

**USO DO ALOPURINOL E ASSOCIAÇÕES COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA**

USE OF ALLOPURINOL AND ASSOCIATIONS AS ALTERNATIVE TREATMENT FOR CANINE VISCERAL LEISHMANIASIS

**Tayana Camila Martins Siebra**

Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

**Isadora Machado Teixeira Lima**

Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

**RESUMO**

O presente trabalho consiste em apresentar informações sobre experimentações utilizando protocolos alternativos em animais com leishmaniose visceral canina (LVC). A eutanásia dos cães tem sido bastante criticada pelo fato de que não surte efeito de redução das taxas da doença e que o tratamento dos animais seria uma opção para o controle da LVC. A polêmica fez com que o governo federal brasileiro regulamentasse um medicamento veterinário importado para o tratamento dos cães, porém a dificuldade de acesso ao mesmo levou os veterinários às experimentações de protocolos de baixo custo que se mostrassem eficazes no combate à LVC. Alguns animais apresentaram respostas positivas às diferentes drogas com custo bem mais baixo do que o medicamento que foi legalizado pelo governo. Assim, por esse motivo, a pesquisa teve como objetivo, por meio de uma visão crítica, discutir e avaliar esses tratamentos utilizados para controlar a LVC. Os protocolos consistiram na administração do medicamento de uso humano (alopurinol), que mostrou ter função leishmanioestática aliada a outros compostos, como antimicrobianos, antiparasitários e antifúngicos. O presente estudo se dá por meio de uma revisão de literatura narrativa e os artigos selecionados abordaram o uso do alopurinol associado a outras drogas e seus efeitos para o controle da LVC. Os resultados encontrados mostram que esses tratamentos levaram à diminuição dos seguintes achados laboratoriais: sinais clínicos da doença, carga parasitária do animal e infectividade ao mosquito transmissor. Assim, conclui-se que esses protocolos alcançaram as expectativas de eficácia e segurança para combater a leishmaniose visceral canina.

**Descritores:** Alopurinol. Cães. Leishmaniose.

**ABSTRACT**

This paper aims to present information on experiments using alternative protocols in animals with canine visceral leishmaniasis (CVL). The euthanasia of dogs has been widely criticized for the fact that it does not have the effect of reducing the rates of the disease and that the treatment of animals would be an option for the control of CVL. The controversy made the Brazilian federal government to regulate an imported veterinary medicine for the treatment of dogs, however, the difficulty of access to it led veterinarians to experiment with low cost protocols that would be effective in combating CVL. Some animals showed positive reactions to different drugs with much lower cost than the drug that was legalized by the government. Thus, for this reason, this research aimed, through a critical view, to discuss and evaluate these treatments used to control CVL. The protocols consisted of the administration of the human medicine (allopurinol), which showed to have a function to stop the multiplication of the disease, allied to other compounds, such as antimicrobials, antiparasitic and antifungals. The present study is based on a review of narrative literature and the selected papers addressed the use of allopurinol associated with other medicines and their effects for the control of CVL. The results show that these treatments led to a decrease in the following laboratory findings: clinical signs of the disease, parasite load of the animal, and infectivity to the transmitting mosquito. Thus, it is concluded that these protocols reached the expectations of efficacy and safety to combat canine visceral leishmaniasis.

**Keywords:** Allopurinol. Dogs. Leishmaniasis.

## 1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária endêmica no Brasil, causada pelo protozoário *Leishmania* sp. e transmitida pelo mosquito vetor *Lutzomyia longipalpis*. Desde 1950, existiam diversas formas de controle da doença, em que basicamente teríamos a detecção da doença em humanos e animais, o combate ao mosquito transmissor e, com os inquéritos de diagnósticos, viria o tratamento dos casos humanos e a eliminação dos cães infectados (COSTA; VIEIRA, 2001, citado por OLIVEIRA; ANTONIO; PICCININ, 2008). Contudo, essa medida de controle, que consiste na eutanásia dos animais reservatórios da leishmaniose, vem sendo questionada pelo fato dos cães serem de grande valor afetivo para os seus donos (WHO, 1990, conforme OLIVEIRA; ANTONIO; PICCININ, 2008).

