, com acompanhamento clínico-laboratorial e urinário, particularmente em tratamentos prolongados.

**Palavras-chave:** Terapêutica antileishmanial; Efeitos adversos; Segurança de medicamentos; Farmacovigilância veterinária; Monitoramento clínico.

## **ABSTRACT**

Canine visceral leishmaniasis (CVL) is a systemic disease of veterinary and public health relevance, with dogs acting as the main domestic reservoir. Allopurinol is widely used in the therapeutic management of CVL, particularly in combined treatment protocols; however, uncertainties remain regarding its safety profile, especially under long-term use. This study aimed to synthesize, through a systematic review, the available evidence on the use of allopurinol in dogs with CVL, with an emphasis on safety outcomes. Searches were conducted in the CAPES Periodicals Portal and PubMed databases, following the PRISMA 2020 guidelines, including publications from January 2013 to December 2023. After applying inclusion and exclusion criteria, 11 studies were included, evaluating allopurinol as monotherapy or in combination with other drugs. Due to methodological heterogeneity, a qualitative synthesis of the findings was performed. Overall, the studies suggest a favorable clinical safety profile in the short and medium term, particularly when allopurinol is used in combination, with renal and hepatic alterations often attributed to the progression of CVL itself. Adverse events related to purine metabolism (such as xanthinuria and xanthine urolithiasis) were rarely investigated systematically, which limits conclusions regarding risks associated with continuous use. Thus, the available evidence supports the cautious and monitored use of allopurinol, with clinical, laboratory, and urinary follow-up, particularly during prolonged treatments.

**Keywords:** Antileishmanial therapy; Adverse effects; Drug safety; Veterinary pharmacovigilance; Clinical monitoring.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1- Interação entre as respostas imunes Th1 e Th2 frente à infecção por <i>Leishmania infantum</i> .	24
Figura 2- Conversão metabólica do alopurinol em aloxantina pela ação da xantina-oxidase	35
Figura 3 - Diagrama de Fluxo PRISMA 2020	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estadiamento clínico da Leishmaniose	26
Tabela 2- Monitoramento de cães infectados com Leishmania Infantum	38
Tabela 3 - Estudos potencialmente elegíveis excluídos após avaliação detalhada segundo os critérios de elegibilidade	46
Tabela 4- Características metodológicas e principais dados dos estudos incluídos	47
Tabela 5A – Avaliação do risco de viés de estudos quase experimentais segundo o Joanna Briggs Institute (JBI).	54
Tabela 5B- Avaliação do risco de viés dos relatos de caso segundo o Joanna Briggs Institute (JBI).	56
Tabela 6 – Distribuição dos cães por grupo terapêutico nos estudos incluídos	62
Tabela 7- Características demográficas dos cães avaliados nos estudos	64
Tabela 8 – Estadiamento clínico e tempo de seguimento dos estudos incluídos	65

## ABREVIATURAS, SIGLAS E CONVENÇÕES

AHCC – Composto de hexose ativa  
ALT – Alanina aminotransferase  
ALLOP – alopurinol  
APCs – células apresentadoras de antígenos  
AST – aspartato aminotransferase  
CCV – Centro Clínico Veterinário  
CisC – cistatina C  
DeCS – Descritores em Ciências da Saúde  
D0 – dia 0  
D29 – dia 29  
D90 – dia 90  
D360 – dia 360  
DNA – ácido desoxirribonucleico  
DP – desvio padrão  
DRC – doença renal crônica  
EA – efeitos adversos  
ELISA – ensaio de imunoabsorção enzimática  
ERO- Espécies reativas de oxigênio  
FA – fosfatase alcalina  
G1 – grupo 1  
G2 – grupo 2  
G3 – grupo 3  
G4 – grupo 4  
GPI – receptor glicosilfosfatidilinositol  
HSCs – células estreladas hepáticas  
IFAT – teste de imunofluorescência indireta  
IFN- $\gamma$  – interferon gama  
IIQ – intervalo interquartil  
IL-2 – interleucina 2  
IL-4 – interleucina 4  
IL-6 – interleucina 6  
IL-10 – interleucina 10

IL-12 – interleucina 12

JBI – Joanna Briggs Institute

LC – lipossomas convencionais

LCP – formulação mista de lipossomas convencionais e PEGuilados

LEMP – lipossomas vazios

LMA – antimoniato de meglumina encapsulado em lipossomas nanométricos

LPG – lipofosfoglicanos

LV – leishmaniose visceral

LVC – leishmaniose visceral canina

M – miltefosina

MA – antimoniato de meglumina (ou miltefosina associada ao alopurinol, conforme contexto do estudo)

MAPA – Ministério da Agricultura e Pecuária

MeSH – Medical Subject Headings

NGAL – lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos

NO- óxido nítrico

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PCR – reação em cadeia da polimerase

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RPCU – relação proteína/creatinina urinária

RNA – ácido ribonucleico

RIFI – reação de imunofluorescência indireta

T CD4+ – células T CD4+

TAD – teste de antiglobulina direto

TGF- $\beta$  – fator de crescimento transformador beta

Th1 – célula T auxiliar tipo 1

TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral alfa

UPC – relação proteína/creatinina urinária

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

$\alpha$ -SMA –  $\alpha$ -actina de músculo liso

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2- JUSTIFICATIVA</b>	<b>17</b>
<b>3- OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>4- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>19</b>
4.1 Leishmaniose Visceral Canina: visão geral	19
4.2 Agente etiológico	21
4.3 Vetores	22
4.4 Patogenia e imunologia	23
4.5 Manifestações Clínicas	26
4.5.1 Comprometimento sistêmico	27
4.5.2 Manifestações cutâneas	27
4.5.3 Estadiamento clínico e achados laboratoriais	28
4.6 Diagnóstico	29
4.7 Tratamento	32
4.7.1 Alopurinol no tratamento da leishmaniose visceral canina	36
<b>5- METODOLOGIA</b>	<b>41</b>
5.1 Caracterização do estudo	41
5.2. Busca sistemática da literatura	41
5.3 Avaliação da eficácia do alopurinol no tratamento da leishmaniose	43
5.4 Análise crítica da segurança do uso do alopurinol em cães com leishmaniose, como subsídio para a prática clínica baseada em evidências	45
<b>6- RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>45</b>
6.1 Sobre os artigos selecionados	45
6.2 Avaliação da eficácia do alopurinol no tratamento da leishmaniose	59
6.2.1 Caracterização geral dos estudos e grupos avaliados	59
6.2.2 Eficácia clínica (melhora dos sinais clínicos)	69
6.2.2.1- Marcadores laboratoriais associados	71

6.2.3- Eficácia parasitológica (redução de carga/negativação e infectividade ao vetor)

72

6.3 Análise crítica da segurança do uso do alopurinol em cães com leishmaniose, como subsídio para a prática clínica baseada em evidências 76

**7- CONCLUSÃO 85**

**8- LIMITAÇÕES E PROJEÇÕES FUTURAS 86**

**REFERÊNCIAS 88**

**ANEXOS 96**

## 1- INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose de elevada relevância médico-sanitária em escala global, com ocorrência endêmica em regiões das Américas, África Oriental, Norte da África e Sudeste Asiático (Organização Pan-Americana da Saúde, 2024; Organização Mundial da Saúde, 2024). Trata-se de uma enfermidade causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos por flebotomíneos, caracterizada por elevado potencial de gravidade e letalidade, sobretudo na forma humana. Nas Américas, o Brasil destaca-se como o país com maior número de casos de LV humana, apresentando, nas últimas décadas, expansão territorial, urbanização progressiva e persistência de elevada letalidade, apesar dos avanços nas estratégias de vigilância e controle (Brasil, 2014; Oliveira *et al.*, 2022; Barros *et al.*, 2025).

No contexto urbano e periurbano, os cães desempenham papel central na epidemiologia da leishmaniose visceral canina (LVC), atuando como principal reservatório doméstico e fonte de infecção para o vetor, especialmente em razão da elevada carga parasitária cutânea observada em animais infectados (Baneth, Solano-Gallego, 2015; Dantas-Torres, 2024). A LVC adquiriu, no Brasil, proporções epidemiológicas expressivas ao longo das últimas décadas, acompanhando transformações ambientais, crescimento urbano desordenado e maior proximidade entre cães, humanos e flebotomíneos (Brasil, 2014; Cardoso, 2021). Além de seu impacto epidemiológico, a LVC assume relevância clínica e social em função do vínculo afetivo estabelecido entre os cães e a população, bem como de sua inserção no contexto da abordagem de Saúde Única (*One Health*).

Do ponto de vista clínico, a LVC caracteriza-se como uma enfermidade crônica, multissistêmica e potencialmente fatal. As manifestações clínicas são amplas e variáveis, envolvendo alterações dermatológicas, oculares, hematológicas, hepáticas, articulares e renais. Dentre essas, o comprometimento renal é amplamente reconhecido como um dos principais determinantes prognósticos e a principal causa de óbito em cães acometidos (Miró *et al.*, 2009; Baneth, Solano-Gallego, 2015; Jericó; Andrade Neto; Kogika, 2015). O diagnóstico da LVC requer abordagem integrada, uma vez que nenhum método isolado apresenta sensibilidade e especificidade absolutas, sendo necessária a associação entre avaliação clínica e métodos sorológicos, parasitológicos e moleculares (Greene, 2015;

Brasileish, 2025). Nesse contexto, o tratamento assume papel fundamental para a manutenção da qualidade de vida dos animais e para a redução da infectividade ao vetor.

Até 2016, a inexistência de medicamentos registrados para uso veterinário no Brasil contribuiu para a adoção de políticas restritivas no controle da LVC, incluindo a recomendação de eutanásia de cães soropositivos (Brasil, 2014). A partir do registro da miltefosina e da consolidação de protocolos terapêuticos específicos, iniciou-se uma nova fase no manejo clínico da doença. Nesse cenário, o alopurinol permanece como um dos fármacos mais amplamente utilizados no tratamento da LVC, empregado isoladamente ou, mais frequentemente, em associação a agentes leishmanicidas (Brasil, 2020; Brasileish, 2025). O alopurinol atua como agente leishmaniostático ao interferir na via de síntese de purinas do parasito, contribuindo para a redução da multiplicação parasitária e para a estabilização clínica, especialmente quando utilizado em esquemas terapêuticos combinados (Elion *et al.*, 1966; Pfaller; Marr, 1974; Miró *et al.*, 2009).

Apesar de seu uso disseminado, o alopurinol é alvo de controvérsias, particularmente no que se refere ao uso prolongado. Persistem divergências quanto às doses ideais, à duração do tratamento e ao impacto em desfechos clínicos de longo prazo, como recidivas e sobrevida. Além disso, eventos adversos relacionados ao metabolismo das purinas, como xantinúria, mineralização renal e urolitíase por xantina, têm sido descritos, levantando preocupações quanto ao perfil de segurança do fármaco, sobretudo em tratamentos contínuos (Ginel *et al.*, 1998; Miró *et al.*, 2009; Jesus, 2017). A interpretação dessas alterações torna-se ainda mais complexa considerando que a própria LVC cursa frequentemente com comprometimento renal e hepático, o que dificulta a atribuição causal direta entre o uso do alopurinol e determinadas alterações laboratoriais ou clínicas.

Nesse contexto, observa-se que a literatura disponível sobre o uso do alopurinol na LVC é marcada por significativa heterogeneidade metodológica, incluindo diferentes delineamentos de estudo, populações avaliadas, esquemas terapêuticos, tempos de seguimento e critérios de avaliação de segurança. Ademais, eventos adversos nem sempre são descritos de forma padronizada, podendo ocorrer subnotificação ou descrição incompleta, o que limita a interpretação crítica dos riscos associados ao uso prolongado do fármaco. Essas lacunas reforçam a necessidade de sínteses científicas sistematizadas que organizem e avaliem criticamente as evidências disponíveis, com foco em desfechos de segurança (Waffenschmidt *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo principal sintetizar, por meio de revisão sistemática conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA 2020, as evidências disponíveis sobre a segurança do uso do alopurinol no tratamento da leishmaniose visceral canina, com ênfase nos eventos adversos, nas alterações renais e hepáticas, na necessidade de interrupção ou ajuste terapêutico e nos potenciais riscos associados ao uso prolongado. Os desfechos de eficácia clínica e parasitológica são considerados de forma contextual e secundária, com o propósito de subsidiar a interpretação dos achados de segurança e contribuir para a tomada de decisão na prática clínica veterinária e no manejo racional da LVC.

## **2- JUSTIFICATIVA**

A leishmaniose constitui desafio relevante de saúde pública em quatro regiões ecoepidemiológicas do mundo: Américas, África Oriental, Norte da África e Sudeste Asiático, com destaque para a leishmaniose visceral (LV), forma de maior gravidade. Estima-se que parcela expressiva dos casos globais de LV concentre-se em poucos países, entre os quais o Brasil se destaca como principal área endêmica nas Américas (OPAS; WHO, 2023).

No Brasil, a leishmaniose visceral canina (LVC) tem apresentado alterações epidemiológicas importantes, com expansão territorial, urbanização e impacto crescente, o que amplia o desafio para vigilância e manejo clínico (Nogueira; Ribeiro, 2015). Em Minas Gerais, entre 2013 e 2023, foram registrados 3.408 casos de LVC, com 385 óbitos, segundo dados oficiais (Ministério da Saúde, 2024).

O cão doméstico (*Canis familiaris*) permanece reconhecido como principal reservatório urbano da LVC, em razão da prevalência da infecção e da carga parasitária cutânea, que favorece a transmissão aos flebotomíneos (Nogueira; Ribeiro, 2015). Paralelamente, a ampliação do vínculo humano-animal e a relevância socioeconômica do setor pet no país reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas mais bem sustentadas por evidências, tanto para a clínica veterinária quanto para a abordagem de Saúde Única (IBGE, 2013; Abinpet, 2024; Pentead, 2021).

Do ponto de vista normativo e assistencial, o manejo da LVC no Brasil foi historicamente restritivo, com recomendação de eutanásia conforme o Decreto n.º

51.838/1963. Somente a partir de 2016, com o registro da miltefosina pelo MAPA, consolidou-se a abordagem terapêutica medicamentosa, frequentemente associada ao alopurinol, fármaco leishmanioestático amplamente empregado na rotina clínica (Brasil, 2020).

Apesar disso, permanece a ausência de consenso sobre condutas terapêuticas, incluindo dose, duração, combinações medicamentosas e protocolos de monitoramento. Ademais, a inexistência de cura parasitológica com os esquemas atualmente utilizados mantém o risco de recidivas e potencial seleção de resistência, o que torna crítica a avaliação rigorosa dos desfechos de eficácia e segurança associados ao uso do alopurinol.

Diante desse cenário, torna-se pertinente produzir sínteses científicas sistematizadas sobre o alopurinol, isoladamente ou em associação, de modo a reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis quanto à melhora clínica, redução de carga parasitária, sobrevida e ocorrência de efeitos adversos. Assim, esta revisão sistemática busca contribuir para a prática clínica veterinária baseada em evidências e oferecer subsídios para pesquisas e políticas públicas relacionadas ao enfrentamento da LVC.

### **3- OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Sintetizar, por meio de revisão sistemática, as evidências sobre a eficácia e a segurança do alopurinol no tratamento da leishmaniose visceral canina (LVC), utilizado isoladamente ou em associação, considerando os desfechos clínicos, parasitológicos e de segurança.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar e selecionar estudos sobre o uso do alopurinol na LVC por meio de busca sistemática em bases de dados, com estratégia reprodutível e relato segundo PRISMA 2020;
- Caracterizar os estudos incluídos (desenho, amostra, estadiamento clínico, duração do seguimento e esquema terapêutico: monoterapia vs associação);

- Sintetizar a eficácia do alopurinol na LVC, comparando monoterapia e associações, com base em melhora clínica, marcadores laboratoriais relacionados e desfechos parasitológicos (ex.: negativação/queda de carga), quando reportados.
- Analisar a segurança do alopurinol na LVC, descrevendo frequência e natureza de eventos adversos e potenciais riscos, com atenção a desfechos urinários/renais/hepáticos quando avaliados, de modo a subsidiar a prática clínica baseada em evidências;
- Avaliar criticamente a qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos, utilizando instrumentos apropriados (ex.: *checklists* do JBI), conforme o delineamento.

## 4- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 4.1 Leishmaniose Visceral Canina: visão geral

A leishmaniose visceral canina é uma importante zoonose que afeta quatro grandes regiões do mundo: Américas, África Oriental, Norte da África e Oeste e Sudeste Asiático (OPAS). Trata-se de uma doença de evolução crônica, potencialmente fatal, podendo evoluir para formas graves a óbito, sobretudo sem diagnóstico e manejo oportunos (Brasil, 2020). É causada por parasitas do gênero *Leishmania*, transmitidos pelo repasto sanguíneo das fêmeas dos flebotomíneos (Dantas-Torres, 2024).

Embora seja classificada como uma doença negligenciada, seu impacto na saúde pública é expressivo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO), mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas e estão sob risco de infecção. Estima-se que ocorram, anualmente, cerca de 30.000 novos casos de leishmaniose visceral e mais de 1 milhão de casos de leishmaniose cutânea em todo o mundo.

No Brasil, dados dos painéis epidemiológicos do Ministério da Saúde indicam que, até 20 de agosto de 2024, foram notificados 50.372 casos de leishmaniose visceral humana, número que pode ser ainda maior devido à subnotificação (Araújo *et al.*, 2025). A maior parte dos casos ocorre em populações de baixa renda, predominantemente em áreas rurais remotas com acesso limitado à assistência médica (Araújo *et al.*, 2025). A região Norte permanece como a área de maior endemicidade no país (Silva *et al.*, 2024).

A leishmaniose acomete diversos mamíferos; entretanto, os cães desempenham papel central na cadeia epidemiológica, atuando como os principais reservatórios do ciclo de transmissão zoonótica (Araújo *et al.*, 2024). Além disso, a dinâmica da doença em ambientes urbanos e periurbanos evidencia que a proximidade entre cães, vetores e humanos favorece a manutenção do ciclo de transmissão.

Além de sua ampla distribuição geográfica e relevância como zoonose, a leishmaniose visceral apresenta um cenário epidemiológico em constante mudança, especialmente no Brasil, onde a expansão urbana, as alterações ambientais e o aumento da interação entre humanos, vetores e cães têm favorecido o avanço da doença para novas áreas (Brasil, 2014; Oliveira *et al.*, 2022; Barros *et al.*, 2025). Esse processo resulta em maior exposição de populações vulneráveis e dificuldades crescentes para o controle efetivo da infecção (OPAS, 2024; WHO, 2024).

Do ponto de vista da saúde pública e da medicina veterinária, a enfermidade impõe desafios significativos. Em cães, a leishmaniose visceral é uma doença sistêmica grave, capaz de comprometer diversos órgãos e gerar elevada morbidade (Baneth, Solano-Gallego, 2015; Brasil, 2020). Em humanos, seu caráter potencialmente fatal reforça a urgência de estratégias integradas de prevenção, diagnóstico e tratamento (Brasil, 2014; WHO, 2024).

O controle da leishmaniose exige uma abordagem multidimensional, considerando que a complexidade do ciclo de transmissão envolve fatores ambientais, sociais, sanitários e biológicos (Brasil, 2014; Dantas-Torres, 2024). A presença de um reservatório doméstico altamente competente, o cão, associada à dificuldade de manejo do vetor, evidencia a necessidade de ações articuladas entre vigilância epidemiológica, saúde pública, medicina veterinária e programas governamentais de controle (Brasil, 2020). Nesse contexto, para uma adequada compreensão das estratégias terapêuticas empregadas na leishmaniose visceral canina, em especial, do uso do alopurinol, torna-se fundamental revisar os principais aspectos relacionados ao agente etiológico, ao vetor envolvido e aos mecanismos de imunopatogênese da doença.

## **4.2 Agente etiológico**

O agente etiológico da leishmaniose visceral é composto por protozoários do gênero *Leishmania*, pertencentes à classe *Kinetoplasta* e à família *Trypanosomatidae*. Esse gênero é dividido em dois subgêneros, *Leishmania* e *Viannia*, de forma predominantemente

relacionada ao local de desenvolvimento no trato digestivo do vetor. Espécies do subgênero *Viannia* desenvolvem-se principalmente no intestino posterior do flebotômíneo, enquanto aquelas pertencentes ao subgênero *Leishmania* multiplicam-se no intestino médio (Baneth; Solano-Gallego, 2015).

Nas Américas, *Leishmania infantum* (historicamente denominada *L. chagasi*) é o principal agente associado à leishmaniose visceral canina, enquanto *L. braziliensis* está relacionada com maior frequência às formas de leishmaniose tegumentar em cães. No Brasil, *L. infantum* é a espécie mais frequentemente envolvida nos casos de leishmaniose visceral canina (Dantas-Torres, 2024).

O ciclo de vida de *Leishmania spp.* envolve um hospedeiro vertebrado e um vetor invertebrado, sendo os flebotômíneos os principais transmissores. No hospedeiro vertebrado, o parasito encontra-se na forma amastigota, não flagelada e de formato arredondado, localizado no interior de macrófagos. No vetor, predomina a forma flagelada, denominada promastigota. Após serem ingeridas durante o repasto sanguíneo em um animal infectado, as amastigotas transformam-se em promastigotas no intestino do flebotômíneo, onde sofrem multiplicação e diferenciação até atingirem a forma promastigota metacíclica, considerada infectante para vertebrados (Baneth; Solano-Gallego, 2015). Esse processo ocorre ao longo de poucos dias, quando há migração para a probóscide do inseto, de onde as formas infectantes são inoculadas juntamente com a saliva durante uma nova alimentação (Brasil, 2014). Uma vez na pele do hospedeiro, as promastigotas são fagocitadas por macrófagos, perdem o flagelo e convertem-se novamente em amastigotas, reiniciando o ciclo no organismo vertebrado.