Por ser a principal medida adotada, a eutanásia vem sendo criticada, pois em áreas em que ela é eventualmente empregada não se observa nenhum impacto na expansão da doença, mas sim as taxas de incidência de casos aumentando no decorrer dos anos. Desta forma, vários autores vêm questionando a eutanásia como medida de controle da leishmaniose visceral canina (LVC), pelo fato de que não se comprovou a eficácia desse método na redução das taxas da doença (BARRETO *et al.*, 2011; COSTA, 2011; DANTAS-TORRES, 2007; MAROLI *et al.*, 2010; PASSANTINO; RUSSO; COLUCCIO, 2010; QUINNELL; COURTENAY, 2009 apud NERY *et al.*, 2017).

Segundo a literatura, o tratamento dos cães soropositivos seria uma opção ao combate à LV, já que evidências apontam que há uma possível queda da carga do parasito nos cães e a diminuição da infectividade ao mosquito transmissor. Apesar disso, havia uma grande resistência dos órgãos de saúde pública sobre a liberação do tratamento desses cães, devido aos perigos que circundavam essa alternativa. Dentre tais perigos, destaca-se a manutenção de focos da infecção por tratar cães reservatórios da doença, podendo desenvolver assim a resistência do parasito aos medicamentos que hoje são utilizados no tratamento humano da LV. Além disso, até o momento não existia fármaco seguro e eficaz que pudesse impedir o risco de transmissão da doença (DONATO *et al.*, 2013).

Devido a toda essa discussão, o governo brasileiro optou por regulamentar um medicamento importado chamado Milteforan, utilizado na Europa para tratamento da LVC e que atualmente é o único que é autorizado para o tratamento dos animais com a doença no Brasil. Porém, o custo desse medicamento tem dificultado o acesso ao mesmo, fazendo com que a sociedade buscasse outras alternativas para solucionar a doença nos seus animais (MIDIAMAX, 2017).

Visando ofertar outras opções mais acessíveis, nos últimos anos a comunidade científica médico-veterinária vem realizando experimentações utilizando protocolos alternativos para tratamento de cães com LV (OLIVEIRA; ANTONIO; PICCININ, 2008). Os protocolos que estão sendo utilizados são o uso do alopurinol, medicamento de linha humana usado para o controle de excesso de ácido úrico, em associação com outras classes medicamentosas, que quando usadas em conjunto atingem o efeito desejado. Porém, os órgãos públicos de saúde ainda não reconhecem esses experimentos como tratamentos adequados para o controle da doença, alegando que ainda faltam muitos estudos que comprovem a veracidade e autenticidade desses protocolos que utilizam o alopurinol associado a outros medicamentos como forma de tratar os animais. Diante do exposto, surge a importância de se buscar informações sobre a eficácia e segurança desses tratamentos alternativos que hoje estão sendo empregados para o controle da LVC. É possível, assim, averiguar se de fato esses protocolos podem substituir o tratamento que hoje é reconhecido e legalizado pelos Ministérios da Saúde e Agricultura, Pecuária e Abastecimento, isso porque, mesmo o Milteforan sendo comprovadamente eficiente para a doença, ele não é acessível para a maioria e foi o que levou os proprietários dos animais a recorrerem a esses tratamentos alternativos (TONHATI, 2018).

Assim, devido à dúvida gerada em torno do assunto, essa revisão de literatura propôs avaliar protocolos alternativos que utilizam o alopurinol e suas associações como tratamento da LVC. Desta forma, tivemos o intuito de averiguar se o uso desses protocolos garante ou não a mesma eficiência do medicamento que foi regulamentado pelos órgãos públicos. Evidências de alguns estudos apontam que é uma opção de tratamento que tem se mostrado mais eficaz que o próprio Milteforan, pois o alopurinol quando manipulado com outras substâncias, como os antimicrobianos, antiparasitários e antifúngicos, adquirem juntos funções leishmanioestáticas, leishmanicidas e imunomoduladoras (WSPA, 2011).

## 2 MÉTODOS

O estudo se trata de uma revisão de literatura: pesquisa observacional qualitativa feita por consultas na biblioteca virtual Scielo e no buscador eletrônico Google Acadêmico, usando os descritores: alopurinol, cães e leishmaniose.