Embora a transmissão vetorial seja a principal via de infecção, outras formas de transmissão já foram descritas em cães. A transmissão transplacentária é considerada epidemiologicamente relevante, especialmente em regiões de baixa densidade vetorial, permitindo a continuidade da infecção entre gerações (Baneth; Solano-Gallego, 2015; Dantas-Torres, 2024). Casos de transmissão venérea também foram relatados, em virtude da presença do parasito em fluidos genitais de animais infectados (Baneth; Solano-Gallego, 2015). A transmissão por transfusão sanguínea constitui outra rota importante, uma vez que cães assintomáticos podem apresentar parasitemia suficiente para infectar receptores (Nelson, Couto, 2015). Além disso, infecções decorrentes de contaminação acidental com sangue ou tecidos infectados durante procedimentos clínicos ou cirúrgicos são consideradas possíveis, embora pouco frequentes (Baneth; Solano-Gallego, 2015; Taylor; Coop; Wall, 2017). Essas

vias alternativas reforçam a complexidade epidemiológica da leishmaniose visceral canina e evidenciam a necessidade de estratégias de controle que ultrapassem o manejo exclusivo do vetor. Dessa forma, a dinâmica do desenvolvimento do parasito no inseto vetor exerce papel central na eficiência da transmissão e na manutenção do ciclo da leishmaniose visceral.

### 4.3 Vetores

Os vetores da transmissão da leishmaniose são insetos conhecidos como flebotomíneos, pertencentes à ordem *Diptera*, família *Psychodidae* e subfamília *Phlebotominae*, incluídos principalmente nos gêneros *Lutzomyia*, no Novo Mundo, e *Phlebotomus* no Velho Mundo (Saridomichelakis, 2025). Popularmente, esses insetos são denominados mosquito-palha, tatuquira, birigui, entre outros (Brasil, 2014).

Na fase adulta, os flebotomíneos são insetos de pequeno porte, medindo até cerca de 3,0 mm de comprimento, apresentam tegumento piloso, olhos escuros proeminentes e pernas longas e delicadas (Taylor; Coop; Wall, 2017). Seu comportamento é característico, com voos curtos e saltitantes, além do pouso com as asas entreabertas (Brasil, 2014). Possuem atividade predominantemente crepuscular e noturna, emergindo de seus abrigos ao entardecer, e, em geral, apresentam dispersão limitada, não costumando se deslocar por longas distâncias (Baneth; Solano-Gallego, 2015). Ambos os sexos alimentam-se de açúcares, como seiva e néctar vegetal, enquanto a hematofagia ocorre exclusivamente nas fêmeas, sendo necessária para a maturação ovariana. A longevidade dos adultos varia conforme as condições ambientais, situando-se, em média, entre duas e três semanas em condições favoráveis.

As formas imaturas dos flebotomíneos são terrestres e se desenvolvem em substratos ricos em matéria orgânica em decomposição. O ciclo biológico compreende as fases de ovo, larva com quatro estádios, pupa e adulto (Cardoso, 2021). Após a oviposição, os ovos eclodem, geralmente, entre sete e dez dias. As larvas alimentam-se do material orgânico disponível no ambiente e necessitam, em média, de 20 a 30 dias para completar o desenvolvimento, dependendo diretamente das condições de temperatura e umidade. Em situações ambientais desfavoráveis, larvas de quarto estágio podem entrar em diapausa, interrompendo temporariamente o desenvolvimento até que condições adequadas sejam restabelecidas. A fase pupal apresenta maior resistência às variações ambientais, especialmente à umidade; durante esse período, o inseto permanece imóvel, não se alimenta e

realiza respiração aérea, com duração aproximada de uma a duas semanas em condições favoráveis.

Considerando o contexto epidemiológico nacional, destacam-se, no Brasil, as espécies *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* como os principais vetores envolvidos na transmissão da leishmaniose visceral, conforme descrito no Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (2014). A espécie *L. longipalpis* apresenta ampla distribuição geográfica, ocorrendo nas regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste do país. Em decorrência do avanço do desmatamento e do processo de urbanização, essa espécie tem demonstrado elevada capacidade de adaptação a ambientes urbanos e periurbanos, sendo frequentemente encontrada em galinheiros, chiqueiros, áreas com acúmulo de matéria orgânica nos quintais e, ocasionalmente, no interior de domicílios. Evidências indicam que o período de maior transmissão tende a ocorrer após a estação chuvosa, quando há aumento da densidade populacional dos flebotomíneos (Brasil, 2014).

#### 4.4 Patogenia e imunologia

Após o repasto sanguíneo da fêmea infectada, as formas promastigotas de *Leishmania* são inoculadas na pele do hospedeiro vertebrado juntamente com a saliva do vetor. Nas horas subsequentes à inoculação, estabelece-se uma resposta inflamatória aguda, caracterizada pelo recrutamento inicial de neutrófilos mediado por quimiocinas (Saridomichelakis *et al.*, 2025). Posteriormente, macrófagos fagocitam tanto os neutrófilos infectados quanto as promastigotas, que, após uma série de processos bioquímicos intracelulares, diferenciam-se em amastigotas e passam a se multiplicar no interior dos fagolisossomas. A proliferação parasitária culmina na ruptura dessas células, liberando novas amastigotas, que infectam outros macrófagos e se disseminam pelo organismo, apresentando predileção por órgãos hemolinfáticos, como linfonodos, baço, medula óssea e fígado, além de áreas dérmicas distantes.

Nos cães, *L. infantum* apresenta tropismo acentuado pela pele, uma vez que a presença do parasito nesse tecido é fundamental para a manutenção do ciclo de transmissão ao flebotomíneo. Após a infecção inicial, múltiplos focos cutâneos podem se desenvolver por disseminação hematogênica, apresentando distribuição multifocal ou generalizada (Saridomichelakis *et al.*, 2025).

A resposta imune inata constitui a primeira linha de defesa do hospedeiro frente à infecção. Apesar de desempenhar papel importante no controle inicial, *Leishmania spp.* dispõe de mecanismos que favorecem sua sobrevivência intracelular. Entre esses mecanismos, destaca-se a capacidade das amastigotas de persistirem e se replicarem no interior dos fagolisossomas dos macrófagos. Esse processo está associado à expressão de lipofosfoglicanos (LPG), moléculas de superfície do parasito que interferem na maturação do fagossoma e retardam a fusão adequada com os lisossomos, criando um ambiente permissivo à sobrevivência parasitária. Além disso, a diferenciação das formas promastigotas para amastigotas constitui um importante mecanismo de adaptação ao ambiente intracelular e de evasão da resposta imune do hospedeiro.

No contexto imunológico, a defesa contra a leishmaniose visceral canina depende predominantemente da imunidade celular. No entanto, o perfil imune do hospedeiro é dinâmico e complexo, podendo envolver respostas regulatórias, como a produção de interleucina 10 (IL-10), bem como disfunção ou exaustão de células T ao longo da infecção. De forma geral, a resposta mediada por células T auxiliares do tipo 1 (Th1) está associada à resistência ao parasito, sendo caracterizada pela produção de citocinas como interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 2 (IL-2) e interleucina 12 (IL-12). O IFN- $\gamma$  promove a ativação de macrófagos, levando à produção de óxido nítrico, principal molécula efetora envolvida na destruição das amastigotas, por meio da ativação de mecanismos microbicidas dependentes de óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio (NO/ERO) (Baneth; Solano-Gallego, 2015).

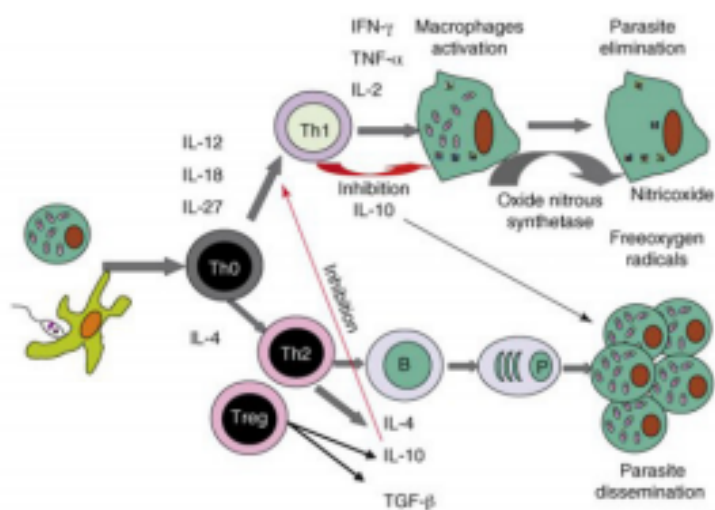
Em contrapartida, a resposta do tipo Th2 está associada à secreção de citocinas como IL-4 e IL-10, favorecendo uma resposta humoral exacerbada. O aumento dessas citocinas relaciona-se à progressão da doença, uma vez que *L. infantum* apresenta mecanismos antioxidantes, como a expressão de superóxido dismutase, capazes de neutralizar espécies reativas de oxigênio e favorecer sua sobrevivência intracelular. A IL-10 exerce papel central nesse processo ao inibir a ativação dos macrófagos e reduzir a produção de citocinas protetoras, como IFN- $\gamma$ , IL-12 e TNF- $\alpha$  (Nogueira; Ribeiro, 2015).

Durante a infecção, as células B atuam como células apresentadoras de antígeno, estimulando células T CD4<sup>+</sup> e promovendo a produção de anticorpos específicos. Nas fases iniciais da doença, esses anticorpos podem contribuir para a opsonização e fagocitose de células infectadas, além da neutralização de fatores de virulência do parasito. Contudo, com a

progressão da infecção, observam-se hiperprodução de imunoglobulina G (IgG) inespecífica e formação de imunocomplexos circulantes, os quais induzem a secreção de IL-10 e estabelecem um ciclo de retroalimentação que compromete ainda mais a resposta celular efetiva.

A deposição desses imunocomplexos em tecidos como rins, articulações e olhos está associada ao desenvolvimento de lesões imunomediadas, características de reações de hipersensibilidade por imunocomplexos. Como consequência, surgem complicações frequentes, incluindo glomerulonefrite, insuficiência renal, uveíte, artrite e vasculite. Dessa forma, a resposta humoral exacerbada, associada à proliferação de células B, contribui de maneira significativa para a progressão da leishmaniose visceral canina, ao desequilibrar a relação entre a eliminação e a multiplicação do parasito (Toepp; Petersen, 2020).

Figura 1- Interação entre as respostas imunes Th1 e Th2 frente à infecção por *Leishmania infantum*



Fonte: Adaptado de Brasil. Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), 2020.

#### 4.5 Manifestações Clínicas

A leishmaniose visceral canina não apresenta sinais patognomônicos, caracterizando-se por manifestações clínicas diversas e inespecíficas. Trata-se de uma enfermidade crônica e multissistêmica, capaz de acometer praticamente todos os órgãos e

sistemas do organismo. Entre os sinais clínicos mais frequentes, destacam-se lesões cutâneas, perda de peso, letargia, intolerância ao exercício, claudicação, epistaxe, hematúria, petéquias disseminadas, além de alterações oculares, como ceratoconjuntivite seca ou comum, conjuntivite, blefarite, uveíte anterior e endoftalmite (Brasil, 2020).

Ao exame físico, são frequentemente observadas linfadenomegalia periférica, mucosas pálidas, esplenomegalia, lesões oculares, condição corporal insatisfatória, atrofia muscular, particularmente dos músculos mastigatórios, que pode se tornar generalizada em animais caquéticos, além de rinite e edema articular (Saridomichelakis *et al.*, 2025).

#### ***4.5.1 Comprometimento sistêmico***

A doença pode acometer o sistema gastrointestinal, ocasionando diarreia do intestino delgado, com ou sem melena, bem como sinais associados à colite granulomatosa ulcerativa e/ou enterite linfoplasmocítica. O sistema nervoso central pode ser afetado, resultando em encefalite. No trato respiratório, é descrita a ocorrência de rinite crônica (Baneth; Sollano-Gallego, 2015).

No sistema reprodutor, machos infectados podem apresentar redução da qualidade seminal, com diminuição da motilidade espermática e aumento das anormalidades morfológicas, além de orquite e epididimite linfoplasmocitária associadas à degeneração testicular. Em fêmeas, a infecção pode resultar em aborto e placentite (Saridomichelakis *et al.*, 2025). A leishmaniose visceral canina também pode estar associada a vasculopatias, como vasculite sistêmica e tromboembolismo arterial.

No sistema hepático, observam-se hepatomegalia e hepatite difusa crônica, que podem levar a vômito, anorexia, perda de peso e icterícia. O baço pode apresentar alterações variáveis, incluindo desorganização da arquitetura celular e hiperplasia das polpas branca e vermelha, culminando em esplenomegalia de diferentes graus. O acometimento osteoarticular também é descrito, manifestando-se como poliartrite do tipo erosivo, sendo as articulações umerorradioulnar, carpo, tarso e femorotibiopatelar as mais frequentemente afetadas (Nogueira; Ribeiro, 2015).

#### ***4.5.2 Manifestações cutâneas***

As manifestações cutâneas estão presentes em aproximadamente 56% a 90% dos casos de leishmaniose visceral canina e, em algumas situações, podem constituir os únicos

achados clínicos durante a consulta veterinária. As lesões apresentam amplo pleomorfismo, gravidade variável e raramente estão associadas ao prurido. Embora a diversidade das manifestações clínicas ainda não seja completamente compreendida, acredita-se que a interação entre o sistema imunológico do hospedeiro e o parasita desempenhe papel central na expressão clínica da doença (Saridomichelakis, 2014; Ordeix; Fondati, 2013).

Segundo o consenso de Saridomichelakis *et al.* (2025), as lesões cutâneas podem ser classificadas em típicas e atípicas. As lesões típicas são altamente sugestivas de leishmaniose visceral canina e incluem dermatite esfoliativa, dermatite ulcerativa envolvendo proeminências ósseas, dermatite papular e onicogribose. Já as lesões atípicas são menos específicas e podem mimetizar outras enfermidades dermatológicas, como dermatite pustulosa, dermatite nodular, dermatite ulcerativa fora das proeminências ósseas e hiperqueratose das almofadas plantares e/ou do plano nasal.

A dermatite ulcerativa, associada à leishmaniose, caracteriza-se por lesões sangrantes recobertas por crostas hemorrágicas, tipicamente localizadas nas margens das orelhas e, com menor frequência, na ponta da cauda, nos dedos e nas almofadas plantares. Sua patogênese está associada à vasculite cutânea decorrente da deposição de imunocomplexos na parede dos vasos sanguíneos. Lesões no plano nasal podem cursar com erosões, úlceras, crostas, escamas e despigmentação variável, podendo haver edema e perda da arquitetura típica. Outras manifestações incluem lesões de difícil cicatrização, pelos opacos, alopecia periocular e despigmentação nasal (Nogueira; Ribeiro, 2015).

#### **4.5.3 Estadiamento clínico e achados laboratoriais**

Atualmente, os cães acometidos pela leishmaniose visceral canina são classificados em seis graus clínicos, de acordo com o estadiamento proposto pela BRASILEISH (Tabela 1).

Quanto aos achados hematológicos, cerca de 63% dos cães apresentam anemia arregenerativa, normocítica e normocrômica, geralmente de grau leve a moderado, enquanto aproximadamente 25% exibem linfopenia. A trombocitopenia de grau leve a moderado também é um achado frequente.

Em relação aos parâmetros bioquímicos, destacam-se hiperproteinemia, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia. Nos casos associados à doença renal crônica, são

comuns a azotemia e a proteinúria, evidenciada pelo aumento da relação proteína/creatinina urinária (RPCU) e a diminuição da densidade urinária (Saridomichelakis *et al.*, 2025).

Tabela 1- Estadiamento Clínico da Leishmaniose

<b>Estadiamento clínico da leishmaniose visceral canina</b>	
<b>Estágio de evolução</b>	<b>Sinais Clínicos</b>
Grau I: exposto	Ausência de sinais clínicos, sem anormalidades laboratoriais, com presença de anticorpos e/ou molecular negativo.
Grau II: infectado sadio	Ausência de sinais clínicos, sem anormalidades laboratoriais, com presença ou ausência de anticorpos e parasitológico e molecular positivo.
Grau III: Doença leve	Linfadenopatia, dermatite papular, emagrecimento discreto. Ainda sem anormalidades laboratoriais. Anticorpos presentes ou ausentes, parasitológico e ou molecular positivo.
Grau IV: Doença Moderada	Sinais do estágio III, além de outros como lesões cutâneas difusas ou simétricas, onicogribose, ulcerações, anorexia e emagrecimento. Sinais leves de anemia não regenerativa ou anemia hemolítica imunomediada, discreta elevação de gamaglobulina e da proteína C reativa e diminuição da albumina.
Grau V- Doença Grave	Sinais do estágio IV, além de sinais associados à deposição de imunocomplexos (glomerulonefrite, uveíte, entre outros). Sinais evidentes de anemia não regenerativa ou anemia hemolítica imunomediada, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia e elevação da proteína C reativa. Alterações do perfil renal compatíveis com DRC no estágio 1 (RPC >1) ou 2 (creatinina 1,4-2,8 mg/dl) da IRIS.
Grau VI- Doença muito grave	Sinais dos Estádio V, além de tromboembolismo pulmonar ou síndrome nefrótica com doença renal em estágio final. Alterações laboratoriais apresentadas no estadiamento V. DRC no estágio 3 (creatinina 2.9-5 mg/dl) ou 4 (creatinina >5 mg/dl), e/ou síndrome nefrótica) e/ou marcada proteinúria (RPC >5)

Fonte: Adaptado BRASILEISH

#### 4.6 Diagnóstico

O diagnóstico da leishmaniose visceral canina é fundamental para garantir a instituição precoce de um tratamento adequado. No entanto, sua confirmação pode ser desafiadora, uma vez que a doença não apresenta sinais patognomônicos e manifesta-se por um amplo espectro de alterações clínicas, muitas vezes, semelhantes às observadas em outras enfermidades. Além disso, não existe um único exame com sensibilidade e especificidade absolutas para todas as fases da infecção.

Diversos métodos diagnósticos podem ser empregados, incluindo exames parasitológicos, sorológicos e moleculares, os quais identificam a infecção por mecanismos distintos. Os exames parasitológicos baseiam-se na visualização direta das formas amastigotas do parasito em tecidos ou células do hospedeiro. Os testes sorológicos detectam a presença de anticorpos anti-*Leishmania*, enquanto os exames moleculares permitem a identificação do DNA do parasito. Cada técnica apresenta sensibilidades e especificidades próprias, devendo sua indicação considerar o quadro clínico, o estágio da doença e o contexto epidemiológico.

Diante da suspeita clínica de leishmaniose visceral canina, recomenda-se a realização de exames complementares, como hemograma completo, perfil bioquímico sérico, incluindo eletroforese de proteínas e urinálise com determinação da relação proteína/creatinina urinária (RPCU) (Saridomichelakis *et al.*, 2025). De acordo com o recente consenso da Associação Mundial de Dermatologia Veterinária, cães com suspeita clínica e manifestações cutâneas devem ser inicialmente submetidos a testes minimamente invasivos e de baixo custo, como citologia e exames parasitológicos diretos. Métodos mais invasivos e dispendiosos, como biópsia cutânea associada à histopatologia, imuno-histoquímica ou qPCR, devem ser reservados para casos em que o diagnóstico permaneça inconclusivo ou quando as lesões cutâneas constituírem a única manifestação clínica, especialmente em áreas não endêmicas ou quando o padrão das lesões não for típico (Saridomichelakis *et al.*, 2025).

O exame parasitológico direto permite a visualização das formas amastigotas do parasito e pode ser realizado por citologia ou histopatologia, utilizando amostras de pele, linfonodos, baço, medula óssea, líquido sinovial, órgãos afetados ou esfregaços sanguíneos. Sua sensibilidade é variável e depende da carga parasitária, do tipo e da qualidade da amostra, da técnica empregada, da experiência do examinador e do número de campos analisados. A especificidade é considerada aproximadamente 100% quando há visualização inequívoca de

amastigotas, uma vez que a demonstração direta do parasito confirma o diagnóstico. Ainda que raros, erros de leitura ou interpretação equivocada de artefatos microscópicos podem ocorrer, o que reforça a necessidade de adequada capacitação do examinador. Nesse contexto, segundo o Guia de bolso Leishmaniose Visceral (2020), o exame parasitológico é considerado um método confirmatório (de certeza) pela demonstração direta do parasito, sendo rápido, acessível, de fácil execução e pouco traumático. Contudo, sua sensibilidade variável limita seu uso como método único de triagem diagnóstica.

As formas amastigotas são facilmente reconhecidas por apresentarem formato esférico a ovoide, medindo entre 2 e 5  $\mu\text{m}$ , com núcleo arredondado e cinetoplasto alongado. O diagnóstico também pode ser realizado por técnicas de imuno-histoquímica ou imunocitoquímica, que utilizam anticorpos conjugados a enzimas para a identificação das amastigotas em cortes histológicos parafinados ou congelados, bem como em esfregaços de órgãos como pele, fígado, baço, linfonodos e medula óssea. Essas técnicas apresentam boa sensibilidade e especificidade, além de simplicidade operacional.

Os exames sorológicos detectam anticorpos anti-*Leishmania* e podem ser classificados em testes laboratoriais com leitura por título ou índice (semiquantitativos) e testes rápidos qualitativos. Entre os métodos semiquantitativos, destacam-se a reação de imunofluorescência indireta (RIFI), geralmente expressa em títulos, e o ensaio imunoenzimático (ELISA), cuja interpretação baseia-se em índices ou valores de corte (*cut-off*). Outros métodos incluem o teste de aglutinação direta (TAD), fixação de complemento, hemaglutinação indireta, aglutinação em látex, imunoeletoforese, imunoprecipitação em gel e *Western blot*.

Os testes rápidos apresentam caráter qualitativo, classificando os resultados como reagentes ou não reagentes, sendo amplamente utilizados como ferramentas de triagem, especialmente em inquéritos epidemiológicos e programas de vigilância em saúde pública. De modo geral, tornam-se positivos meses após o contato com o parasito e, quando reagentes, devem ser confirmados por métodos laboratoriais.

Assim como outros métodos diagnósticos, a sorologia apresenta limitações. Animais infectados que ainda não soroconverteram podem apresentar resultados falso-negativos, enquanto filhotes com menos de três meses de idade podem apresentar resultados falso-positivos devido à presença de anticorpos maternos. Além disso, podem ocorrer reações cruzadas, especialmente com outros tripanossomatídeos, como *Trypanosoma*

*cruzi*, bem como com outras espécies de *Leishmania*, dependendo do antígeno e da técnica utilizada.

Os exames moleculares constituem métodos amplamente utilizados na atualidade, baseando-se na detecção do DNA do cinetoplasto (kDNA) do parasito (Saridomichelakis *et al.*, 2025). A reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser aplicada a diferentes tipos de amostras, como tecidos, sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial e material histopatológico. Amostras como aspirados de medula óssea, linfonodos, baço e *swabs* conjuntivais apresentam maior sensibilidade. Além disso, a PCR, especialmente na modalidade quantitativa (qPCR), permite a estimativa da carga parasitária, sendo útil no acompanhamento terapêutico. Entretanto, seus resultados devem ser interpretados em conjunto com o quadro clínico e os achados sorológicos, uma vez que a detecção de DNA pode ocorrer em animais infectados sem manifestação clínica da doença. Entre as limitações do método, destacam-se o alto custo, a necessidade de equipamentos específicos e a disponibilidade restrita de reagentes.

Outro método diagnóstico é o xenodiagnóstico, que consiste na detecção e isolamento do parasito por meio do vetor natural. Esse método é empregado principalmente em estudos epidemiológicos e na avaliação da infectividade de animais tratados, não sendo utilizado rotineiramente na prática clínica, devido à complexidade técnica, à necessidade de colônias de flebotomíneos e às limitações operacionais e éticas envolvidas (Nogueira; Ribeiro, 2015).

De modo geral, o diagnóstico da leishmaniose visceral canina deve basear-se na integração entre sinais clínicos e achados clinicopatológicos, exclusão de diagnósticos diferenciais e demonstração da infecção por métodos parasitológicos ou moleculares, associados à sorologia semiquantitativa quando aplicável, conforme recomendado por consensos recentes.

#### **4.7 Tratamento**

Nas últimas décadas, o manejo da leishmaniose visceral canina (LVC), no Brasil, passou por mudanças relevantes, acompanhando o desenvolvimento e a regulamentação de medicamentos específicos para a espécie. Em período anterior a esse avanço, o tratamento farmacológico era limitado por restrições legais, uma vez que não havia fármacos veterinários registrados para essa finalidade. Nesse contexto, a Portaria Interministerial n.º 1.426, de 11 de

julho de 2008, proíbe o uso, em cães, de medicamentos de uso humano ou de produtos não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Essa vedação constituiu o núcleo normativo que restringiu as opções terapêuticas disponíveis na prática veterinária.

No âmbito programático e operacional das políticas públicas de controle da leishmaniose visceral, especialmente no período anterior ao registro de medicamentos veterinários específicos, medidas como a eliminação do reservatório canino infectado foram adotadas e recomendadas por programas oficiais de vigilância. Dessa forma, fármacos como o antimoniato de N-metilglucamina e a anfotericina B, de uso exclusivo na medicina humana, permaneceram vedados no tratamento de cães. Essa restrição visa proteger a efetividade terapêutica na saúde humana e evitar o uso indiscriminado de fármacos considerados críticos, como antimoniais pentavalentes e anfotericina B, em animais, reduzindo o risco de impactos negativos sobre a eficácia desses medicamentos em humanos.

A partir de setembro de 2016, passou a existir medicamento veterinário com registro específico no MAPA para o tratamento da LVC, com a autorização de um produto leishmanicida à base de miltefosina (Milteforan®, SP 000175-9.000003), conforme estabelecido pela Nota Técnica n.º 11/2016. Além disso, a marbofloxacina passou a contar com registro/licenciamento no MAPA com indicação para a remissão de sinais clínicos da LVC em cães naturalmente infectados por *Leishmania infantum* (Marbox Leish®, SP 000022-0.000020) (BRASILEISH, 2025). De acordo com as diretrizes publicadas pela BRASILEISH (2025), o tratamento da LVC baseia-se na associação de três categorias de fármacos: leishmanicidas, leishmanioestáticos e imunomoduladores.

O principal fármaco leishmanicida utilizado é a miltefosina, uma droga inicialmente desenvolvida como agente antineoplásico, cujo potencial leishmanicida foi identificado na década de 1980. Seu mecanismo de ação envolve alterações na integridade e no metabolismo das membranas celulares do parasito, bem como interferência em vias lipídicas essenciais, resultando em efeito leishmanicida. Diversos estudos demonstram que a associação da miltefosina ao alopurinol promove melhores resultados clínicos e redução da frequência de recidivas em comparação ao uso isolado. A posologia recomendada é de 2 mg/kg, via oral (VO), uma vez ao dia (SID) por 28 dias.

O leishmanioestático mais amplamente utilizado é o alopurinol, um análogo das purinas. Seu mecanismo de ação baseia-se na incorporação ao RNA do parasito, levando à

alteração da síntese proteica e à inibição de sua multiplicação (Nogueira; Ribeiro, 2015). Do ponto de vista clínico-terapêutico, o alopurinol atua como agente leishmaniostático, sendo especialmente útil no controle da infecção, na estabilização clínica do animal e na redução da ocorrência de recidivas, sobretudo quando utilizado em associação a fármacos leishmanicidas (Brasil, 2020; Brasileish, 2025). Quando empregado como monoterapia, mostrou-se ineficaz no tratamento da leishmaniose visceral e da leishmaniose cutânea canina; entretanto, quando associado a outras drogas, apresenta efeito sinérgico significativo (Ginel *et al.*, 1998; Denerolle; Bourdoiseau, 1999; Lima *et al.*, 2007 apud Jesus, 2017).

O uso do alopurinol requer acompanhamento clínico e laboratorial, uma vez que pode predispor a formação de urólitos de xantina, aumentando o risco de obstruções urinárias, hidronefrose, lesões renais e, em casos graves, perda funcional do rim (Baneth;Solano-Gallego 2015; Nogueira; Ribeiro, 2015).

A imunomodulação tem ganhado destaque no manejo da LVC, considerando que a progressão da doença e a resposta terapêutica insatisfatória estão fortemente associadas à imunossupressão induzida pelo parasito, caracterizada por resposta celular ineficiente e resposta humoral exacerbada, com formação de imunocomplexos. Os fármacos imunomoduladores não atuam diretamente sobre a *Leishmania*, mas, quando utilizados como terapia adjuvante ao leishmanicida e ao leishmaniostático, podem proporcionar benefícios clínicos relevantes.

Entre os imunomoduladores utilizados, destaca-se a domperidona. Existem diferentes esquemas posológicos descritos na literatura e em guias clínicos, incluindo doses de 0,5 a 1 mg/kg, duas vezes ao dia (BID), por 30 dias, com repetição a cada quatro a seis meses, bem como o esquema recomendado pelo fabricante do produto europeu Leisguard®, de 0,5 mg/kg, uma vez ao dia, por quatro semanas. Deve-se ressaltar que a evidência científica sobre seu uso é heterogênea, sendo a domperidona considerada terapia adjuvante, não substituindo o uso de leishmanicidas e leishmaniostáticos. Há discussão científica e estudos avaliando o intervalo QT corrigido (QTc) em cães tratados com domperidona, motivo pelo qual seu uso deve ser criterioso e monitorado. Outros agentes imunomoduladores citados incluem nucleotídeos correlacionados e o composto de hexose ativa (AHCC), um suplemento dietético derivado do cogumelo *Lentinula edodes* (shiitake), com potencial efeito estimulante da resposta imune.

Em situações específicas, especialmente na presença de manifestações decorrentes da deposição de imunocomplexos, como síndrome da hiperviscosidade e doenças imunomediadas, incluindo nefropatias, anemias hemolíticas, trombocitopatias, poliartrites, vasculites, miosites e neuropatias, o uso de imunossupressores pode ser indicado. Nesses casos, corticosteroides, como prednisona ou prednisolona, são empregados, com doses variando entre 1 e 2 mg/kg, uma a duas vezes ao dia, conforme a gravidade do quadro clínico e a resposta individual do animal.

Alguns antimicrobianos apresentam evidências experimentais e clínicas específicas de atividade contra a *Leishmania*. A marbofloxacina destaca-se por contar com produto registrado no MAPA (Marbox Leish®, SP 000022-0.000020), com indicação para a remissão da sintomatologia clínica da LVC, especialmente em casos leves a moderados, sendo utilizada como terapia adjuvante em associação a outros fármacos. Seu efeito ocorre por ação direta, com inibição da enzima DNA-girase do parasito, e indireta, por estímulo à produção de TNF- $\alpha$  e óxido nítrico. A posologia empregada é de 2 mg/kg, SID, por 28 dias, com relatos de melhora clínica e redução da carga parasitária (Nogueira; Ribeiro, 2015).

A enrofloxacina, por sua vez, apresenta evidências predominantemente experimentais e *in vitro*, tendo demonstrado capacidade de estimular a produção de óxido nítrico por macrófagos, contribuindo para a destruição do parasito. Apesar desses achados, seu uso não possui equivalência regulatória nem indicação formal para o tratamento da LVC, devendo ser interpretado como dado complementar da literatura científica.

Para o sucesso terapêutico, é fundamental o acompanhamento clínico e laboratorial dos cães durante e após o tratamento. Esse monitoramento permite avaliar a resposta clínica, a carga parasitária, a necessidade de ajustes terapêuticos e a ocorrência de efeitos adversos. As diretrizes da BRASILEISH (2025) estabelecem exames e intervalos recomendados para o acompanhamento adequado dos animais tratados.

De forma geral, o objetivo terapêutico no tratamento da leishmaniose visceral canina não é a cura parasitológica, mas o controle clínico da doença, a redução da carga parasitária e da infectividade do animal, além da melhora da qualidade de vida. Esses objetivos devem ser alcançados por meio de protocolos combinados, individualizados e acompanhados por monitoramento clínico-laboratorial contínuo, em conformidade com as diretrizes da Brasileish (2025).

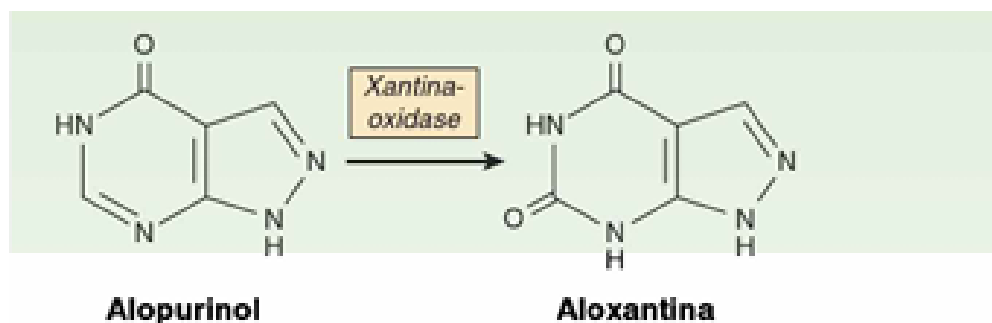
Embora o tratamento da LVC esteja atualmente disponível no país e proporcione melhora clínica e aumento da qualidade de vida dos cães acometidos, a eliminação completa do parasito raramente é alcançada (Brasileish, 2025). Nesse contexto, medidas preventivas tornam-se essenciais para reduzir a transmissão da doença. Estudos demonstram que o controle da leishmaniose visceral humana por meio da eliminação de cães soropositivos é ineficaz (Dantas-Torres, 2019). Assim, a proteção individual do animal é considerada uma das estratégias mais eficazes, especialmente em áreas endêmicas.

Entre as medidas preventivas disponíveis, destaca-se o uso de inseticidas tópicos com ação repelente, capazes de reduzir significativamente o contato entre o flebotômico vetor e o cão. Os piretroides sintéticos são os produtos de escolha e podem ser administrados na forma de coleiras ou pipetas. As coleiras repelentes recomendadas incluem formulações à base de deltametrina 4%, permetrina 8,5% associada a fipronil 4% e piriproxifen 4%, ou flumetrina 4,5% combinada a imidacloprida 10%, proporcionando proteção prolongada contra o vetor. As pipetas, geralmente, contêm permetrina 50% associada a imidacloprida 10%, oferecendo efeito inseticida e repelente. O uso contínuo dessas formulações é essencial para a manutenção da eficácia preventiva e para a redução da incidência da leishmaniose visceral em animais e humanos.

#### ***4.7.1 Alopurinol no tratamento da leishmaniose visceral canina***

O alopurinol, com fórmula química  $C_5H_4N_4O$  (Figura 2), é um fármaco análogo estrutural da hipoxantina, amplamente utilizado na medicina humana e veterinária, cuja principal ação farmacológica está relacionada à inibição da enzima xantina oxidase. O medicamento foi sintetizado pela primeira vez na década de 1950 por George Hitchings e Gertrude Elion, em Nova York, sendo inicialmente investigado por sua possível atividade antineoplásica. Posteriormente, constatou-se que sua principal aplicação clínica decorria da potente inibição da xantina oxidase, enzima responsável pelas etapas finais da degradação das purinas (Day *et al.*, 1994; Graham *et al.*, 1996 *apud* Jesus, 2017, p. 28). A atividade antileishmania do alopurinol foi descrita pela primeira vez em 1974 por Pfaller e Marr (Pfaller; Marr, 1974).

Figura 2- Conversão metabólica do alopurinol em aloxantina pela ação da xantina-oxidase



Fonte: Katzung *et al.* (2014).

Na medicina veterinária, o uso tradicional do alopurinol está associado ao controle da hiperuricosúria em cães da raça Dálmata, os quais apresentam predisposição genética ao desenvolvimento de concentrações elevadas de ácido úrico. Entretanto, nos últimos anos, o fármaco passou a assumir papel de destaque no tratamento da leishmaniose visceral canina, especialmente após a regulamentação do tratamento da doença pelo Ministério da Saúde no Brasil. Sua ampla utilização nesse contexto deve-se, principalmente, à facilidade de administração por via oral, ao baixo custo, à boa disponibilidade comercial e à relativa segurança quando comparado a outras opções terapêuticas (Jesus, 2017).

Apesar de sua utilização frequente, ainda são escassos os estudos que avaliam especificamente a farmacocinética do alopurinol em cães infectados por *Leishmania spp.*, sendo grande parte das informações disponíveis extrapolada de estudos conduzidos em humanos. Após a administração oral, o alopurinol é rapidamente absorvido, apresentando biodisponibilidade aproximada de 80% e meia-vida plasmática curta, variando entre uma e duas horas. O fármaco é metabolizado, principalmente, no fígado, pela ação da xantina oxidase, sendo convertido em seu principal metabólito ativo, o oxipurinol (aloxantina) (Figura 2), o qual apresenta meia-vida significativamente mais prolongada (Katzung; Masters; Trevor, 2014).

A distribuição tecidual do alopurinol e de seu metabólito ocorre de forma ampla, com concentrações mais elevadas observadas no sangue, fígado, intestino e coração, enquanto níveis mais baixos são encontrados no pulmão e no sistema nervoso central. Quanto à eliminação, o alopurinol é predominantemente metabolizado, enquanto o oxipurinol é excretado principalmente por via renal, o que justifica a necessidade de cautela em pacientes

com comprometimento da função renal, especialmente durante tratamentos prolongados (Elion *et al.*, 1966 *apud* Jesus, 2017, p. 29).

O mecanismo de ação do alopurinol baseia-se na inibição competitiva da enzima xantina oxidase, responsável por catalisar a conversão da hipoxantina em xantina e desta em ácido úrico. Como consequência dessa inibição, ocorre redução das concentrações plasmáticas e urinárias de ácido úrico, concomitantemente ao aumento das concentrações de hipoxantina e xantina (Murrel; Rapeport, 1986; Day *et al.*, 1994 *apud* Jesus, 2017, p. 30).

O uso prolongado do alopurinol pode estar associado a efeitos adversos relevantes, especialmente à xantinúria. A xantina, por ser a menos solúvel das purinas excretadas na urina, pode se acumular e favorecer a formação de urólitos, particularmente em animais submetidos a doses elevadas do fármaco, tratamentos contínuos ou dietas ricas em purinas. Embora a ocorrência de xantinúria e de urólitos de xantina seja considerada incomum em cães, esses efeitos têm sido descritos na literatura e exigem monitoramento clínico e laboratorial durante a terapia (Ling *et al.*, 1997; Ariza, 2012). Em humanos com doença renal preexistente, o alopurinol pode agravar a função renal e, em casos raros, desencadear nefrite intersticial aguda, reforçando a importância da avaliação individual do paciente antes e durante o tratamento (Plevraki *et al.*, 2006 *apud* Jesus, 2017, p. 32).

No contexto da leishmaniose visceral canina, o alopurinol exerce efeito predominantemente leishmaniostático. Os protozoários do gênero *Leishmania* são incapazes de sintetizar purinas de forma endógena, dependendo exclusivamente da captação dessas moléculas a partir do hospedeiro para seu crescimento e sobrevivência. Por ser um análogo das purinas, o alopurinol é incorporado pelo parasito, interferindo em vias metabólicas essenciais (Amusatogui, 1998; Ginel *et al.*, 1998).

No interior das células parasitadas, o alopurinol atua sobre enzimas envolvidas na síntese de ácidos nucleicos, como a hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase, comprometendo a síntese de RNA e, conseqüentemente, a produção proteica do parasito. Esse processo resulta em alterações estruturais e funcionais que impedem a multiplicação da *Leishmania*, levando à degradação gradual do parasito (Pfaller; Marr, 1974; Shapiro *et al.*, 1991; Elion, 1993; Martínez; Marr, 1992; Cavaliero *et al.*, 1999).

Embora eficaz no controle clínico da doença, o alopurinol não promove a eliminação completa do parasito, sendo seu efeito predominante leishmaniostático, o que explica a recorrência dos sinais clínicos quando utilizado como monoterapia, uma vez que

atua somente na inibição do crescimento e da multiplicação do parasito, sem promover sua eliminação completa do organismo (Pfaller; Marr, 1974). Dessa forma, o fármaco é frequentemente empregado em associação com outros agentes leishmanicidas, como a miltefosina, ou com agentes imunomoduladores, como a domperidona, com o objetivo de potencializar a resposta terapêutica e reduzir a carga parasitária. As características farmacológicas do alopurinol, especialmente sua ação prolongada mediada pelo oxipurinol e a necessidade de tratamentos contínuos, justificam sua ampla utilização nos protocolos terapêuticos avaliados na presente revisão sistemática.

Estudos clínicos demonstram que a monoterapia com alopurinol está associada a uma maior frequência de recorrência dos sinais clínicos, especialmente após a interrupção do tratamento, uma vez que o parasito pode permanecer viável nos tecidos do hospedeiro. Essa característica reforça a necessidade do uso do alopurinol em associação com outros agentes terapêuticos que apresentem ação leishmanicida mais pronunciada, como a miltefosina, estratégia amplamente adotada em protocolos terapêuticos atuais (Gizzarelli *et al.*, 2023).

A terapia combinada tem como principal objetivo potencializar a resposta clínica, reduzir a carga parasitária e retardar a progressão da doença, além de minimizar o risco de falhas terapêuticas (Gizzarelli *et al.*, 2023). Nesses protocolos, o alopurinol, administrado na dose de 10 mg/kg, duas vezes ao dia, é frequentemente mantido por períodos prolongados, mesmo após a administração do agente leishmanicida principal, atuando como fármaco de manutenção e contribuindo para o controle da replicação parasitária ao longo do tempo (Baneth; Gallego, 2015).

A duração do tratamento com alopurinol na leishmaniose visceral canina é variável e, em muitos casos, prolongada ou contínua, podendo se estender por meses ou até por toda a vida do animal. Embora essa estratégia esteja associada a melhor controle clínico, o uso crônico do fármaco levanta preocupações quanto ao desenvolvimento de efeitos adversos, como a xantínúria (Baneth; Gallego, 2015), e à possível seleção de cepas parasitárias menos sensíveis ao tratamento, o que pode contribuir para falhas terapêuticas ao longo do tempo (Yasur-Landau *et al.*, 2016).

Além disso, o uso prolongado do alopurinol exige monitoramento clínico e laboratorial periódico, especialmente da função renal e do sedimento urinário, uma vez que alterações metabólicas decorrentes da inibição da xantina oxidase podem impactar negativamente a saúde do paciente. Esses fatores devem ser cuidadosamente considerados na

escolha do protocolo terapêutico e no acompanhamento dos cães acometidos pela doença (Brasileish, 2025).

Dessa forma, as características farmacológicas do alopurinol, incluindo seu efeito leishmaniostático, a necessidade de uso contínuo e o risco de efeitos adversos associados a tratamentos prolongados, justificam sua ampla utilização nos protocolos terapêuticos avaliados na presente revisão sistemática. A análise crítica dos estudos incluídos permite compreender melhor os benefícios, limitações e desafios relacionados ao uso do alopurinol no manejo da leishmaniose visceral canina, reforçando a importância de estratégias terapêuticas baseadas em evidências científicas atualizadas.