Para a elaboração desta revisão, realizou-se a busca por fontes de pesquisa que abordassem o uso do alopurinol e suas associações como mais uma alternativa para o controle da LVC e seus efeitos para o combate da doença nos animais. Realizou-se também a procura por informações para mostrar a ação do medicamento autorizado, o Milteforan, a fim de compará-lo a protocolos não reconhecidos e que estão sendo submetidos aos cães com LV. Para tanto, utilizou-se artigos científicos com períodos retrospectivos entre 2007 e 2018.

Baseando-se na busca de informações sobre associações de medicamentos de uso humano para o tratamento dos animais com LVC, a pesquisa restringiu-se a artigos que trouxessem estudos feitos em cães, excluindo fontes que relatassem estudos da doença em seres humanos, pelo fato de que para esses casos já existem medicamentos eficazes para a cura definitiva da doença. Então, enfatizou-se os efeitos dos medicamentos usados como formas alternativas de tratar os animais, ao mesmo tempo também buscando mostrar se há possíveis benefícios e malefícios que esses protocolos possam trazer para a vida do animal e para a saúde da população.

Observando os dados que levassem a evidências de efeitos positivos e/ou negativos dos protocolos utilizados, foram encontradas demonstrações dos resultados dos tratamentos nos animais infectados. Sendo assim, as fontes selecionadas mostraram se existe eficácia, segurança e possíveis toxicidades dessas associações medicamentosas para os cães soro positivos para LV.

## 3 RESULTADOS

Os artigos selecionados correspondem a relatos de casos e pesquisas experimentais de estudos feitos em cães submetidos a protocolos terapêuticos no combate à LVC. Tais pesquisas tinham o intuito de mostrar os achados clínicos e laboratoriais séricos dos animais, como também evidências por xenodiagnóstico, depois dos tratamentos utilizando múltiplas drogas. Observou-se que em todas as associações para combater o parasito, o alopurinol está sempre presente. Medicamentos com funções antieméticas, antimicrobianas e antifúngicas, associadas à função leishmanioestática do alopurinol, resultaram todos em resultados favoráveis.

De acordo com Payano (2018), através de uma pesquisa de tratamento experimental em cães infectados com leishmaniose, verificou-se que após 60 dias de testes os animais apresentaram melhora nos sinais clínicos e os exames por aspiração e citologia negativaram para a carga parasitária das formas amastigotas do parasito *Leishmania* sp.. Os cães tratados com domperidona e alopurinol tiveram os resultados das alterações bioquímicas e hematológicas bem mais diminuídos do que os cães tratados com miltefosina e alopurinol, sendo detectada ainda neste último a presença de eosinofilia e linfocitose. Dessa forma, constatou-se que a associação domperidona e alopurinol é mais eficaz e uma melhor opção de protocolo para diminuir os sinais clínicos e os achados séricos laboratoriais nos animais. Lembrando que a miltefosina (Miltéforan) é o único medicamento de uso veterinário autorizado pelo governo para tratamento da doença no país, mas como já mencionado, os dados mostram que a ação imunomoduladora da domperidona se mostrou mais favorável, juntamente com o alopurinol.

A miltefosina é uma droga que foi desenvolvida para o tratamento da LVC, com um diferencial no seu modo de ação, por sua ação parasitária direta (leishmanicida) e baixa toxicidade (MIRÓ *et al.*, 2009 apud ARAÚJO; COSTA; RISSO, 2018), mas devido ao seu alto custo, pouco se utiliza como solução para combater a doença nos animais. Já o alopurinol, constatado em testes "in vitro", por bloquear o metabolismo das purinas, exerce um efeito de impedir a reprodução do parasito *Leishmania* (GINEL *et al.*, 1998 apud OLIVEIRA; ANTONIO; PICCININ, 2008). Dessa forma, com sua ação leishmanioestática, tem um papel muito importante para controlar a carga parasitária, como também a remissão das alterações clínico-laboratoriais nos animais com LV (PAYANO, 2018).

Analisando o experimento de Nery *et al.* (2017), um protocolo quimioterápico submetendo cães às drogas associadas: alopurinol, cetoconazol e o metronidazol, foi constatado após três meses do início dos tratamentos, por método xenodiagnóstico, que houve a diminuição da capacidade de transmissão do parasito ao inseto vetor (infectividade). No final do estudo, após 360 dias, os testes negativaram e nenhum dos cães transmitiram o parasito *Leishmania* para os flebotomíneos *L. longipalpis*, resultando em um bloqueio de transmissibilidade parasitária.