Tabela 2- Monitoramento de cães infectados com *Leishmania Infantum*

Parâmetros/Testes	Frequência	
	Infectado doente	Infectado sadio
Exame Físico		
Hemograma e perfil bioquímico-avaliação renal e hepática		
Proteínas Séricas- Albuminas, globulinas, Razão A/G, proteína C Reativa	Após o 1º mês de tratamento e a cada 3-4 meses durante o primeiro ano. A cada 6-12 meses em cães dinamicamente recuperados	
Urinalise e razão proteína creatinina urinárias (RPC)		A cada 3-6 meses
Sorologia quantitativa	A cada 6-12 meses	
PCR quantitativo	A cada 6-12 meses	
Ultrassom abdominal	A cada 6-12 meses	A cada 6-12 meses

Fonte: Adaptado de BRASILEISH, 2025.

## **5- METODOLOGIA**

### **5.1 Caracterização do estudo**

Este trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020). A metodologia foi previamente delineada para assegurar rigor, transparência e reprodutibilidade em todas as etapas do processo. A pergunta norteadora foi estruturada considerando-se a relação entre o uso do alopurinol e o tratamento da leishmaniose visceral canina (LVC).

### **5.2. Busca sistemática da literatura**

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e Portal de Periódicos CAPES, com acesso institucional pelo IFMG – *Campus Bambuí*, contemplando estudos publicados entre janeiro de 2013 e dezembro de 2023. Esse recorte temporal de dez anos foi definido com o objetivo de abranger evidências recentes e metodologicamente comparáveis, correspondentes ao período posterior à consolidação dos protocolos terapêuticos para a leishmaniose visceral canina e à progressiva introdução e regulamentação de medicamentos veterinários no Brasil. A última atualização da busca foi concluída em 22 de julho de 2025, data referente exclusivamente à conferência da estratégia de busca, identificação de duplicatas e verificação da consistência metodológica, sem ampliação do período de inclusão previamente estabelecido, de modo a preservar a homogeneidade temporal da amostra analisada.

Os descritores utilizados foram definidos a partir dos termos padronizados da *Medical Subject Headings* (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por operadores booleanos. No PubMed, a estratégia de busca foi estruturada utilizando-se os termos “alopurinol” AND (“canine visceral leishmaniasis” OR “canine leishmaniasis”) AND (“dogs” OR “canine”) AND “treatment”. No Portal de Periódicos CAPES, a busca foi realizada nos campos “assunto” e “título/resumo”, utilizando-se a combinação (“alopurinol” OR “allopurinol”) AND (“leishmaniose visceral canina” OR “leishmaniose canina”) AND (“cães” OR “dogs”). Em ambas as bases, foram aplicados filtros para restringir os resultados a estudos disponíveis em texto completo e redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram incluídos estudos publicados no período definido, disponíveis integralmente, escritos nos idiomas selecionados, que abordassem o uso do alopurinol no tratamento da leishmaniose visceral canina, tanto como monoterapia quanto em associação com outros agentes terapêuticos. Foram admitidos artigos originais, incluindo estudos experimentais, observacionais, ensaios clínicos, estudos retrospectivos ou prospectivos e relatos de casos.

Excluíram-se estudos com dados incompletos ou inacessíveis, publicações duplicadas, artigos que abordassem o uso do alopurinol em doenças não relacionadas à leishmaniose visceral canina, estudos sobre leishmaniose cutânea, mucocutânea ou em humanos, pesquisas não realizadas em cães, trabalhos não relacionados ao uso do alopurinol, bem como resumos de congressos, teses, dissertações, monografias e revisões narrativas da literatura.

O processo de seleção dos estudos foi conduzido em etapas sucessivas, conforme as recomendações do PRISMA 2020. Inicialmente, realizou-se a identificação das publicações por meio das estratégias de busca estabelecidas, seguida da triagem dos títulos e resumos, etapa na qual foram excluídos os estudos duplicados e aqueles que não atendiam aos critérios de elegibilidade previamente definidos. Os artigos potencialmente relevantes foram avaliados em texto completo, e aqueles que, embora inicialmente elegíveis, foram excluídos após a leitura integral tiveram os motivos de exclusão registrados e organizados em tabela específica, apresentada na seção de resultados (Tabela 3). Todas as etapas do processo de seleção foram documentadas e sistematizadas por meio do fluxograma PRISMA. Ressalta-se que todo o processo de triagem e avaliação dos estudos foi conduzido por uma única revisora. De acordo com Wang *et al.* (2020), Waffenschmidt *et al.* (2019) e Gartlehner *et al.* (2020), a triagem realizada por um único avaliador pode representar uma estratégia eficiente em termos de tempo e recursos, embora esteja associada a um maior risco de exclusão inadvertida de estudos potencialmente relevantes, limitação reconhecida no presente estudo.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado por meio de ferramentas do Joanna Briggs Institute (JBI), selecionadas de acordo com o delineamento metodológico de cada artigo, incluindo o JBI *Critical Appraisal Checklist for Case Reports* e o JBI *Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies*. Cada instrumento contempla domínios relacionados à validade metodológica, tais como clareza na descrição do caso ou da intervenção, adequação dos métodos, controle de variáveis de confusão, confiabilidade das

medidas de desfecho e completude das informações apresentadas. As avaliações foram realizadas manualmente por uma única revisora, sem o uso de ferramentas de automação. Para fins operacionais, foi utilizada tradução livre dos instrumentos, mantendo-se a redação original em inglês como referência durante todo o processo de avaliação, sendo os *checklists* originais anexados, em sua versão original, no apêndice do trabalho. Os julgamentos de cada domínio foram registrados em tabelas padronizadas e utilizados de forma qualitativa na interpretação crítica dos resultados, permitindo a identificação de limitações metodológicas que poderiam influenciar a robustez das evidências analisadas (Tabelas 5A e 5B).

### **5.3 Avaliação da eficácia do alopurinol no tratamento da leishmaniose**

Para cada estudo incluído, os dados foram extraídos de forma padronizada, contemplando autores, ano de publicação, delineamento metodológico, população avaliada, idade, sexo, porte, raça, estadiamento clínico, regime terapêutico empregado, associação do alopurinol a outras drogas, dosagem e duração do tratamento com alopurinol, presença de alterações hepáticas e renais e desfecho final. A síntese dos dados foi realizada de forma descritiva, considerando a heterogeneidade dos delineamentos metodológicos, das intervenções terapêuticas e dos métodos de avaliação adotados nos estudos selecionados. Diante dessa variabilidade, não foi realizada metanálise.

Os achados foram comparados e integrados com o objetivo de identificar padrões consistentes, divergências e lacunas científicas relacionadas ao uso do alopurinol no tratamento da leishmaniose visceral canina. A análise baseou-se em estatística descritiva, organizada em três eixos principais: sinais clínicos, sobrevida e carga parasitária, com comparação entre os grupos tratados com alopurinol isolado e aqueles submetidos à associação do alopurinol com outros fármacos.

#### **a) Caracterização geral dos estudos e grupos avaliados**

- N.º de cães por grupo (alopurinol isolado; alopurinol + outro fármaco; controle ou outra terapia);
- Idade: média  $\pm$  desvio-padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil);
- Sexo, porte, raça: frequências absolutas e relativas (%);
- Estadiamento clínico da LVC (leve, moderada, grave): N.º e % por categoria;
- Tempo de seguimento: média/mediana de meses de acompanhamento.

**b) Eficácia clínica (melhora dos sinais clínicos)****b.1) Proporção de resposta clínica**

- % de cães com:
  - melhora parcial;
  - melhora completa;
  - ausência de resposta.
- Escore clínico:
  - Média  $\pm$  DP ou mediana (IIQ) por escore;
  - Variação do escore ( $\Delta$ ): diferença pré-pós: média/mediana da redução no escore clínico.
- Marcadores laboratoriais associados aos sinais clínicos:
  - Para cada marcador: média  $\pm$  DP ou mediana (IIQ) antes e após o tratamento;
  - % de cães que normalizam determinado parâmetro.

**b.2) Carga parasitária (redução da carga de Leishmania)**

- Proporção de cães com negativação parasitológica: % de cães que se tornam negativos em: - cultura; - esfregaço; - qPCR.

**5.4 Análise crítica da segurança do uso do alopurinol em cães com leishmaniose, como subsídio para a prática clínica baseada em evidências**

Para essa análise, foi realizada estatística descritiva comparativa, envolvendo:

**a) Frequência de eventos adversos (EA):**

- N.º (%) de cães com qualquer EA;
- n.º (%) por tipo de EA.

**b) Parâmetros laboratoriais**

Descreveram-se, para cada estudo:

- Média  $\pm$  DP ou mediana (IIQ) dos marcadores renais/hepáticos:
- antes do tratamento;
- após determinado tempo de uso.

### **c) Interrupção do tratamento e óbitos**

Foi avaliada a % de cães que tiveram o tratamento:

- reduzido;
- suspenso;
- substituído devido a evento adverso.

## **6- RESULTADOS E DISCUSSÃO**

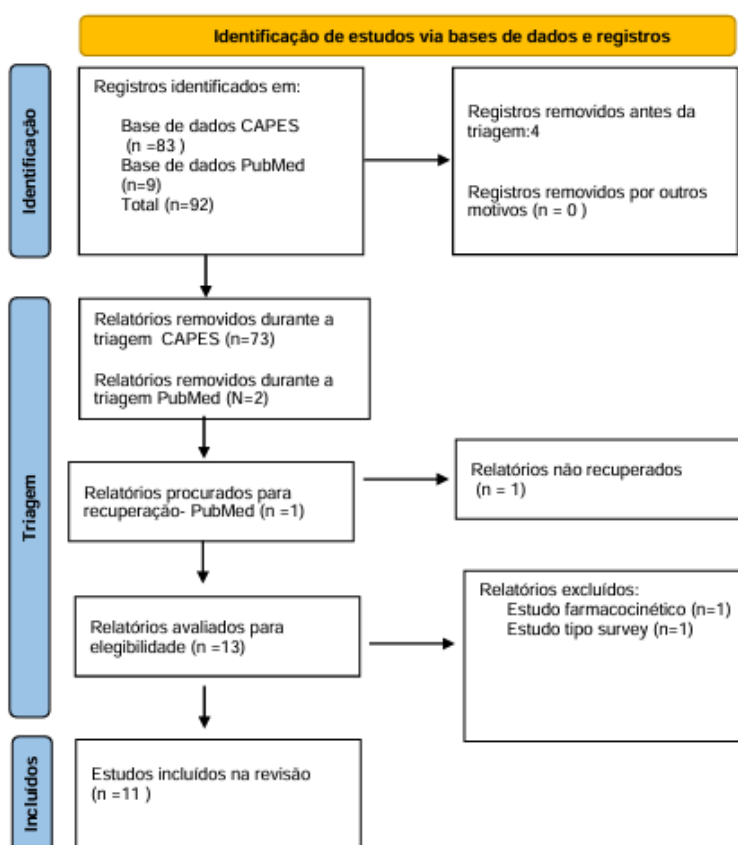
### **6.1 Sobre os artigos selecionados**

A busca sistemática resultou inicialmente em 92 registros, dos quais 83 foram identificados no Portal de Periódicos da CAPES e 9 na base PubMed, não havendo registros adicionais provenientes de outras fontes. Antes da etapa de triagem, quatro artigos oriundos do PubMed foram excluídos por duplicidade, uma vez que já constavam na busca realizada no Portal CAPES. Durante a análise de títulos, resumos e palavras-chave, 73 dos 83 registros provenientes da CAPES foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão previamente estabelecidos, englobando estudos relacionados ao uso do alopurinol em patologias humanas, artigos sem palavras-chave, trabalhos voltados à prevenção da leishmaniose ou à biologia do parasito, resumos de eventos científicos, revisões de literatura e pesquisas que não abordavam o tratamento clínico da leishmaniose visceral canina.

Dos cinco registros provenientes da PubMed, um foi excluído por não apresentar as palavras-chave exigidas e outro por não possuir o texto completo disponível. Apesar da tentativa de contato com a autora, não foi possível obter o artigo em sua integralidade, o que inviabilizou a avaliação detalhada de sua elegibilidade, resultando em sua exclusão. A exclusão de estudos por indisponibilidade do texto completo é reconhecida como uma limitação metodológica em revisões sistemáticas, mas constitui prática aceita para garantir a adequada avaliação crítica e reprodutibilidade dos resultados (Waffenschmidt *et al.*, 2019; Gartlehner *et al.*, 2020).

Após a triagem, 13 artigos foram submetidos à leitura na íntegra, sendo 10 oriundos do Portal CAPES e três da PubMed. Desses, dois estudos inicialmente considerados elegíveis foram excluídos após a leitura completa, por não atenderem integralmente aos critérios de inclusão. Dessa forma, 11 estudos foram considerados elegíveis e incluídos na presente revisão sistemática. O processo completo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão está apresentado no Diagrama de Fluxo PRISMA 2020 (Figura 3), assegurando transparência, rastreabilidade e reprodutibilidade metodológica.

Figura 3 - Diagrama de Fluxo PRISMA 2020



Fonte: Autora (2025)

Durante a avaliação de elegibilidade, alguns estudos foram excluídos após leitura integral, conforme descrito na Tabela 3. O estudo de Cardoso *et al.* (2021) foi excluído devido à indisponibilidade do texto completo. Albuquerque e Langoni (2018) foram excluídos por se tratarem de um levantamento do tipo survey, sem avaliação clínica ou laboratorial de protocolos terapêuticos em cães, não fornecendo dados sobre eficácia ou segurança do uso do alopurinol. Godoy *et al.* (2020) foi excluído por avaliar exclusivamente parâmetros farmacocinéticos, sem investigar desfechos clínicos ou parasitológicos.

Tabela 3 — Estudos potencialmente elegíveis excluídos após avaliação detalhada segundo os critérios de elegibilidade

<b>Referência/ano</b>	<b>Motivo da exclusão após leitura completa</b>
Cardoso <i>et al.</i> 2021	Texto completo inacessível; não foi possível obter o artigo com a autora.
Albuquerque & Langoni, 2018	Estudo do tipo survey, sem avaliação clínica ou laboratorial de tratamento em cães; não apresenta dados de eficácia ou segurança do uso de alopurinol ou associações farmacológicas.
Godoy <i>et al.</i> 2020	Estudo farmacocinético; não avalia eficácia clínica ou parasitológica de protocolos terapêuticos.

Fonte: Autora (2025)

A revisão sistemática incluiu 11 estudos, sendo sete estudos experimentais e quatro relatos de caso, que avaliaram o uso do alopurinol isoladamente ou em associação no tratamento da leishmaniose visceral canina. As características metodológicas e clínicas dos estudos foram sistematizadas na Tabela 4, incluindo delineamento, tamanho amostral, protocolos terapêuticos, duração do acompanhamento, parâmetros laboratoriais monitorados e desfechos avaliados.

Os estudos experimentais apresentaram delineamentos variados, com amostras compostas por cães naturalmente infectados por *Leishmania infantum*, cujos tamanhos variaram de pequenos grupos a coortes intermediárias. O tempo de acompanhamento mostrou ampla variação, de 29 dias a 2 anos e 4 meses, permitindo a avaliação tanto de respostas terapêuticas iniciais quanto de efeitos em médio e longo prazo. Essa variabilidade reflete a complexidade clínica da leishmaniose visceral canina, uma doença sistêmica crônica, cujo curso clínico e resposta ao tratamento podem variar significativamente entre os indivíduos (Baneth; Solano-Gallego, 2015; Dantas-Torres, 2024).

Tabela 4- Características metodológicas e principais dados dos estudos incluídos

Referência (autor, ano)	Tipo de estudo	Nº de cães	Intervenção (dose e duração)	Uso isolado ou associado ?	Lesões renais observadas	Lesões hepáticas observadas	Monitoramento laboratorial	Desfecho final
Ayres <i>et al.</i> 2022	Experimental, 28 dias.	45	Alopurinol: 20 mg/kg. VO, BID. 28 Dias.	Ambos. G1= miltefosina. G2= Alopurinol. G3= associação	Não observadas .	Não foram observadas	PCR e Imunofluorescência indireta.	Melhora clínica e redução parasitária cutânea.
Vaz <i>et al.</i> 2023	Experimental, 1 ano.	30	Alopurinol: 10 mg/kg BID Miltefosina: 2 mg/kg, SID	Associação. Miltefosina. G1= Alopurinol + miltefosina por 28 dias G2= miltefosina 28 dias e alopurinol por 1 ano	Aumento de ureia e creatinina nos cães G2.	hiperglobulinemia	Hemograma, bioquímico, Imunofluorescência	15% mantiveram o parasitismo cutâneo; G2 sem parasitas na pele. Redução da positividade em medula óssea aos 6 e 12 meses e melhora no estadiamento apenas em G2.
Dias <i>et al.</i> 2020a	Experimental, 28 dias.	30	GM= 15 cães, miltefosina, 2 mg/kg, SID, 28 dias. GMA= Miltefosina (msm dose) + alopurinol, 20 mg/kg/ BID, 28 dias	Ambos. 1 grupo miltefosina e 1 grupo com alopurinol + miltefosina.	Proteinúria persistente. Menor dano tubular no grupo miltefosina + alopurinol, sugerindo menor injúria renal.	hipoalbuminemia.	Hemograma, ureia, creatinina, albumina, fósforo, cálcio e urinálise	Melhora mais evidente com miltefosina mais alopurinol.

Araújo, Costa, Risso, 2018	Relato de caso	1	Miltefosina, 2mg/kg, SID, VO, 28 Dias. Alopurinol, 10mg/kg, VO, BID, contínuo e Domperidona, 0,5 mg/kg, SID, 60 dias.	Associação. Miltefosina alopurinol+domperidona.	Aumento de globulinas e proteínas totais.	Hipoalbuminemia,	A cada 30, durante três meses.A cada três meses para realização do PCR-RT	Melhora clínica evidente, ausência de lesões cutâneas e melhora nos exames laboratoriais com queda relevante da carga parasitária
Nery <i>et al.</i> 2017	Experim ental, 1 ano	35	cetoconazol :10mg/kg, SID, via oral (VO), 40 dias; metronidazol (20mg/kg, BID, VO, 30 e alopurinol (10mg/kg, BID, VO, durante 12 meses a partir do trigésimo dia)	Associação, cetoconazol+ metronidazol+ alopurinol	Não foram relatados	Não foram relatados	hemograma completo, bioquímica sérica que incluíram creatinina, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, proteínas totais, albumina e globulinas.	A capacidade de transmitir o parasito ao vetor diminuiu gradualmente ao longo do tratamento, tornando-se nula nas últimas avaliações.
Dias <i>et al.</i> 2020b	Experim ental, 28 dias.	45	G1: Miltefosina 2 mg/kg, VO, SID, por 28 dias. G2: Miltefosina 2 mg/kg, VO, SID, por 28 dias + alopurinol 20 mg/kg, VO, BID, por 28 dias. G3: Alopurinol 20 mg/kg, VO, BID, por 28 dias.	Ambos. Monoterapia com miltefosina, miltefosina + alopurinol e monoterapia com alopurinol	Aumento de proteínas totais, globulina e razão A/G.	Aumento de proteínas totais, globulina e razão A/G .	Hemograma, albumina, globulina, proteínas totais, fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), uréia e creatinina.	A associação miltefosina + alopurinol melhora a sobrevivência, reduz recaídas e estabiliza sinais clínicos. O alopurinol sozinho promove melhora clínica e laboratorial, mas requer uso contínuo, pois sua suspensão leva a altas taxas de recorrência e risco de resistência.

Brito <i>et al.</i> 2021	Relato de caso	1	Miltefosina- 2 mg/kg, SID, VO. Demais não relatados.	Associação. Miltefosina+ alopurinol+ domperidona	Não observado	ALT elevada e Esplenomegalia.	Hemograma e bioquímico	O animal recuperou o estado corporal, teve cicatrização das lesões e apresentou exames hematológicos e bioquímicos sem alterações relevantes, demonstrando boa resposta e controle da doença.
Castro <i>et al.</i> 2017	Experimental, 201 dias	52	G1: LMA 6 doses IV, 6.5 mg/kg, q4d G2: Alopurinol 20 mg/kg VO SID 140d + SSI 6 doses 6.5 mg/kg q4d G3: LMA 6 doses 6.5 mg/kg q4d + Alopurinol 20 mg/kg VO SID 140d G4: Lipossomas vazios 6 doses 6.5 mg/kg q4d G5: Lipossomas vazios 6 doses 6.5 mg/kg q4d + Alopurinol 20 mg/kg VO SID 140d G6: SSI 6 doses 6.5 mg/kg q4d	Combinado. Alopurinol + antimoniato de meglumina encapsulada	Não avaliado	Reação inflamatória granulomatosa crônica	Não houve. Apenas necrópsia.	A combinação LMA–alopurinol resultou em fígados negativos para <i>Leishmania</i> . O alopurinol isolado esteve associado a menor inflamação crônica, menos granulomas e menor deposição de colágeno, reduzindo a fibrose hepática.

Garcia <i>et al.</i> 2022	Relato de caso	1	Miltefosina 2 mg/kg VO SID 28d + domperidona 1 mg/kg VO SID 30d + alopurinol 10 mg/kg VO BID + Ômega 3, VO SID contínuo + vacina Leish-Tec® (2 doses SC q21d × 3 ciclos + reforço semestral).	Combinado. Miltefosina+alopurinol+ domperidona + leishtec	hipoalbuminemia , hepatopatia aguda.	FA elevada	Acompanhamento mensal de hemograma, albumina, globulinas, proteína total, alanina aminotransferase; ureia e creatinina, urinálise, relação creatinina proteína urinária (RPCU) .	O tratamento resultou em melhora clínica já na primeira semana, com redução da claudicação e do aumento articular em 30 dias. Persistiram alterações laboratoriais, como anemia, trombocitopenia, hipoalbuminemia e proteinúria, exigindo manutenção do tratamento, ajuste alimentar e monitoramento periódico.
Santos <i>et al.</i> 2020	Experimental, 250 dias	37	Alopurinol: 30 mg/kg, BID, VO, 130 dias. MA: 6,5 mg/Kg, a cada 4 dias, intervalo de 40 dias entre os 2 ciclos.	Ambos. 1°= Alopurinol + LCP 2°= Alopurinol + LC 3°= Alopurinol, 8 animais Grupo controle= 11 animais sem tratamento	urolitíase por xantina	Não foram observadas.	Hemograma completo, avaliação bioquímica das funções renal e hepática, e imunofluorescência indireta (IFAT) e teste de ELISA (ensaio imunoenzimático).	Formulação mista resultou em melhor resposta clínica. Animais foram eutanasiados ao final do estudo.
Pinilla, Gutierrez, Forez 2021	Relato de caso	1	antimoniato de meglumina (50 mg/kg SC, BID, durante 4 semanas e 10 mg/kg de alopurinol, VO, BID, 10 meses	Combinado . Antimoniato + alopurinol	Não observado	Não observado	Hematológico e Bioquímico.	Melhora inicial com desaparecimento das lesões, seguida de recaída clínica com retorno das alterações dermatológicas e presença de amastigotas na pele.



Na análise, o alopurinol não está comparando como entidade única, mas em seus diferentes protocolos. Isso explica divergências de eficácia/segurança e impede síntese quantitativa. Desse modo, além do seguimento, observou-se heterogeneidade substancial do esquema (dose, frequência e duração), o que limita comparações diretas e favorece confusão por protocolo.

Os estudos incluídos apresentaram ampla variação no tempo de seguimento, abrangendo desde avaliações de curto prazo, entre 28 dias, até acompanhamentos prolongados superiores a 12 meses. Essa heterogeneidade temporal exerce influência direta sobre a interpretação da eficácia e da segurança do alopurinol, uma vez que a resposta clínica inicial nem sempre reflete o controle sustentado da infecção ao longo do tempo. Estudos com seguimento curto tendem a demonstrar melhora clínica rápida, frequentemente associada à redução de sinais sistêmicos, porém sem garantir controle parasitológico duradouro, o que pode culminar em recaídas clínicas meses após a interrupção ou manutenção inadequada do tratamento (Cavaliero *et al.*, 1999; Ginel *et al.*, 1998; Gizzarelli *et al.*, 2023).

No conjunto de estudos, o alopurinol foi avaliado predominantemente como componente de protocolos combinados, enquanto a monoterapia foi menos frequente, o que condiciona a interpretação do seu efeito isolado.

Observa-se, ainda, que vários campos aparecem como “não avaliado” / “não relatado” para rim/fígado; urinálise/RPCU não é universal; e urolitíase por xantina aparece pontualmente. Desse modo, a presente revisão não consegue estimar frequência de eventos adversos, porque muitos estudos não mensuraram/relataram sistematicamente, sendo possível afirmar que a avaliação de segurança foi heterogênea e frequentemente incompleta, sugerindo subnotificação e limitando inferências sobre frequência de eventos adversos.

Sobre esses achados, é importante diferenciar “não observado” de “não avaliado” (isso muda a interpretação), pois, em alguns estudos, está “não observado”; em outros, “não avaliado”/“não houve (apenas necrópsia)”. Quando dito “não observado”, não equivale à “ausência de risco”; pode ser simplesmente falta de monitoramento adequado. Por isso, é importante distinguir ausência de evento (‘não observado’) de ausência de mensuração (‘não avaliado’), pois esta última impede concluir sobre segurança.

A ocorrência de recaídas foi particularmente evidente em estudos com acompanhamento mais prolongado, reforçando que a leishmaniose visceral canina é uma enfermidade crônica e de difícil erradicação. Pinilla, Gutiérrez e Flórez (2021) relataram

recaída clínica aproximadamente dois meses após o tratamento, mesmo com o uso combinado de antimoniato de meglumina e alopurinol, evidenciando que a melhora clínica inicial não necessariamente se traduz em controle definitivo da infecção. Esses achados corroboram a literatura, que destaca a necessidade de acompanhamento prolongado para avaliação real da resposta terapêutica e detecção precoce de recidivas (Baneth; Solano-Gallego, 2015; Miró *et al.*, 2009).

Vários desfechos citam melhora clínica, mas há persistência parasitária (pele/medula) ou alterações laboratoriais, em alguns protocolos, e também recaída. Isso reforça, com base nos achados, que melhora clínica não é substituto de controle parasitológico sustentado, reforçando a necessidade de desfechos parasitológicos e seguimento prolongado.

A tabela permite criar uma leitura “dose–evento” sem afirmar causalidade. Urolitíase por xantina aparece em estudo com 30 mg/kg BID por 130 dias (exposição alta e prolongada), enquanto estudos de 28 dias tendem a reportar menos eventos desse tipo (ou não avaliaram). Tais eventos compatíveis com distúrbios do metabolismo de purinas reportados em protocolo de maior exposição (dose elevada e duração prolongada) podem sugerir prioridade de monitoramento urinário em tratamentos prolongados.

Alguns trabalhos monitoraram só hemograma/bioquímica; outros incluem urinálise/RPCU; outros usam PCR/IFAT/ELISA; um usa xenodiagnóstico. Sobre essa ausência de padronização do painel de monitoramento que dificulta comparações, um núcleo mínimo de avaliação (renal/hepática/urinária e parasitológica) deveria ser uniformizado em estudos futuros.

A tabela demonstra proteinúria/hipoalbuminemia/ureia/creatinina em alguns artigos, mas não evidencia que todos estratificaram por estadiamento/IRIS, o que pode alterar resposta e eventos. A estratificação por estadiamento e função renal prévia também não é uniformemente reportada, podendo influenciar tanto resposta terapêutica quanto eventos adversos.

De modo geral, os desfechos avaliados incluíram melhora clínica, redução da carga parasitária, alterações hematológicas e bioquímicas, variações sorológicas. Esses parâmetros são amplamente recomendados na literatura para o acompanhamento terapêutico da leishmaniose visceral canina, por permitirem uma avaliação integrada da resposta clínica e parasitológica ao tratamento (Brasil, 2014; Brasileish, 2025).

Apenas um estudo avalia infectividade ao vetor (xenodiagnóstico), com redução gradual até nula. Este é um desfecho de Saúde Única e poderia ser destacado como lacuna crítica.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio dos instrumentos de leitura crítica do Joanna Briggs Institute (JBI), selecionados conforme o delineamento de cada publicação - estudos experimentais e relatos de caso (Tabelas 5 A e B). Essa etapa teve por finalidade qualificar a interpretação dos achados, identificando potenciais fontes de viés e limitações estruturais que poderiam influenciar a comparabilidade entre os estudos e a robustez das inferências sobre eficácia e segurança do alopurinol. Os resultados dessa avaliação são apresentados a seguir, de forma sintética, destacando os principais domínios metodológicos avaliados e seus impactos na confiabilidade interna das evidências reunidas.

Tabela 5A – Avaliação do risco de viés de estudos quase experimentais segundo o Joanna Briggs Institute (JBI).

Item	Pergunta do JBI	Nery <i>et al.</i> , 2017	Dias <i>et al.</i> , 2020a	Castro <i>et al.</i> , 2017	Santos <i>et al.</i> , 2020	Ayres <i>et al.</i> , 2022	Vaz <i>et al.</i> , 2023	Dias <i>et al.</i> , 2020b
1	Está claro no estudo qual é a “causa” e qual é o “efeito” (ou seja, não há confusão sobre qual variável ocorre primeiro)?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2	Os participantes incluídos nas comparações eram semelhantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3	Os participantes incluídos nas comparações receberam tipos semelhantes de tratamento/cuidados, excetuando-se a exposição ou intervenção avaliada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4	Havia um grupo controle?	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
5	Foram realizadas múltiplas mensurações do desfecho tanto antes quanto após a intervenção/exposição?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim

6	O seguimento foi completo? Caso não, as diferenças entre os grupos em relação ao seguimento foram adequadamente descritas e analisadas?	Não. Mas foram descritas e analisadas.	Sim	Sim	Não. Houve 3 mortes naturais, mas todas justificadas.	Sim	Não. Houve 1 morte. Mas foi justificada.	Sim
7	Os desfechos dos participantes incluídos em quaisquer comparações foram mensurados da mesma forma?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
8	Os desfechos foram mensurados de maneira confiável?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
9	Foi utilizada uma análise estatística apropriada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Fonte: Autora (2025).

Tabela 5B- Avaliação do risco de viés dos relatos de caso segundo o Joanna Briggs Institute (JBI).

Item	Pergunta do JBI	Araújo, Costa & Risso, 2018	Brito <i>et al.</i> 2021	Garcia <i>et al.</i> 2022	Pinilla, Gutierrez & Florez, 2021
1	As características demográficas do paciente foram claramente descritas?	Sim	Sim	Sim	Sim
2	A história clínica do paciente foi claramente descrita e apresentada como uma linha do tempo?	Não	Não	Sim	Sim
3	A condição clínica atual do paciente, no momento da apresentação, foi claramente descrita?	Sim	Sim	Sim	Sim
4	Os testes diagnósticos ou métodos de avaliação e seus resultados foram claramente descritos?	Sim	Sim	Sim	Sim
5	A intervenção ou os procedimentos de tratamento foram claramente descritos?	Sim	Não	Sim	Sim
6	A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?	Sim	Sim	Sim	Sim
7	Eventos adversos (danos) ou eventos inesperados foram identificados e descritos?	Sim	Não	Sim	Sim
8	O relato de caso apresenta lições e aprendizados relevantes?	Sim	Sim	Sim	Sim

Fonte: Autora (2025)

A avaliação crítica pelo JBI indicou que, entre os estudos experimentais incluídos, a qualidade metodológica foi, em geral, aceitável, embora com limitações recorrentes. Destacaram-se a ausência de comparadores adequadamente definidos, a falta de medidas de controle de confundimento (como randomização/cegamento ou equivalência basal entre grupos), perdas de seguimento em acompanhamentos prolongados e a heterogeneidade dos protocolos (dose, duração do alopurinol e cointervenções), fatores que reduzem a comparabilidade entre estudos e limitam inferências causais robustas sobre eficácia e segurança. Ainda assim, a maior parte dos estudos descreveu de forma clara critérios de inclusão, intervenções e desfechos clínicos e laboratoriais monitorados, o que favorece consistência interna na mensuração dos resultados. Nos relatos de caso, embora o nível de evidência seja intrinsecamente limitado pela ausência de comparador e maior suscetibilidade a vieses de seleção e mensuração, as descrições clínicas e laboratoriais detalhadas contribuem para a identificação de padrões de resposta e para a sinalização de possíveis eventos adversos em contextos de prática clínica.

Considerando a complexidade clínica e ética do manejo da LVC, a evidência disponível, majoritariamente não randomizada e heterogênea, deve ser interpretada de forma cautelosa, privilegiando síntese qualitativa e triangulação entre desfechos (clínicos, laboratoriais e parasitológicos), em vez de estimativas agregadas. Assim, os achados podem subsidiar a prática baseada em evidências, desde que reconhecidas as limitações e a necessidade de monitoramento e de estudos futuros com maior padronização de protocolos e desfechos.

## **6.2 Avaliação da eficácia do alopurinol no tratamento da leishmaniose**

### **6.2.1 Caracterização geral dos estudos e grupos avaliados**

A caracterização dos grupos terapêuticos avaliados nos estudos incluídos encontra-se apresentada abaixo. Evidencia-se uma expressiva heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, particularmente no que se refere aos protocolos terapêuticos adotados, ao tamanho amostral e à presença, ou não, de grupos controle. Observa-se (Tabela 6) que a maior parte das comparações concentrou-se em alopurinol isolado ou combinado, com poucos grupos controle estritos, o que reduz a capacidade de atribuição causal e aumenta a dependência de comparações intraestudo e de medidas repetidas ao longo do seguimento.

Essa diversidade reflete a complexidade do manejo clínico da leishmaniose visceral canina (LVC) e a ausência de um protocolo terapêutico universalmente padronizado, como já observado em estudos experimentais e clínicos anteriores que avaliaram o uso do alopurinol isolado ou em associação com fármacos leishmanicidas (Dias *et al.*, 2020a; Ayres *et al.*, 2022; Vaz *et al.*, 2023., Dias *et al.*, 2020b).

Além das diferenças entre protocolos, observou-se heterogeneidade na seleção de desfechos e na periodicidade de monitoramento (clínicos, parasitológicos, sorológicos e laboratoriais), o que restringe a comparação direta entre estudos. Essa variabilidade reforça a necessidade de maior padronização de desfechos e de painéis mínimos de monitoramento em pesquisas futuras.

Os protocolos avaliados incluíram o uso do alopurinol como monoterapia, associações, principalmente, com miltefosina e antimoniato de meglumina em diferentes formulações, além de esquemas multiquimioterápicos envolvendo fármacos adjuvantes, como domperidona, cetoconazol, metronidazol e suplementação com ômega 3 (Nery *et al.*, 2017; Araújo; Costa; Risso, 2018; Garcia *et al.*, 2022). A presença de grupos controle foi limitada a poucos estudos, especialmente aqueles com delineamento experimental mais robusto, como os de Castro *et al.* (2017) e Santos *et al.* (2020), o que constitui uma limitação recorrente na literatura sobre o tratamento da LVC.

Apesar da heterogeneidade metodológica, os estudos que avaliaram protocolos combinados tendem a relatar melhor desempenho clínico e, quando mensurado, melhor controle parasitológico do que os esquemas com alopurinol isolado, embora a comparação direta seja limitada pela variabilidade de dose, duração e desfechos. Estudos clássicos e contemporâneos demonstram que o alopurinol exerce efeito predominantemente leishmaniostático, interferindo no metabolismo purínico do parasito, mas sem promover sua eliminação completa quando utilizado isoladamente (Pfaller e Marr, 1974; Marr, 1991; Ginel *et al.*, 1998; Cavaliero *et al.*, 1999). Além do tipo de protocolo (mono vs associação), a Tabela 6 evidencia variação relevante de dose (10–30 mg/kg), frequência (SID/BID) e duração do alopurinol (28 dias para uso prolongado), o que afeta diretamente tanto a probabilidade de resposta sustentada quanto o perfil de eventos adversos observáveis, limitando a comparabilidade entre estudos.

Apesar de os autores Castro *et al.* (2017), Pinilla, Gutierrez e Florez (2021) e Santos *et al.* (2020) relatarem o uso de antimoniais no tratamento da leishmaniose visceral

canina, com resultados satisfatórios quanto ao controle da infecção, no Brasil, essa conduta terapêutica encontra restrições legais. A Portaria Interministerial n.º 1.426, de 11 de julho de 2008, em seu Art. 1º, proíbe, em todo o território nacional, o tratamento da leishmaniose visceral canina com medicamentos de uso humano ou com produtos não registrados no Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA). Ressalta-se que o antimoniato de meglumina constitui o tratamento de primeira linha para a leishmaniose visceral humana no Brasil, seguido pela anfotericina B e pela anfotericina B lipossomal (Brasil, 2020). Embora esses estudos sejam relevantes para comparar regimes terapêuticos, a aplicabilidade de alguns esquemas varia conforme o marco regulatório de cada país.

Essa proibição fundamenta-se, principalmente, na preocupação com o risco de indução e disseminação de cepas de *Leishmania* resistentes aos fármacos utilizados na medicina humana. Tal preocupação não é infundada, uma vez que o estudo analisado de Pinilla, Gutierrez e Flórez (2021) descreve um caso de falha terapêutica/recidiva clínica após terapia combinada, levantando a hipótese de resposta subótima (incluindo a possibilidade de resistência), embora relatos de caso, em geral, não permitam confirmação etiológica de resistência sem testes específicos de susceptibilidade. O caso foi registrado em Bucaramanga, na Colômbia, reforçando a relevância epidemiológica e sanitária dessa problemática, especialmente em regiões endêmicas.

Os achados desta revisão corroboram resultados previamente descritos por Miró *et al.* (2009) e Gizzarelli *et al.* (2023), que observaram maior estabilidade clínica, redução da carga parasitária e menor taxa de recaídas em cães submetidos à terapia combinada com miltefosina e alopurinol. Esses resultados reforçam o entendimento de que o uso do alopurinol como monoterapia apresenta limitações importantes, especialmente no controle parasitológico de longo prazo, estando associado a recaídas frequentes após sua suspensão (Yasur-Landau *et al.*, 2016).

A ampla variação no número de cães por grupo, desde relatos de casos até ensaios clínicos com mais de 30 animais, impacta diretamente a força das inferências possíveis. Enquanto estudos com maior amostra permitem análises estatísticas mais consistentes (Ayres *et al.*, 2022; Vaz *et al.*, 2023), os relatos de caso contribuem principalmente com descrições detalhadas da resposta individual ao tratamento, sem permitir generalizações (Araújo; Costa; Risso, 2018; Brito *et al.*, 2021; Garcia *et al.*, 2022; Pinilla, Gutierrez & Florez, 2021). Assim, os relatos de caso são mais úteis para sinalização de eventos e descrição de condutas clínicas

individuais, enquanto a comparação entre regimes depende predominantemente dos estudos experimentais com grupos e seguimentos estruturados.

Do ponto de vista demográfico, os estudos incluíram predominantemente cães adultos, de ambos os sexos e com ampla variação etária, o que está de acordo com o perfil epidemiológico da LVC descrito em áreas endêmicas (Nery *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2020). Observou-se maior frequência de cães sem raça definida (SRD), o que pode refletir, sobretudo, maior representatividade desse grupo nas populações atendidas nos cenários estudados. Como os estudos não foram desenhados para comparar risco por raça/porte, essas variáveis devem ser interpretadas como descritoras, e não como determinantes causais. Alguns estudos sugerem diferenças por raça/porte, porém, a diferença é frequentemente atribuída ao manejo domiciliar, uma vez que animais de pequeno porte permanecem por mais tempo em ambientes internos, reduzindo a exposição ao vetor (Baneth; Gallego, 2015; Nogueira; Ribeiro, 2015; Mazzuco, 2025).

O estadiamento clínico da doença foi um ponto crítico de heterogeneidade entre os estudos. Embora alguns trabalhos tenham utilizado classificações clínicas padronizadas, como o protocolo Brasileish (2025), grande parte dos estudos incluiu cães sintomáticos sem estratificação formal por estágios (Ayres *et al.*, 2022; Dias *et al.*, 2020a; Castro *et al.*, 2017; Garcia *et al.*, 2022; Pinilla, Gutierrez & Florez, 2021). Nos estudos que realizaram o estadiamento, houve predominância de cães nos estágios II e III, caracterizados por manifestações clínicas moderadas a graves, o que reforça a relevância clínica dos achados, uma vez que esses estágios representam a maior demanda terapêutica na prática veterinária. A ausência de um sistema universalmente adotado e o reporte incompleto do estadiamento em parte dos estudos podem ter contribuído para a inclusão de animais sem estratificação formal, o que limita comparações entre protocolos e pode influenciar a interpretação de eficácia e segurança.

O tempo de seguimento variou de avaliações de curto prazo (28–30 dias) a acompanhamentos prolongados (>12 meses), o que condiciona a interpretação dos desfechos, uma vez que melhora clínica inicial não garante controle sustentado, e recidivas tendem a emergir com maior observação temporal. Em paralelo, a duração do alopurinol e sua associação com leishmanicidas configuram uma variável de ‘exposição terapêutica’ relevante: protocolos combinados e/ou de manutenção prolongada tendem a reportar maior estabilidade clínica, enquanto esquemas curtos, especialmente em monoterapia, são mais vulneráveis a

respostas transitórias e recaídas, reforçando a necessidade de seguimento e monitoramento continuados (Vaz *et al.*, 2023; Pinilla; Gutiérrez; Flórez, 2021).

O uso prolongado do alopurinol, especialmente como terapia de manutenção, tem sido amplamente descrito na literatura como estratégia para reduzir a carga parasitária e prolongar períodos de remissão clínica. Estudos clássicos demonstram que protocolos de longa duração estão associados a melhor controle clínico, embora não promovam a eliminação completa do parasito (Ginel *et al.*, 1998; Cavaliero *et al.*, 1999). Em contrapartida, tratamentos de curta duração, sobretudo quando o alopurinol é utilizado de forma isolada, apresentam maior risco de falha terapêutica e recaídas precoces, conforme observado em estudos mais recentes (Gizzarelli *et al.*, 2023).

A comparação entre curto e longo prazo evidencia que a eficácia do alopurinol está intimamente relacionada ao tempo de exposição e à associação com fármacos leishmanicidas. Protocolos combinados e prolongados demonstram maior estabilidade clínica, enquanto esquemas curtos ou mal monitorados podem resultar em respostas transitórias, reforçando a necessidade de individualização terapêutica e acompanhamento contínuo (Brasileish, 2025; Miró *et al.*, 2009).