## 4 DISCUSSÃO

Assim, após esses tratamentos, quando relacionado à infectividade, os cães são considerados curados, pelo fato do ciclo de transmissão da doença ser interrompido. Porém, as chances de recidivas devem ser averiguadas, pois foram observados nos estudos que após a suspensão do uso do alopurinol, os animais avaliados como curados podem vir a apresentar recidivas da doença e, por esse fato, o animal é submetido a fazer o uso desse medicamento pelo resto da vida (ARAÚJO; COSTA; RISSO, 2018; NERY *et al.*, 2017). Dessa forma, ao submeter o animal a um tratamento contínuo com alopurinol, houve relatos que apontaram o surgimento de calcificação nos hepatócitos ou danos na função renal. Contudo, esse problema é prevenido com o uso de medicamentos protetores da função renal e hepática. Por isso, será da responsabilidade do tutor do animal a execução de exames periódicos para o monitoramento das funções desses órgãos, no período de 3-4 meses durante o primeiro ano de tratamento. Depois disso, se houver a ausência completa dos sinais clínicos no animal, pode-se alongar o prazo dos exames para seis meses ou um ano (ROURA *et al.*, 2013; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2009 apud ARAÚJO; COSTA; RISSO, 2018).

Ribas *et al.* (2013, citado por ARAÚJO; COSTA; RISSO, 2018, p. 107) demonstraram matematicamente que a eutanásia não é a forma mais eficaz de controle da disseminação da LVC, acrescentando que “a combinação de coleiras impregnadas de inseticidas e o controle vetorial têm um impacto mais significativo na disseminação em humanos.” Paralelo a isso, outro ponto questionado, era que apesar de existir um medicamento de uso veterinário exclusivo para a doença, o mesmo não possui a devida acessibilidade social para tratar os animais de famílias com baixo poder aquisitivo.

Dessa forma, novas medidas de tratamento devem ser consideradas, pois os resultados dos estudos dos protocolos alternativos apresentaram valores consideráveis e significativos tanto de diminuição da carga parasitária, como de infectividade ao mosquito transmissor da doença. Contudo, como já mencionado por Artacho (2009), o papel do veterinário é muito importante para orientar o proprietário sobre a ação profilática por eutanásia ou o tratamento do animal infectado, tendo que levar em consideração todos os custos-benefícios que a escolha de tratamento do cão reservatório possui. Vale ressaltar, que não houve registro de casos humanos na mesma residência quando submetido o animal, com os devidos cuidados, ao protocolo alternativo para combater a LVC (NOGUEIRA, 2007).

Outro fato importante, medicamentos que são utilizados para o combate da doença nos seres humanos, como os antimonias pentavalentes e a anfotericina B, estavam sendo utilizados também como protocolos para a LVC. Contudo, após os relatos de resistência dos parasitos ao antimoniato de meglumina durante o tratamento humano e a alta nefrotoxicidade da anfotericina B, foi que surgiu a necessidade da busca de outras formas de tratamento da LV nos cães (WOERLY *et al.*, 2009 apud ARAÚJO; COSTA; RISSO, 2018). Em resposta às dúvidas sobre a resistência do parasita *Leishmania* aos protocolos testados nos animais, essa possibilidade poderá ser descartada, pois essas associações não são utilizadas para o tratamento da leishmaniose em seres humanos (NERY *et al.*, 2017).

Portanto, o uso dos medicamentos associados pode sim ser uma opção de tratamento para os animais que sofrem com LVC, mas sempre deixando bem explícito que o compromisso do proprietário de tratar o animal é imprescindível. De fato, é de grande responsabilidade que o dono do animal cumpra com todas as exigências ao optar pelo tratamento de um cão com leishmaniose, pois com a participação consciente do proprietário do animal é que se definem as condições e a viabilidade do melhor tratamento para LV no cão (LAMOTHE, 1999 apud OLIVEIRA; ANTONIO; PICCININ, 2008).