Tabela 6 – Distribuição dos cães por grupo terapêutico nos estudos incluídos

<b>Autor/Ano</b>	<b>Alopurinol isolado (n)</b>	<b>Alopurinol + miltefosina (n)</b>	<b>Outros fármacos (n)</b>	<b>Comparador(n)</b>	<b>Controle(n)</b>
<i>Ayres et al., 2022</i>	15	15	-	Miltefosina isolada= 15	-
<i>Vaz et al., 2023</i>	-	30	-	-	-
<i>Dias et al., 2020a</i>	-	15	-	Miltefosina isolada= 15	-
<i>Araújo , Costa &amp; Risso, 2018</i>	-	-	Alopurinol+ miltefosina+ domperidona= 1	-	-
<i>Nery et al., 2017</i>	-	-	Cetoconazol+metronidazol alopurinol= 35	-	-
<i>Dias et al., 2020b</i>	15	15	-	Miltefosina isolada= 15	-
<i>Brito et al.,2021</i>	-	-	Alopurinol+miltefosina+dop eridona= 1	-	-
<i>Castro et al., 2017</i>	8	-	antimoniato de meglumina lipossomal nanométrica (LMA) = 7 LMA+ alopurinol= 6	-	Lipossomas vazios= 6 Solução salina

<b>Autor/Ano</b>	<b>Alopurinol isolado (n)</b>	<b>Alopurinol + miltefosina (n)</b>	<b>Outros fármacos (n)</b>	<b>Comparador(n)</b>	<b>Controle(n)</b>
			Lipossomas vazios + Alopurinol= 8		isotônica= 11
Garcia <i>et al.</i> ,2022	-	-	Alopurinol + miltefosina + domperidona + Ômega 3	-	-
Santos <i>et al.</i> , 2020	8	-	LCP + alopurinol= 9 LC (formulação lipossomal convencional de MA) + Alopurinol) = 9	-	11
Pinilla, Gutierrez & Florez, 2021	-	-	Antimoniato de meglumina + Alopurinol= 1	-	-

Fonte: Autora (2025)

Notas: LCP= formulação mista de lipossomas convencionais e PEGuilados

LMA= antimoniato de meglumina encapsulado em lipossomas nanométricos

Tabela 7- Características demográficas dos cães avaliados nos estudos

<b>Autor/ano</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo (M/F)</b>	<b>Porte</b>	<b>Raça</b>
Ayres <i>et al.</i> , 2022	>6 meses	NR	NR	NR
Vaz <i>et al.</i> , 2023	1-14	11/19	Porte pequeno, médio e grande.	1 Poodle, 2 Pinschers, 1 Labrador, 1 Terrier Brasileiro e 25 cães sem raça definida (SRD)
Dias <i>et al.</i> , 2020a	> 6 meses	NR	NR	NR
Araújo , Costa & Risso, 2018	2 anos	F	pequeno	SRD
Nery <i>et al.</i> , 2017	4,2 anos (média). 7 meses a 12 anos	16/19	Médio/grande	SRD (41,4%), Rotweiller, Pastor Alemão, Labrador e Boxer (14% cada)
Dias <i>et al.</i> , 2020b	G1= 54 meses G2= 49,3 meses G3= 48 meses	G1= 9/6 G2= 5/10 G3= 6/9	NR	57,8% (26/45) raças mestiças 42,2% (19/45) raças puras.
Brito <i>et al.</i> ,2021	9 meses e 14 dias	M	Médio	American

<b>Autor/ano</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo (M/F)</b>	<b>Porte</b>	<b>Raça</b>
				Staffordshire Terrier
Castro <i>et al.</i> , 2017	NR	NR	NR	NR
Garcia <i>et al.</i> , 2022	3 anos	M	pequeno	Pug
Santos <i>et al.</i> , 2020	> 1 ano	17/20	Pequeno/médio	37 SRD
Pinilla, Gutierrez & Florez, 2021	1 ano	M	NR	Schnauzer

Fonte: Autora (2025)

NOTAS: NR = não relatado.

Tabela 8 – Estadiamento clínico e tempo de seguimento dos estudos incluídos

<b>Autor/Ano</b>	<b>Estadiamento clínico da LVC</b>	<b>Tempo de seguimento</b>
Ayres <i>et al.</i> , 2022	NR	28 dias
Vaz <i>et al.</i> , 2023	G1= estágio II: 5 animais; Estágio III: 10 animais G2= Estágio I: 1 animal	360 dias

<b>Autor/Ano</b>	<b>Estadiamento clínico da LVC</b>	<b>Tempo de seguimento</b>
	Estágio II: 4 animais Estágio III: 9 animais	
Dias <i>et al.</i> , 2020a	NR	28 dias
Araújo , Costa & Risso, 2018	Estágio II	91 dias
Nery <i>et al.</i> , 2017	66,7 % Estágio II	360 dias
Dias <i>et al.</i> , 2020b	Estágio II	28 dias
Brito <i>et al.</i> ,2021	Estágio II	NR
Castro <i>et al.</i> , 2017	NR	201 dias
Garcia <i>et al.</i> ,2022	NR	30 dias
Santos <i>et al.</i> , 2020	8,1% estágio I, 78,4% estágio II 13,5% no estágio III.	250 dias
Pinilla, Gutierrez & Florez, 2021	NR	121

Fonte: Autora (2025)

Notas: NR=Não relatada

### 6.2.2 Eficácia clínica (melhora dos sinais clínicos)

A análise integrada dos estudos demonstra que o alopurinol, tanto em monoterapia quanto em associação com outros fármacos, promove melhora clínica significativa dos sinais associados à leishmaniose visceral canina (LVC), embora raramente resulte em cura clínica completa, especialmente quando empregado em protocolos de curta duração. Esse padrão é amplamente descrito na literatura, que reconhece o alopurinol como um fármaco predominantemente leishmaniostático, capaz de controlar a replicação parasitária, mas insuficiente para erradicar completamente o protozoário em períodos reduzidos de tratamento (Baneth; Solano-Gallego, 2015; Gizzarelli *et al.*, 2023).

Nos estudos de Dias *et al.* (2020b) e Ayres *et al.* (2022), a remissão clínica total foi incomum no ciclo inicial de 28 dias, independentemente do protocolo terapêutico utilizado, evidenciando que esse intervalo temporal é, em geral, insuficiente para a completa resolução da doença clínica. Tal achado é coerente com o entendimento fisiopatológico da LVC, caracterizada por infecção crônica, resposta imunológica desbalanceada e comprometimento multissistêmico progressivo, o que exige abordagens terapêuticas prolongadas e monitoradas (Toepp; Petersen, 2020; Baneth; Solano-Gallego, 2015).

Ainda assim, Ayres *et al.* (2022) observaram que um cão (6,7%) tratado com alopurinol em monoterapia atingiu remissão clínica total aos 29 dias, sugerindo que, embora incomum, a resposta completa pode ocorrer em situações pontuais. Essa variabilidade individual pode estar relacionada a maior exposição ao fármaco (dose e/ou frequência) em comparação a parte dos protocolos, além de variáveis do hospedeiro (estadiamento inicial, carga parasitária e competência imunológica), fatores reconhecidos como determinantes da resposta terapêutica na LVC (Amusatogui, 1998; Miró *et al.*, 2009; Baneth; Solano-Gallego, 2015).

De forma consistente, todos os estudos que avaliaram protocolos de curto prazo relataram melhora clínica parcial imediata, com redução dos escores clínicos e atenuação dos sinais sistêmicos, como anorexia, apatia e perda de peso (Dias *et al.*, 2020b; Ayres *et al.*, 2022). Esses efeitos podem ser explicados pelo mecanismo de ação do alopurinol, que interfere no metabolismo de purinas do parasito, reduzindo sua multiplicação e,

consequentemente, a inflamação sistêmica associada à infecção (Pfaller; Marr, 1974; Marr, 1991; Elion *et al.*, 1966).

Os dados quantitativos de escore clínico reforçam essa interpretação. Ayres *et al.* (2022) demonstraram reduções expressivas nos escores médios após 28 dias, especialmente no grupo tratado com alopurinol isolado (de  $14,2 \pm 8,4$  para  $5,7 \pm 5,3$ ), seguido pelos grupos tratados com miltefosina associada ao alopurinol e miltefosina isolada. Resultados semelhantes foram observados por Dias *et al.* (2020b), que reportaram reduções percentuais do escore clínico de 38,41% no grupo tratado com alopurinol, 35,07% no grupo miltefosina + alopurinol e 15,58% no grupo tratado apenas com miltefosina, aos 29 dias. Esses achados indicam que o alopurinol contribui de forma relevante para a atenuação dos sinais clínicos, mesmo em curto prazo, embora sem garantir resolução completa da doença, conforme já descrito em estudos clínicos e revisões anteriores (Ginel *et al.*, 1998; Cavaliero *et al.*, 1999; Miró *et al.*, 2009). Essas comparações devem ser interpretadas com cautela, pois os estudos podem diferir quanto ao instrumento de escore clínico, critérios de pontuação e gravidade basal dos grupos. Reduções absolutas e percentuais não são diretamente comparáveis entre estudos sem padronização do escore e ajuste para diferenças iniciais, especialmente na ausência de randomização.

Em protocolos com acompanhamento prolongado, os benefícios clínicos tornam-se mais evidentes e sustentados (conforme o sistema de estadiamento adotado no estudo). Vaz *et al.* (2023) observaram melhora do estadiamento clínico em ambos os grupos aos seis meses; contudo, apenas os cães que mantiveram o uso contínuo de alopurinol por 12 meses (G2) preservaram essa melhora ao final do acompanhamento. No grupo que interrompeu o alopurinol após 28 dias (G1), todos os cães regrediram para o Estágio IV da doença aos 12 meses, sugerindo perda de estabilidade clínica e piora do estadiamento ao final do seguimento. Esses achados corroboram a literatura que recomenda o uso do alopurinol como terapia de manutenção de longo prazo, especialmente em cães com doença moderada a grave (Miró *et al.*, 2009; Gizzarelli *et al.*, 2023; Brasileish, 2025).

De forma semelhante, Nery *et al.* (2017) demonstraram que mais de 70% dos cães tratados por 180 dias com metronidazol, cetoconazol e alopurinol foram reclassificados para o Estágio I, sem sinais clínicos aparentes, reforçando que a associação terapêutica e a duração do tratamento são determinantes para a estabilização clínica. Relatos de casos individuais também corroboram esses achados, com descrição de remissão completa de lesões cutâneas e

oculares entre 30 e 90 dias após o início de protocolos combinados, associada à recuperação do escore corporal e à normalização progressiva dos parâmetros laboratoriais (Araújo *et al.*, 2018; Brito *et al.*, 2021).

Em contrapartida, Pinilla, Gutiérrez e Flórez (2021) relataram recaída clínica dois meses após melhora inicial, reforçando o caráter recidivante da LVC e as limitações do controle clínico quando o tratamento é interrompido precocemente. Esse fenômeno é amplamente reconhecido e pode estar relacionado à persistência parasitária e à manutenção de nichos teciduais, sendo a possibilidade de redução de susceptibilidade ao alopurinol descrita na literatura em isolados de *L. infantum* associados a recaídas; entretanto, em relatos clínicos individuais, não é possível confirmar resistência sem testes específicos (Yasur-Landau *et al.*, 2016; Van *et al.*, 2020).

Em conjunto, os estudos analisados demonstram que o alopurinol está consistentemente associado à melhora clínica dos cães acometidos por leishmaniose visceral canina, sobretudo quando utilizado de forma contínua e em protocolos terapêuticos combinados. A redução dos escores clínicos, a atenuação dos sinais sistêmicos e a estabilização do estadiamento reforçam seu papel no controle clínico da doença. Em contrapartida, abordagens de curta duração ou interrupção precoce do tratamento tendem a associar-se à perda de estabilidade clínica e à reemergência dos sinais, evidenciando o caráter crônico e recidivante da LVC e a necessidade de estratégias terapêuticas prolongadas e monitoradas (Baneth; Solano-Gallego, 2015; Miró *et al.*, 2009; Brasileish, 2025).

#### 6.2.2.1 Marcadores Laboratoriais associados

A avaliação dos marcadores laboratoriais associados aos sinais clínicos reforça a interpretação de que a melhora clínica está ligada à redução da inflamação sistêmica e à melhora do estado clínico e proteico ao longo do acompanhamento. Vaz *et al.* (2023) observaram redução significativa da hipoalbuminemia, de 80% para 35%, dos cães ao final do estudo ( $p=0,003$ ), enquanto Dias *et al.* (2020a) demonstraram aumento significativo da albumina sérica no grupo tratado com miltefosina associada ao alopurinol (de  $1,99 \pm 0,16$  para  $2,38 \pm 0,13$  g/dL;  $p=0,001$ ). Em relatos de caso, Araújo *et al.* (2018) registraram elevação da albumina de 1,62 para 2,5 g/dL em três meses, evidenciando recuperação progressiva do estado inflamatório sistêmico. Esses achados refletem a redução do estímulo

inflamatório crônico e da produção exacerbada de imunocomplexos, mecanismos centrais na fisiopatologia da LVC (Greene, 2015; Jericó *et al.*, 2015).

No que se refere à série vermelha e às plaquetas, Dias *et al.* (2020b) observaram aumento dos eritrócitos nos grupos tratados com alopurinol, enquanto Vaz *et al.* (2023) relataram redução da trombocitopenia de 50% para 8,7% dos cães aos seis meses de tratamento. Entretanto, a persistência de anemia em até 75% dos animais ao final de 12 meses, especialmente no grupo sem uso contínuo de alopurinol, reforça o caráter crônico da doença e a necessidade de acompanhamento prolongado (Nelson; Couto, 2015; Jericó *et al.*, 2015). A normalização de parâmetros hematológicos e inflamatórios foi mais consistentemente observada nos protocolos combinados, como descrito por Dias *et al.* (2020b), Araújo *et al.* (2018) e Brito *et al.* (2021).

De forma integrada, os achados laboratoriais descritos nos estudos corroboram a melhora clínica observada, especialmente no que se refere à recuperação parcial do perfil proteico, à redução de marcadores inflamatórios e à melhora de parâmetros hematológicos ao longo do acompanhamento (Dias *et al.*, 2020a; Vaz *et al.*, 2023). Entretanto, a persistência de alterações laboratoriais em parcela significativa dos animais, mesmo após períodos prolongados de tratamento, reforça que a normalização laboratorial é frequentemente mais lenta e incompleta do que a resposta clínica, refletindo o caráter crônico da leishmaniose visceral canina e a manutenção de processos inflamatórios e imunomediados subjacentes (Baneth; Solano-Gallego, 2015). Esses resultados evidenciam a importância do monitoramento clínico-laboratorial contínuo na LVC, sobretudo em protocolos nos quais o alopurinol não é mantido como terapia de manutenção de longo prazo, conforme recomendado por consensos e diretrizes terapêuticas (Miró *et al.*, 2009; Brasileish, 2025).

### **6.2.3- Eficácia parasitológica (redução de carga/negativação e infectividade ao vetor)**

A avaliação da redução da carga parasitária e da negativação parasitológica, por sua vez, constitui um dos principais desfechos para a interpretação da eficácia terapêutica na LVC, refletindo não apenas a resposta clínica, mas também o impacto do tratamento sobre a persistência do parasito nos diferentes tecidos e sobre a infectividade ao vetor, aspecto de grande relevância epidemiológica (Dantas-Torres, 2024; Van B. L. *et al.*, 2020).

Em relação aos métodos parasitológicos diretos, Castro *et al.* (2017) relataram 100% de negatificação parasitária no fígado, por meio de qPCR, de cães tratados com antimoniato de meglumina lipossomal associado ao alopurinol, indicando elevada eficácia deste protocolo na redução da carga parasitária hepática. Resultados semelhantes foram parcialmente observados por Santos *et al.* (2020), que demonstraram que a formulação mista de lipossomas associada ao alopurinol (LCP + alopurinol) promoveu negatificação hepática em 77,7% dos cães (7/9) após quatro meses de tratamento, enquanto a formulação lipossomal convencional associada ao alopurinol (LC + alopurinol) resultou em apenas 33,3% (3/9) de negatificação. Esses achados sugerem que a formulação farmacêutica e o sistema de liberação do fármaco exercem influência relevante sobre a eficácia parasitológica, especialmente em órgãos com alta carga parasitária.

A análise por métodos moleculares, especialmente a qPCR, revelou um padrão distinto, caracterizado por elevada sensibilidade, porém menor taxa de negatificação completa. Vaz *et al.* (2023) demonstraram que 100% dos cães submetidos à associação de miltefosina com alopurinol contínuo por um ano tornaram-se negativos na pele por qPCR, indicando que protocolos prolongados e combinados são mais eficazes na redução da carga parasitária cutânea. Em contraste, Ayres *et al.* (2022) observaram que protocolos de curta duração, limitados a 28 dias, mantiveram 100% de positividade na pele, apesar de redução significativa da carga parasitária, evidenciando que a diminuição quantitativa do DNA parasitário nem sempre se traduz em negatificação completa. Achado semelhante foi descrito no relato de caso de Araújo *et al.* (2018), no qual houve redução expressiva da carga parasitária cutânea (de 221 para 5 cópias), porém com persistência detectável do DNA parasitário.

No que se refere à medula óssea, a negatificação parasitológica mostrou-se ainda mais rara. Santos *et al.* (2020) relataram 0% de negatificação nesse tecido, com detecção de parasitos em todos os cães avaliados após o tratamento, mesmo com o uso de formulações lipossomais associadas ao alopurinol. Vaz *et al.* (2023) observaram redução significativa da positividade na medula óssea, especialmente nos cães submetidos ao uso contínuo de alopurinol, embora a eliminação completa do parasito não tenha sido alcançada em todos os animais. Esses resultados corroboram o entendimento de que a medula óssea representa um importante sítio de persistência parasitária, sendo menos responsiva à erradicação completa, mesmo diante de protocolos terapêuticos eficazes do ponto de vista clínico. Esse comportamento é amplamente descrito na literatura, que reconhece a medula óssea como um

reservatório privilegiado de *Leishmania infantum*, devido à elevada densidade de células do sistema fagocítico-mononuclear e à capacidade do parasito de evadir à resposta imune local, dificultando a erradicação completa mesmo após melhora clínica evidente (Baneth; Solano-Gallego, 2015; Toepp; Petersen, 2020).

A avaliação da infectividade ao vetor, por meio do xenodiagnóstico, apresentou resultados particularmente relevantes do ponto de vista epidemiológico. Nery *et al.* (2017) demonstraram 100% de negatificação da capacidade de transmissão após um ano de tratamento com metronidazol, cetoconazol e alopurinol, indicando bloqueio completo da infectividade aos flebotomíneos. Da Silva *et al.* (2012) também utilizaram a negatificação no xenodiagnóstico como um dos critérios para definição de cura parasitológica. Esses achados reforçam que, mesmo na presença de persistência parasitária em determinados tecidos, a redução da infectividade ao vetor pode representar um importante benefício do tratamento, com impacto direto na dinâmica de transmissão da doença. Esse aspecto é considerado central nas estratégias contemporâneas de controle da leishmaniose, uma vez que a diminuição da infectividade canina contribui para a redução do risco zoonótico, mesmo na ausência de cura parasitológica completa (Dantas-Torres, 2024; Organização Mundial da Saúde, 2024; Van B. L. *et al.*, 2020).

Por outro lado, estudos baseados em cultura parasitológica e esfregaços citológicos evidenciaram que a negatificação nem sempre é permanente. Da Silva *et al.* (2012) consideraram a ausência de crescimento parasitário em cultura de medula óssea como critério de cura; entretanto, Pinilla, Gutiérrez e Flórez (2021) e Garcia *et al.* (2022) relataram a persistência ou reaparecimento de amastigotas em esfregaços de pele ou linfonodos em casos de recidiva clínica após a interrupção do tratamento. Esses achados reforçam a noção de que a negatificação parasitológica pode ser transitória, especialmente quando o tratamento é interrompido ou realizado por períodos insuficientes. Tal fenômeno já havia sido descrito em estudos clássicos e contemporâneos, que destacam a capacidade do parasito de permanecer em baixos níveis teciduais e reemergir clinicamente após a suspensão do tratamento, sobretudo em protocolos baseados em fármacos leishmaniosstáticos (Ginel *et al.*, 1998; Cavaliero *et al.*, 1999; Baneth; Solano-Gallego, 2015).

Em conjunto, os resultados desta revisão indicam que a negatificação parasitológica na leishmaniose visceral canina é fortemente dependente do método diagnóstico, do tecido avaliado, do protocolo terapêutico e da duração do tratamento. Enquanto métodos menos

sensíveis, como cultura e citologia, podem indicar negatificação aparente, técnicas moleculares, frequentemente, detectam persistência de DNA parasitário, especialmente em tecidos como pele e medula óssea. Esses achados corroboram o entendimento de que o alopurinol, embora eficaz na redução da carga parasitária e na diminuição da infectividade ao vetor, quando associado a fármacos leishmanicidas e utilizado de forma prolongada, não promove, na maioria dos casos, erradicação parasitológica completa, reforçando seu caráter predominantemente leishmaniostático. Essa interpretação está em consonância com a literatura farmacológica e clínica, que descreve o alopurinol como um inibidor da multiplicação parasitária, sem efeito leishmanicida direto, o que explica a persistência do parasito em nichos teciduais específicos (Pfaller; Marr, 1974; Marr, 1991; Elion *et al.*, 1966).

Assim, à luz das evidências disponíveis, o uso do alopurinol na prática clínica deve ser pautado pela individualização terapêutica, com monitoramento clínico e laboratorial periódico, incluindo avaliação renal, urinária e proteica, sobretudo em tratamentos de longa duração. A ausência de eventos adversos clínicos graves, na maioria dos estudos, não elimina a necessidade de vigilância contínua, mas sustenta o papel do alopurinol como um fármaco relevante e relativamente seguro no manejo da leishmaniose visceral canina, quando utilizado de forma criteriosa e com base em evidências. Essa recomendação é amplamente respaldada por manuais e diretrizes clínicas, que enfatizam o acompanhamento contínuo como estratégia fundamental para minimizar riscos e maximizar benefícios terapêuticos (Brasil, 2020; Baneth; Solano-Gallego, 2015; Nelson; Couto, 2015).

De forma geral, os resultados desta revisão sistemática indicam que o alopurinol desempenha papel relevante no manejo da leishmaniose visceral canina, especialmente como parte de protocolos terapêuticos combinados. Seu uso está associado à melhora clínica, redução da carga parasitária e diminuição da infectividade ao vetor, embora não promova cura parasitológica. A necessidade de uso contínuo, o risco de recaídas após a suspensão e a possibilidade de efeitos adversos reforçam a importância do acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso, bem como da individualização dos protocolos terapêuticos, conforme recomendado pelas diretrizes nacionais e internacionais (Brasil, 2014; Brasileish, 2025, Leishvet, 2011).

### **6.3 Análise crítica da segurança do uso do alopurinol em cães com leishmaniose, como subsídio para a prática clínica baseada em evidências**

A elevada heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos representa um dos principais entraves para a interpretação integrada dos resultados. Foram observadas variações expressivas quanto aos protocolos terapêuticos, doses de alopurinol, fármacos associados, duração do tratamento e critérios de avaliação clínica e laboratorial. Essa diversidade inviabilizou a realização de metanálise e limitou a comparação direta entre os estudos (Miró *et al.*, 2009; Gizzarelli *et al.*, 2023).

A ausência de padronização clínica dificulta não apenas a análise da eficácia, mas também a avaliação do perfil de segurança do alopurinol. Protocolos distintos podem mascarar efeitos adversos específicos ou superestimar benefícios clínicos, reforçando a necessidade de estudos prospectivos com delineamento mais homogêneo e critérios bem definidos para monitoramento clínico-laboratorial.

Para fins desta análise crítica, a segurança do alopurinol foi examinada em quatro domínios: (i) eventos adversos clínicos reportados durante o acompanhamento; (ii) alterações laboratoriais séricas renais e hepáticas (ureia, creatinina, enzimas hepáticas e proteínas); (iii) alterações urinárias e complicações do metabolismo de purinas (urinálise, sedimento, RPCU quando disponível e evidências de xantínúria/urólitos); e (iv) desfechos graves potencialmente relacionados ao curso clínico (óbitos e interrupções), reconhecendo o alto risco de confundimento pela progressão da LVC.

A análise da segurança do uso do alopurinol em cães com leishmaniose visceral canina (LVC), a partir dos estudos incluídos nesta revisão, evidencia um perfil de tolerabilidade clínica geralmente favorável, embora marcado por limitações metodológicas importantes que devem ser consideradas na prática clínica baseada em evidências. De modo geral, os achados convergem para a baixa ocorrência de eventos adversos clínicos atribuíveis diretamente ao fármaco, especialmente em protocolos de curta duração, conforme demonstrado por Ayres *et al.* (2022) e Dias *et al.* (2020a).

No estudo de Ayres *et al.* (2022), que avaliou cães tratados por 28 dias com alopurinol isolado ou em associação à miltefosina, não foram observados eventos adversos clínicos nem laboratoriais atribuíveis ao fármaco, mesmo com o uso de dose diária elevada (40 mg/kg/dia). Esses resultados corroboram observações semelhantes descritas por Dias *et*

*al.* (2020b), nas quais o uso do alopurinol, isoladamente ou em associação, não resultou em alterações clinicamente relevantes de ureia, creatinina ou enzimas hepáticas durante o curto período de acompanhamento. Tais achados reforçam a evidência de que o alopurinol apresenta boa tolerabilidade no curto prazo, mesmo em cães com comprometimento renal inicial associado à LVC. Embora evidências em humanos com doença renal prévia descrevam eventos renais raros associados ao alopurinol, a extrapolação direta para cães com LVC deve ser feita com cautela. Diante da escassez de estudos veterinários específicos em subgrupos com nefropatia concomitante, permanece prudente adotar avaliação basal e monitoramento renal e urinário seriados, principalmente em tratamentos prolongados e em animais com estadiamento avançado (Plevraki *et al.*, 2006 *apud* Jesus, 2017, p. 32).

Entretanto, a interpretação desses dados deve ser cautelosa, uma vez que ambos os estudos apresentam limitações temporais relevantes. Eventos adversos classicamente associados ao uso do alopurinol, como xantínúria, formação de urólitos de xantina e nefropatia obstrutiva, tendem a manifestar-se após uso prolongado (Ling *et al.*, 1997; Ariza, 2012) e não são plenamente detectáveis em protocolos com duração inferior a 30 dias, como os adotados por Ayres *et al.* (2022), Dias *et al.* (2020a) e Dias *et al.* (2020b).

A relevância do tempo de exposição ao fármaco torna-se mais evidente no estudo de Vaz *et al.* (2023), que avaliou cães submetidos ao uso contínuo do alopurinol por até 12 meses. Embora os autores não tenham descrito eventos adversos clínicos graves diretamente atribuídos ao alopurinol, observou-se aumento na proporção de cães com elevação de ureia e creatinina no grupo tratado por período prolongado, ainda que sem significância estatística. Esses achados também foram discutidos por Dias *et al.* (2020a), que destacam a dificuldade de distinção entre lesões renais decorrentes da progressão da LVC e possíveis efeitos cumulativos do tratamento, uma vez que a nefropatia imunomediada é manifestação frequente da doença.

A ausência de casos relatados de xantínúria, urolitíase ou obstrução urinária em Vaz *et al.* (2023) deve ser interpretada com cautela, visto que não houve monitoramento urinário sistemático, incluindo análise de sedimento urinário, o que limita a detecção de efeitos adversos subclínicos. Assim, a ausência de urólitos reportados não deve ser interpretada como ausência de risco. Em regimes de manutenção, recomenda-se incorporar monitoramento urinário periódico (urinálise com sedimento e, quando possível, quantificação proteica urinária) e vigilância para sinais clínicos compatíveis com urolitíase/obstrução, uma

vez que complicações podem permanecer subclínicas apesar de bioquímica sérica estável. Essa limitação metodológica também foi observada em Nery *et al.* (2017), cujo estudo, embora relevante do ponto de vista da eficácia clínica, não descreveu, de forma padronizada, eventos adversos nem apresentou dados quantitativos laboratoriais como desfechos de segurança farmacológica. Por outro lado, evidências importantes sobre eventos adversos associados ao uso prolongado e à dose elevada de alopurinol são apresentadas por dos Santos *et al.* (2020), em que alguns dos cães tratados com alopurinol por períodos superiores a 130 dias apresentaram urolitíase por xantina, como será discutido adiante.

Os relatos de caso incluídos nesta revisão (Araújo, Costa e Risso, 2018; Brito *et al.*, 2021; Garcia *et al.*, 2022;) reforçam, de forma consistente, a boa tolerabilidade clínica do alopurinol quando utilizado como parte de protocolos combinados. Em todos os casos, não houve necessidade de suspensão, redução ou substituição do fármaco devido a eventos adversos, e não foram descritas alterações laboratoriais graves atribuíveis ao seu uso. Ainda assim, por se tratarem de evidências de baixo nível, esses achados devem ser interpretados como complementares aos estudos experimentais, não permitindo estimativas robustas de risco. A exceção foi descrita por Pinilla, Gutiérrez e Flórez (2021), que relataram recaída clínica dois meses após o término do tratamento com antimoniato de meglumina associado ao alopurinol, sugerindo possível falha terapêutica e levantando a hipótese de resistência parasitária.

A resistência ao alopurinol emerge como um aspecto crítico na discussão sobre seu uso prolongado. Evidências experimentais e clínicas indicam que o uso contínuo do fármaco pode exercer pressão seletiva sobre populações de *Leishmania infantum*, favorecendo o surgimento de cepas resistentes (Yasur-Landau *et al.*, 2016; Van B. L. *et al.*, 2020). Esse fenômeno apresenta implicações não apenas clínicas, mas também epidemiológicas, considerando o papel do cão como reservatório doméstico da infecção.

O uso isolado do alopurinol, especialmente por períodos prolongados, tem sido associado a maior risco de seleção de parasitos resistentes, reforçando a importância de sua utilização em associação com fármacos leishmanicidas, conforme recomendado por diretrizes (Miró *et al.*, 2009; Brasileish, 2025; Leishvet, 2011.). A resistência parasitária compromete a eficácia terapêutica individual e pode impactar as estratégias de controle da leishmaniose em nível populacional, tornando-se um desafio ainda maior para a saúde pública veterinária.

Adicionalmente, o estudo de Castro *et al.* (2017) contribui de forma indireta para a avaliação da segurança hepática do alopurinol. Embora não tenha sido desenhado para análise clínica de toxicidade, os achados histopatológicos e imunohistoquímicos sugerem ausência de agravamento de lesões hepáticas e possível efeito antifibrótico associado ao uso do fármaco. Esses resultados corroboram a ausência de sinais de hepatotoxicidade descrita nos demais estudos incluídos, como Ayres *et al.* (2022), Dias *et al.* (2020b) e Vaz *et al.* (2023). Contudo, por se tratar de avaliação histopatológica em condições experimentais específicas, esses achados devem ser interpretados como hipótese geradora, e não como evidência conclusiva de hepatoproteção clínica generalizável.

A avaliação dos parâmetros laboratoriais renais e hepáticos nos estudos incluídos demonstra que o uso do alopurinol, isoladamente ou em associação a outros fármacos, apresenta perfil de segurança bioquímica favorável, especialmente em protocolos de curta duração. No estudo de Dias *et al.* (2020b), que comparou miltefosina, miltefosina associada ao alopurinol e alopurinol em monoterapia ao longo de 28 dias, não foram observadas elevações clinicamente relevantes de ureia e creatinina em nenhum dos grupos. Embora pequenas variações tenham sido registradas, como o aumento discreto da creatinina no grupo miltefosina ( $0,70 \pm 0,19$  para  $0,81 \pm 0,27$  mg/dL), esses valores permaneceram dentro dos limites de referência, não indicando comprometimento funcional renal atribuível ao tratamento.

De forma semelhante, no grupo tratado exclusivamente com alopurinol, observou-se redução média da ureia sérica ( $53,26 \pm 65,85$  para  $36,60 \pm 17,82$  mg/dL), sugerindo melhora do perfil renal possivelmente associada ao controle da inflamação sistêmica e da progressão da doença, mais do que a um efeito direto do fármaco. Esses achados corroboram estudos prévios que indicam que alterações renais iniciais em cães com LVC estão mais relacionadas à patogênese imunomediada da doença do que à toxicidade medicamentosa (Baneth *et al.*, 2012; Solano-Gallego *et al.*, 2011).

No que se refere à função hepática, Dias *et al.* (2020b) observaram elevação média das enzimas ALT (TGP) em todos os grupos após 28 dias, sendo mais expressiva no grupo tratado com miltefosina associada ao alopurinol ( $40,53 \pm 32,18$  para  $72,59 \pm 119,68$  UI/dL). No entanto, a ampla variabilidade dos dados e a ausência de correlação clínica com sinais de hepatotoxicidade sugerem que essas alterações refletem, em grande parte, a resposta

inflamatória sistêmica e a própria evolução da LVC, e não um efeito hepatotóxico direto do alopurinol (Jericó *et al.*, 2015; Greene, 2015).

A análise de biomarcadores sensíveis de lesão renal reforça essa conclusão. No estudo complementar de Dias *et al.* (2020a), que avaliou cistatina C e NGAL, marcadores precoces de injúria renal, observou-se redução significativa da cistatina C no grupo tratado com miltefosina associada ao alopurinol ( $6,74 \pm 1,96$  para  $2,61 \pm 0,63$  ng/mL), além de redução do NGAL ( $30,68 \pm 3,73$  para  $23,03 \pm 3,43$  ng/mL). Esses resultados indicam não apenas ausência de nefrotoxicidade, mas possível melhora da função renal subclínica após o controle da infecção, reforçando a boa tolerabilidade do alopurinol em curto prazo, inclusive quando associado a outros fármacos.

Em protocolos de longa duração, os dados disponíveis sugerem que alterações renais podem ocorrer, especialmente, em cães com doença avançada. Vaz *et al.* (2023), ao monitorarem cães por 12 meses em condições de campo, observaram que 20% dos que receberam alopurinol apenas por 28 dias apresentaram elevação de ureia ao final do acompanhamento. No grupo tratado com alopurinol contínuo, elevação concomitante de ureia e creatinina foi observada em 2 de 10 cães (20%), todos classificados em Estágio IV da doença. Esses achados indicam que as alterações laboratoriais renais estão fortemente associadas à progressão da LVC e ao estadiamento clínico avançado, mais do que ao uso prolongado do alopurinol em si, conforme já descrito por Baneth *et al.* (2012) e Solano-Gallego *et al.* (2017).

Os relatos de caso analisados reforçam essa interpretação. Araújo *et al.* (2018) demonstraram estabilidade da creatinina ao longo de 90 dias de acompanhamento, com valores variando de 0,51 para 0,76 mg/dL, além de melhora progressiva da relação proteína/creatinina urinária (RPCU), que reduziu de 0,48 para 0,1. Resultados semelhantes foram descritos por Brito *et al.* (2021) e Pinilla *et al.* (2021), nos quais os parâmetros bioquímicos permaneceram dentro dos limites de referência durante todo o tratamento combinado com alopurinol, sem evidências de toxicidade renal ou hepática.

Entretanto, alterações urinárias merecem atenção especial. Garcia *et al.* (2022) relataram persistência de proteinúria significativa (RPCU = 1,36) após 30 dias de tratamento, apesar da normalização da fosfatase alcalina. Esse achado reforça que a proteinúria pode persistir mesmo diante de melhora clínica e bioquímica sérica, refletindo lesão glomerular

crônica associada à LVC, independentemente do protocolo terapêutico adotado (Solano-Gallego *et al.*, 2011).

Por fim, o estudo de dos Santos *et al.* (2020) acrescenta uma dimensão importante à avaliação de segurança ao demonstrar que, embora os marcadores séricos de função renal e hepática (AST, ALT, ureia e creatinina) tenham permanecido dentro da normalidade em todos os grupos, aproximadamente 50% dos cães tratados com alopurinol apresentaram urolitíase por xantina identificada apenas na necropsia. Esse achado evidencia que complicações relacionadas ao metabolismo das purinas podem ocorrer mesmo na ausência de alterações laboratoriais séricas, reforçando a necessidade de monitoramento urinário periódico em tratamentos prolongados, conforme recomendado pelas diretrizes internacionais (Baneth; Solano-Gallego, 2015; LeishVet, 2011, Brasileish, 2025).

Além disso, alterações renais e hepáticas observadas em parte dos estudos frequentemente se confundem com a progressão natural da própria leishmaniose visceral canina, uma vez que a doença cursa com comprometimento sistêmico e renal significativo. Essa sobreposição dificulta a atribuição causal direta entre o uso do alopurinol e alterações laboratoriais, exigindo interpretação cautelosa dos achados (Baneth; Solano-Gallego, 2015; Nogueira; Ribeiro, 2015).

Tais alterações reforçam a importância do monitoramento laboratorial contínuo durante o tratamento da leishmaniose visceral canina, assim como a Brasileish 2025 também recomenda, de acordo com a gravidade do caso, o monitoramento laboratorial (Tabela 2). Embora o alopurinol seja considerado um fármaco de perfil relativamente seguro, especialmente quando comparado a outros agentes leishmanicidas, seu uso prolongado pode estar associado a alterações bioquímicas relevantes e formação de urólitos de xantina (Day *et al.*, 1994; katzung *et al.*, 2017).

Dessa forma, as elevações de ureia e creatinina e a presença de proteinúria observadas em parte dos estudos podem refletir tanto a progressão da doença quanto possíveis efeitos cumulativos do tratamento, tornando essencial a distinção clínica entre lesões decorrentes da infecção e eventos adversos associados ao uso do alopurinol (Baneth e Solano-Gallego, 2015; Brasil, 2020).

No que se refere às alterações hepáticas, a maioria dos estudos não identificou lesões graves, sendo descritas, principalmente, alterações compatíveis com resposta inflamatória crônica, como hiperglobulinemia e hipoalbuminemia, achados comuns na

leishmaniose visceral canina (Baneth; Sollano-Gallego, 2015). No entanto, um dos estudos incluídos abordou, de forma aprofundada, a avaliação hepática (Castro *et al.*, 2017), cujo objetivo central foi investigar o impacto do alopurinol sobre a fibropoiese hepática em cães com leishmaniose visceral. Diferentemente da maioria dos trabalhos que se limitam à análise de enzimas séricas, esse estudo realizou avaliação morfológica e imuno-histoquímica do fígado, demonstrando que o alopurinol exerceu efeito protetor significativo sobre a arquitetura hepática. Os autores observaram redução expressiva da deposição de colágeno e da extensão da fibrose nos animais tratados com alopurinol, sendo que o grupo submetido à monoterapia apresentou a menor deposição colagênica entre todos os grupos avaliados. Além disso, o tratamento com alopurinol foi associado à diminuição da reação inflamatória granulomatosa crônica, com menor número de granulomas intralobulares quando comparado aos grupos controle.

O estudo também demonstrou que o alopurinol contribuiu para o controle da hepatomegalia induzida pela inflamação da LVC, uma vez que o peso relativo do fígado foi menor nos grupos tratados com alopurinol, isolado ou em associação, em comparação ao grupo que recebeu apenas lipossomas vazios. Do ponto de vista mecanístico, os autores sugerem que o fármaco atua inibindo a ativação das células estelares hepáticas, principais responsáveis pela produção de colágeno após lesão tecidual. Essa hipótese é sustentada pela redução significativa da expressão de TGF- $\beta$ , citocina central no processo fibrogênico, bem como de marcadores de miofibroblastos, como vimentina e  $\alpha$ -actina. Adicionalmente, foi observada menor infiltração de macrófagos no parênquima hepático, evidenciada pela redução de células positivas para o antígeno L1 (calprotectina), indicando diminuição da quimiotaxia e da perpetuação do processo inflamatório local.

Esses achados reforçam que o alopurinol não atua apenas como um agente leishmaniostático, mas também desempenha papel relevante na preservação da integridade estrutural do fígado em cães com LVC. Assim, os resultados de Castro *et al.* (2017) complementam os dados bioquímicos apresentados por outros estudos incluídos nesta revisão, demonstrando que a ausência de alterações significativas nas enzimas hepáticas pode refletir não apenas segurança farmacológica, mas também um efeito protetor sobre a progressão da fibrose hepática associada à inflamação crônica da doença.

A ocorrência de óbitos e de interrupções precoces do tratamento, observada em parte dos estudos incluídos nesta revisão, deve ser interpretada com cautela e contextualizada

à luz da complexidade clínica e da evolução natural da leishmaniose visceral canina. Em grande parte dos casos, a mortalidade esteve associada a quadros avançados da doença, caracterizados por comprometimento sistêmico significativo, especialmente renal, hepático e hematológico, condições amplamente reconhecidas como importantes determinantes prognósticos negativos na LVC ( Baneth; Solano-Gallego, 2015; Nogueira-Ribeiro, 2015).

No estudo de Nery *et al.* (2017), foram registrados cinco óbitos entre os 35 cães avaliados, correspondendo a uma taxa de mortalidade de 14,28%, além de uma taxa de desistência acumulada de 40% ao longo do acompanhamento. De forma semelhante, Santos *et al.* (2020) relataram que, embora todos os animais tenham sido submetidos à eutanásia ao final do estudo, conforme o delineamento experimental, ocorreram três óbitos durante o acompanhamento, equivalentes a 8,10% da população avaliada, distribuídos entre os grupos tratados com alopurinol isolado (Allop), lipossomas convencionais associados ao alopurinol (LC Allop) e formulação mista de lipossomas associados ao alopurinol (LCP Allop). Embora a causa exata das mortes não tenha sido determinada, os próprios autores atribuíram esses desfechos, de forma predominante, à progressão natural da doença.

Resultados semelhantes foram observados por Vaz *et al.* (2023), que avaliaram 30 cães domiciliados naturalmente infectados. Nesse estudo, um animal do grupo submetido à miltefosina por 28 dias, associada ao alopurinol, por um ano (G2), morreu antes de completar o protocolo inicial de 28 dias. Ao final do acompanhamento, as taxas de mortalidade foram de 33% (5/15) no grupo tratado com miltefosina e alopurinol por 28 dias (G1) e de 29% (4/14) no grupo G2. Os autores destacam que, por se tratar de um ensaio clínico conduzido em cães domiciliados, com variabilidade no manejo clínico e no estado avançado da infecção em parte dos animais, a taxa de letalidade observada foi mais expressiva, sendo atribuída predominantemente à evolução natural da LVC e às comorbidades associadas.

Dessa forma, não é possível estabelecer relação causal direta entre os óbitos observados e o uso do alopurinol, uma vez que a progressão da própria doença, frequentemente, se sobrepõe aos efeitos farmacológicos, configurando um importante fator de confusão na avaliação da segurança terapêutica. A literatura reconhece que a insuficiência renal crônica, a glomerulonefrite imunomediada e as alterações hepáticas associadas à LVC constituem causas frequentes de mortalidade, independentemente do protocolo terapêutico adotado (Baneth; Solano-Gallego,2015; Nelson; Couto, 2015).

No que diz respeito às interrupções do tratamento, o estudo de Nery *et al.* (2017) evidenciou que ocorreram majoritariamente em decorrência de fatores extraclínicos, como baixa adesão dos tutores aos protocolos propostos, limitações financeiras e desistência em realizar exames de monitoramento, mais do que por eventos adversos atribuíveis ao alopurinol. Esses achados refletem limitações inerentes aos estudos clínicos em LVC, especialmente em contextos de atendimento público ou universitário, nos quais a padronização do seguimento e a continuidade terapêutica nem sempre são plenamente garantidas (Miró *et al.*, 2009; Baneth; Solano-Gallego, 2015).

Cabe destacar que a maioria dos estudos incluídos não apresentou critérios padronizados para a atribuição causal entre óbito, interrupção do tratamento e uso do fármaco, tampouco análises específicas de sobrevida ou estratificação dos desfechos conforme o estadiamento clínico da doença. Essa lacuna metodológica dificulta a distinção entre eventos decorrentes da evolução natural da LVC e potenciais efeitos adversos relacionados ao tratamento, limitando a interpretação desses desfechos como indicadores diretos de falha terapêutica ou insegurança do alopurinol. Assim, os óbitos e interrupções observados reforçam a necessidade de acompanhamento clínico rigoroso, estratificação adequada da gravidade da doença e individualização dos protocolos terapêuticos, especialmente em cães com comprometimento orgânico avançado.