Durante o tratamento são necessárias algumas medidas, não só farmacológicas, que interrompem o ciclo biológico da doença, impedindo a transmissão pelo mosquito-vetor e que contam de fato com o comprometimento do proprietário do cão. Dentre tais medidas, destaca-se o uso de coleiras repelentes, bem como a limpeza do ambiente, os quais evitam a atração do mosquito para os animais e pessoas. Essa última medida sendo da responsabilidade de toda a comunidade, pois já se comprovou que os mosquitos transmissores da doença são atraídos por materiais orgânicos, assim ocorrendo incidências em áreas consideradas endêmicas pela falta de limpeza urbana e responsabilidade ambiental.

Dessa forma, se tudo for cumprido, não haverá risco para a saúde da população ao tratar um animal com LV, pois como já foi informado aqui, nos casos de animais que foram tratados com os protocolos alternativos com os devidos cuidados, não houve relatos de casos humanos na mesma residência ou residências vizinhas. Assim, se forem atendidas todas as exigências necessárias para começar um tratamento adequado de baixo custo para LVC, é possível sim que os tratamentos aqui abordados proporcionem efeitos positivos para o animal, para o proprietário e para a sociedade.

A decisão de impor a eutanásia como a forma mais segura e inquestionável de controle da LVC é contraditória, uma vez que as campanhas para a redução populacional de cães por meio de castrações ainda são incipientes e as ações de combate aos mosquitos transmissores estão cada vez menos frequentes. Outro fato importante a ser destacado, seria a necessidade de aprovação de investimentos em pesquisas, para alavancar mais ainda os bons resultados dos estudos que vêm mostrando soluções eficientes para o combate da doença em áreas endêmicas.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, conclui-se que os estudos realizados nos últimos anos demonstram que os protocolos alternativos para a LVC vêm alcançando as expectativas de eficácia e segurança e, por esse motivo, tais protocolos devem ser reconhecidos como mais uma opção viável de tratamento para a doença.

## REFERÊNCIAS

- 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, jun. 2018.
- ARTACHO, N. S. **A Leishmaniose no Brasil e o Conflito Ideológico: Eutanásia ou Tratamento?** 2009. 57 f. Monografia (Especialização em Medicina Veterinária) – Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2009.
- CASOS de leishmaniose diminuem em MS e tratamento alternativo para cães avança. **Jornal Midiamax**, Campo Grande, 13 jun. 2017. Disponível em: <https://www.midiamax.com.br/cotidiano/2017/casos-de-leishmaniose-diminuem-em-ms-e-tratamento-alternativo-para-caes-avanca>. Acesso em: 5 abr. 2019.
- DONATO, R. L. *et al.* Vigilância e controle de reservatórios da leishmaniose visceral no Brasil: aspectos técnicos e jurídicos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 18-23, 2013.
- 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. 7, n. 37, p. 701-707, jul. 2017.
- NOGUEIRA, F. S. **Avaliação clínico-laboratorial de cães naturalmente infectados por leishmaniose visceral, submetidos à terapia com anfotericina B**. 2007. 119 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2007.
- OLIVEIRA, A. C.; ANTONIO, N. S.; PICCININ, A. Controle e tratamentos da leishmaniose visceral canina. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 6, n. 10, jan. 2008.
- PAYANO, V. J. H. **Avaliação dos achados clínicos, hematológicos e bioquímico séricos em cães naturalmente infectados por *Leishmania infantum* submetidos a tratamento experimental**. 2018. 70 f. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2018.
- SMPA. **Leishmaniose Visceral Canina: Um manual para o clínico veterinário**. Rio de Janeiro, 2011.
- TONHATI, W. Tratamento para leishmaniose é eficiente, mas ainda é caro para a maioria. **Jornal Midiamax**, Campo Grande, 10 jul. 2018. Disponível em: <https://www.midiamax.com.br/cotidiano/2018/tratamento-para-leishmaniose-e-eficiente-mas-ainda-e-carro-para-maioria>. Acesso em: 31 ago. 2019.

**SOBRE AS AUTORAS****Tayana Camila Martins Siebra**

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, UNINASSAU, Brasil.

Contato: tayana.camila.ms@gmail.com

**Isadora Machado Teixeira Lima**

Graduada em Medicina Veterinária. Mestre e Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Estadual do Ceará, UECE, Brasil.

Contato: dora.uece@gmail.com