Como implicação para a prática, os dados sugerem que o risco de eventos adversos subclínicos aumenta com a duração do uso, especialmente em regimes de manutenção. Assim, a decisão terapêutica deve incorporar avaliação basal e seguimento clínico-laboratorial e urinário compatíveis com a gravidade do caso, com atenção particular à proteinúria persistente e a complicações do metabolismo de purinas, que podem não se refletir em alterações séricas.

Em conjunto, os dados indicam que o alopurinol apresenta perfil de segurança renal e hepática favorável na maioria dos protocolos avaliados, especialmente em curto e médio prazo. As alterações laboratoriais observadas estão predominantemente relacionadas à gravidade e à progressão da LVC, e não a efeitos tóxicos diretos do fármaco. No entanto, o risco de complicações subclínicas, como urolitíase por xantina e proteinúria persistente, reforça a importância do acompanhamento clínico-laboratorial contínuo, com avaliação sérica e urinária regular, sobretudo em regimes de uso prolongado.

## 7- CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática permitiu sintetizar criticamente o papel do alopurinol no manejo da leishmaniose visceral canina, com foco em eficácia clínica, impacto sobre carga parasitária, segurança e implicações para a prática baseada em evidências. Em relação à melhora clínica, o conjunto de estudos sugere benefício mais consistente quando o alopurinol é utilizado de forma contínua e como componente de protocolos combinados, enquanto a monoterapia e/ou esquemas de curta duração se associam a maior instabilidade clínica e risco de recaídas após a suspensão. Quanto ao controle parasitológico, os dados indicam redução de carga; porém, a negatificação completa é inconsistente e depende do método e do tecido avaliados, de modo que melhora clínica não deve ser interpretada como cura parasitológica.

As evidências em relação à sobrevida permanecem insuficientes e heterogêneas para conclusões robustas, configurando lacuna relevante. Do ponto de vista da segurança, os achados apontam tolerabilidade geralmente favorável no curto e médio prazo, mas não permitem concluir com segurança sobre regimes prolongados, sobretudo pela detecção incompleta de eventos urinários relacionados ao metabolismo de purinas.

Assim, o alopurinol permanece como opção terapêutica relevante, desde que empregado de forma criteriosa e individualizada, com monitoramento clínico-laboratorial e urinário compatível com a gravidade do caso, preferencialmente em protocolos combinados. Estudos prospectivos com seguimento prolongado, padronização de desfechos (incluindo sobrevida) e monitoramento urinário sistemático são necessários para definir, com maior robustez, efetividade, segurança em longo prazo e impactos epidemiológicos do tratamento.

## 8- LIMITAÇÕES E PROJEÇÕES FUTURAS

Uma limitação metodológica relevante desta revisão refere-se ao fato de que as etapas de seleção, elegibilidade, extração de dados e avaliação do risco de viés foram conduzidas por um único revisor. Embora diretrizes do PRISMA admitam essa estratégia em cenários de restrição de tempo e recursos, ela está associada a maior risco de erro e à possibilidade de exclusão inadvertida de estudos potencialmente elegíveis. Estudos metodológicos indicam que a triagem realizada por um único revisor pode deixar de identificar aproximadamente 10% a 15% dos estudos relevantes quando comparada à triagem dupla independente (Waffenschmidt *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2020; Gartlehner *et al.*, 2020).

Assim, apesar da aplicação sistemática dos critérios de elegibilidade e do registro das etapas no fluxograma PRISMA, não se pode descartar completamente a ocorrência de viés de seleção.

Outra limitação importante decorre da elevada heterogeneidade dos estudos incluídos. Houve variabilidade nos delineamentos, nos esquemas terapêuticos (monoterapia e combinações), nas doses e duração do alopurinol, além de diferenças no tempo de acompanhamento e nos desfechos clínicos e laboratoriais avaliados. Essa diversidade reduziu a comparabilidade direta entre estudos e inviabilizou a realização de metanálise, restringindo a síntese à abordagem qualitativa. Além disso, parte dos trabalhos apresentou caracterização incompleta da população estudada, com reporte inconsistente de variáveis como idade, sexo, porte, raça e estadiamento clínico, limitando análises estratificadas por gravidade da doença.

A predominância de acompanhamentos relativamente curtos também representa limitação central, sobretudo para a avaliação de segurança. Eventos adversos classicamente associados ao uso prolongado do alopurinol, como xantínúria, urolitíase por xantina e alterações renais subclínicas, tendem a emergir após meses de tratamento contínuo e podem não ser detectados em protocolos de curta duração. Soma-se a isso o fato de que, em vários estudos, faltaram instrumentos de monitoramento específicos e padronizados, como urinálise seriada com avaliação do sedimento, parâmetros urinários quantificáveis e critérios uniformes, para identificação e classificação de eventos adversos, o que aumenta o risco de subnotificação.

Em razão dessas limitações, a generalização dos achados deve ser feita com cautela. As evidências disponíveis sugerem tendências relevantes para eficácia e segurança, porém a heterogeneidade de protocolos, desfechos e monitoramento restringe inferências comparativas e impede conclusões definitivas, especialmente sobre regimes prolongados.

Diante desse cenário, são necessárias pesquisas com delineamentos mais robustos e maior padronização. Estudos prospectivos, controlados, com amostras maiores e acompanhamento a médio e longo prazo são importantes para caracterizar, com maior precisão, a efetividade e, principalmente, a segurança do alopurinol em uso contínuo. Recomenda-se que esses estudos incorporem rotinas mínimas de monitoramento clínico, laboratorial e urinário (incluindo urinálise com sedimento e parâmetros urinários quantificáveis), além de critérios claros para definição, classificação e acompanhamento de

eventos adversos; quando factível, a inclusão de biomarcadores renais sensíveis pode fortalecer a detecção de lesões subclínicas.

Por fim, revisões sistemáticas futuras podem reduzir o risco de viés ao empregar revisores independentes em todas as etapas, ampliar bases de dados e incluir literatura cinzenta, medidas que aumentam a abrangência e robustez da síntese. Esses avanços são relevantes para qualificar a prática clínica veterinária, baseada em evidências, no manejo da leishmaniose visceral canina.

## REFERÊNCIAS

- AMUSATEGUI, I. **Tratamiento de la leishmaniosis canina: valoración, caracterización y comparación de la respuesta a distintos protocolos a base de antimonio de meglumine (asociado o no a alopurinol)**. Universidad Complutense de Madrid. 328p. 1998.
- ARAÚJO, C. M. C.; COSTA, A. S.; RISSO, J. M. R. **Uso da miltefosina como terapia combinada em leishmaniose visceral canina: relato de caso**. Enciclopédia Biosfera, Goiânia, v. 15, n. 27, p. 106–116, 2018. Disponível em: [10.18677/EnciBio\\_2018A79](https://doi.org/10.18677/EnciBio_2018A79). Acesso em: 7 jul. 2025.
- ARIZA, P. C. **Epidemiologia da urolitíase de cães e gatos**. Seminário apresentado na Universidade Federal de Goiás, 2012. Disponível em: [https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/Paula\\_Costa\\_1c.pdf](https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/Paula_Costa_1c.pdf). Acesso em: 19 dez. 2025.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO-ABINPET. **Informações gerais do setor**. Disponível em: <https://abinpet.org.br/informacoes-gerais-do-setor/>. Acesso em: 22 jul. 2025.
- AYRES, E. C. B. S. et al. Clinical and parasitological impact of short-term treatment using miltefosine and allopurinol monotherapy or combination therapy in canine visceral leishmaniasis. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 31, n. 3, p. 1–10, 2022. Disponível em: [10.1590/S1984-29612022040](https://doi.org/10.1590/S1984-29612022040). Acesso em: 7 de jul. 2025
- BANETH, G.; SOLANO-GALLEGO, L. Leishmanioses. In GREENE, C.E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 1608–1640.
- BARROS, V. et al. Análise epidemiológica da Leishmaniose no Brasil nos anos de 2018 a 2023. **Journal of Medical and Biosciences Research**, v. 2, n. 1, p. 961–968, 19 fev. 2025. Disponível em: <https://journalmbr.com.br/index.php/jmbr/article/view/527>. Acesso em: 20 nov. 2025.
- BRASIL. Conselho Federal de Medicina Veterinária. Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária. **Guia de bolso: leishmaniose visceral**. 1. ed. Brasília, DF: CFMV, 2020. 194 p. Disponível em: [https://crmvsp.gov.br/wp-content/uploads/2021/02/guia-bolso-leishmaniose\\_v2.pdf](https://crmvsp.gov.br/wp-content/uploads/2021/02/guia-bolso-leishmaniose_v2.pdf). Acesso em: 21 de jul. 2025.
- BRASIL. Decreto nº 51.838, de 14 de março de 1963. **Baixa normas técnicas especiais para o combate às leishmanioses**. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 19 mar. 1963. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/1950-1969/d51838.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1950-1969/d51838.htm). Acesso em: 23 nov. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel de Monitoramento das Leishmanioses — Plataforma de análise em tempo real baseada em Elastic Stack**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [sd.]. Disponível em: <https://leishmanioses.aims.gov.br/app/dashboards>. Acesso em: 22 jul. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral** .1. ed., 5. reimpr. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 120 p.

BRASILEISH. **Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da leishmaniose canina na América Latina**. Edição Brasileish 2025. [S.l.]: Brasileish, 2025.

CABRAL, F. G. DE S.; SAVALLI, C. Sobre a relação humano-cão. **Psicologia USP**, v. 31, 2020. Disponível em :<https://doi.org/10.1590/0103-6564e190109>. Acesso em 21 de jul. 2025.

CARDOSO, S.F. **Levantamento de fauna de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e infecção natural por *Leishmania spp.* no município de Tubarão**, Santa Catarina, Brasil. 2021. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e do Desenvolvimento) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/229795>. Acesso em 21 nov. 2025.

CASTRO, R. S. *et al.* Hepatic fibropoiesis in dogs naturally infected with *Leishmania (Leishmania) infantum* treated with liposome-encapsulated meglumine antimoniate and allopurinol. **Veterinary Parasitology**, v. 250, p. 22–29, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.12.005>. Acesso em 7 jul. 2025.

CAVALIERO, T. *et al.* Clinical, Serologic, and Parasitologic Follow-Up after Long-Term Allopurinol Therapy of Dogs Naturally Infected with *Leishmania infantum*. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 4, p. 330, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(1999\)013%3C0330:csapfu%3E2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(1999)013%3C0330:csapfu%3E2.3.co;2). Acesso em: 3 dez. 2025.

DANTAS-TORRES, F. *et al.* Canine leishmaniasis control in the context of One Health. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 12, p. E1–E4, 2019. Disponível em: 10.3201/eid2512.190164. Acesso em: 19 nov.2025.

DANTAS-TORRES, F. Canine leishmaniasis in the Americas: etiology, distribution, and clinical and zoonotic importance. **Parasites & Vectors**, v. 17, n. 1, 30 abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06282-w>. Acesso em 19 de nov. 2025.

DAY, R. O. *et al.* New uses for allopurinol. **Drugs**, v.38, n. 3, 339-344, set. 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003495-199448030-00002>. Acesso em: 17 dez. 2025.

DE SOUSA BRITO, A. I. Leishmaniose visceral em canino: relato de caso. **Pubvet**, , v. 15, n. 12, p. 1–6, 2021. Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/449>. Acesso em: 7 jul. 2025.

DIAS, A. F.L.R *et al.* Comparative study of the use of miltefosine, miltefosine plus allopurinol, and allopurinol in dogs with visceral leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 217, p. 1–9, 2020b. Disponível em: 10.1016/j.exppara.2020.107947. Acesso em: 7 jul. 2025.

DIAS, A. F. L. R. et al. Monitoring of serum and urinary biomarkers during treatment of canine visceral leishmaniasis. **Veterinary World**, v. 13, n. 8, p. 1620–1626, 2020a. Disponível em: [10.14202/vetworld.2020.1620-1626](https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.1620-1626). Acesso em: 7 jul. 2025.

DOS SANTOS, C. C. P. et al. Therapeutic efficacy of a mixed formulation of conventional and PEGylated liposomes containing meglumine antimoniate, combined with allopurinol, in dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, e00234-20, 2020. Disponível em: [10.1128/AAC.00234-20](https://doi.org/10.1128/AAC.00234-20). Acesso em: 7 jul. 2025.

ELION, G. B. et al. Metabolic studies of allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. **Biochemical Pharmacology**, v. 15, n. 7, p. 863–880, jul. 1966. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(66\)90163-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(66)90163-8). Acesso em: 17 dez 2025.

GARCIA, C. et al. Leishmaniose visceral canina na região norte do estado do Rio Grande do Sul. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. 1–7, 2022. Disponível em: [10.33448/rsd-v11i14.36074](https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36074). Acesso em: 7 jul.2025.

GARTLEHNER, G. et al. Single-reviewer abstract screening missed 13 percent of relevant studies: a crowd-based, randomized controlled trial. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 121, n. 1, p. 20–28, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.01.005>. Acesso em: 10 dez. 2025.

GINEL, P. J. et al. Use of allopurinol for maintenance of remission in dogs with leishmaniasis. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 6, p. 271–274, jun. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03649.x>. Acesso em: 17 dez. 2025.

GIZZARELLI, M. et al. Retrospective Long-Term Evaluation of Miltefosine-Allopurinol Treatment in Canine Leishmaniosis. **Pathogens**, v. 12, n. 7, p. 864–864, 22 jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens12070864>. Acesso em: 17 dez. 2025.

GRAHAM, S. et al. Pharmacodynamics of oxypurinol after administration of allopurinol to healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, n. 4, p. 299–304, abr. 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1996.03116.x>. Acesso em: 17 dez.2025.

GREENE, Craig E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. xiv, 1387 p. ISBN 9788527726900. Acesso em: 22 jul. 2025.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **População de animais de estimação no Brasil – 2013**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. Elaboração: Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET). Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camara-s-tematicas/insumos-agropecuarios/anos-anteriores/ibge-populacao-de-animais-de-estimacao-no-brasil-2013-abinpet-79.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2025.

JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, c2015. xx, 2394 p. (2). ISBN 9788527726436. Acesso em: 21 de jul . 2025.

JESUS, C. DE. **Farmacocinética do alopurinol em cães tratados para leishmaniose visceral naturalmente adquirida**. 2017. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos) – Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017. Disponível em: <http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/31746>. Acesso em: 17 dez. 2025.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Checklist for case reports**. Adelaide: JBI, 2017. Disponível em: [https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI\\_Critical\\_Appraisal-Checklist\\_for\\_Case\\_Reports2017\\_0.pdf](https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Reports2017_0.pdf). Acesso em: 8 dez. 2025.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Checklist for quasi-experimental studies (non-randomized experimental studies): critical appraisal tools for use in JBI systematic reviews**. Adelaide: JBI, 2020. Disponível em: [https://jbi.global/sites/default/files/2020-08/Checklist\\_for\\_Quasi-Experimental\\_Appraisal\\_Tool.pdf](https://jbi.global/sites/default/files/2020-08/Checklist_for_Quasi-Experimental_Appraisal_Tool.pdf). Acesso em: 8 dez. 2025.

KATZUNG, B.G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: Artmed; Rio de Janeiro: Grupo A, 2017. 1216 p.

LING, G. V.; CASE, L. C.; NELSON, H.; HARROLD, D. R.; JOHNSON, D. L.; VULLIET, P. R. Pharmacokinetics of allopurinol in Dalmatian dogs. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** v. 20. P. 134 – 138, 1997. Disponível em: 10.1046/j.1365-2885.1997.00817.x. Acesso em: 19 nov. 2025.

LONGONI, S. S. *et al.* *Leishmania infantum* secreted iron superoxide dismutase purification and its application to the diagnosis of canine Leishmaniasis. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, v. 36, n. 5, p. 499–506, set. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2013.05.004>. Acesso em: 17 dez. 2025.

MARR, J. J. Purine analogs as chemotherapeutic agents in leishmaniasis and American trypanosomiasis. **The Journal of laboratory and clinical medicine**, v. 118, n. 2, p. 111–9, ago. 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1906917/>. Acesso em: 17 dez. 2025.

MARTINEZ, S.; MARR, J. J. Allopurinol in the Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis. **New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 11, p. 741–744, 12 mar. 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejm199203123261105>. Acesso em: 17 dez. 2025.

MAZZUCO, N. J. R. **Leishmaniose visceral canina: estudo retrospectivo de 100 casos entre 2021 e 2024 em Santa Maria – RS**. 2025.38 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Catarina, Curitibanos, 2025. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/266818>. Acesso em: 5 jan. 2026.

MIRÓ, G. *et al.* Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5-6, p. 397–404, out. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00824.x>. Acesso em: 18 dez. 2025.

MURREL, G. A.; RAPEPORT, W. G. Clinical Pharmacokinetics of allopurinol. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 11, p. 343-353, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003088-198611050-00001>. Acesso em: 17 dez. 2025.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5 ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2015.

NOGUEIRA, F. S.; RIBEIRO, V. M. Leishmaniose visceral. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Eds.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

NERY, G *et al.* **Avaliação da infectividade parasitária a *Lutzomyia longipalpis* por xenodiagnóstico em cães tratados para leishmaniose visceral naturalmente adquirida**. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 37, n. 7, p. 701–707, 2017. Disponível em: 10.1590/S0100-736X2017000700009. Acesso em: 7 de jul. 2025.

OLIVEIRA, V. J. DE *et al.* Epidemiologia da leishmaniose visceral humana no Brasil: perspectivas da atenção à saúde pública pelo prisma da Medicina Veterinária. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. 1–15, 14 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37034>. Acesso em: 21 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Leishmanioses: informe epidemiológico da Região das Américas**. n. 13, dez. 2024. Washington, D.C.: OPS, 2024. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>. Acesso em: 22 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Leishmaniasis**. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 22 jul. 2025.

PENTEADO, M.A.B. **Investigações sobre a relação entre o ser humano e os cães no mundo contemporâneo: a memória do ethos**. 2021.121f.Dissertação (Mestrado em Psicologia Clínica) - Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021. Disponível em: [doi.org/10.11606/D.47.2021.tde-09032022-170710](https://doi.org/10.11606/D.47.2021.tde-09032022-170710). Acesso em: 21 de jul 2025.

PFALLER, M. A.; MARR, J. J. Antileishmanial Effect of Allopurinol. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 5, n. 5, p. 469–472, 1 maio 1974. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.5.5.469>. Acesso em: 18 dez. 2025.

PINILLA, J. C.; GUTIERREZ, A.; FLOREZ, A. A. Canine visceral leishmaniasis in Colombia resistant to the treatment of choice (meglumine antimoniate plus allopurinol).

**International Journal of Veterinary Science**, 2021. Disponível em: 10.47278/journal.ijvs/2021.103. Acesso em: 7 de jul. 2025.

SHAPIRO, T. A. *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of allopurinol riboside. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 49, n. 5, p. 506–514, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/clpt.1991.61>. Acesso em: 18 dez. 2025.

SILVA, L. R. S. da; *et al.* Análise dos benefícios do desenvolvimento de vacinas contra Leishmaniose em relação ao tratamento clássico. **Contribuciones a las ciencias sociales**, [S. l.], v.17, n.6, p.1-21, 2024. Disponível em: <https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/7407>. Acesso em: 20 nov. 2025.

SOLANO-GALLEGO, L.; MIRÓ, G.; KOUTINAS, A.; CARDOSO, L.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; BOURDEAU, P.; OLIVA, G.; BANETH, G.; THE LEISHVET GROUP. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites & Vectors**, v. 4, p. 86, 2011. Disponível em: 10.1186/1756-3305-4-86. Acesso em: 20 nov. 2025.

TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. **Parasitologia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

TOEPP, A. J.; PETERSEN, C. A. The balancing act: Immunology of leishmaniosis. **Research in Veterinary Science**, v. 130, p. 19–25, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.004>. Acesso em: 21 nov. 2025.

UNIFAL-MG. **Leishmania. Atlas de Parasitologia**. Projeto de Extensão Universitária. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/atlasdeparasitologia/leishmania/>. Acesso em: 21 nov. 2025.

VAN B. L. *et al.* Sand fly studies predict transmission potential of drug resistance. **Trends in Parasitology**, v. 36, n. 9, p. 785–795, 2020. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922\(20\)30181-1](https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922(20)30181-1). Acesso em: 21 nov. 2025.

VAZ, T. P. *et al.* Clinical and laboratory response of domiciled dogs with visceral leishmaniasis treated with miltefosine and allopurinol. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, p. 1–12, 2023. Disponível em: 10.3390/tropicalmed8100472. Acesso em: 7 jul. 2025.

WAFFENSCHMIDT, S. *et al.* Single Screening versus Conventional Double Screening for Study Selection in Systematic reviews: a **Methodological Systematic Review**. **BMC Medical Research Methodology**, v. 19, n. 1, 28 jun. 2019. Disponível em: 10.1186/s12874-019-0782-0. Acesso em: 18. dez. 2025.

WANG, Z. *et al.* Error rates of human reviewers during abstract screening in systematic reviews. **PLOS ONE**, v. 15, n. 1, p.1-8, 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pone.0227742>. Acesso em: 18 dez. 2025.

YASUR-LANDAU, D. *et al.* Allopurinol Resistance in *Leishmania infantum* from Dogs with Disease Relapse. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 1, p. e0004341, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004341>. Acesso em: 18 dez. 2025.

## ANEXOS

ANEXO A- Lista de verificação de avaliação crítica JBI para relatos de casos



### JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:    Include     Exclude     Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

---



---



---

## ANEXO B- Lista de verificação de avaliação crítica JBI para estudos quase-experimentais

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR QUASI-EXPERIMENTAL STUDIES

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was there a control group?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

---



---



---