



**FACULDADE MARIA MILZA
BACHARELADO EM FARMÁCIA**

FELIPE DE DEUS RIBEIRO

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE
VISCERAL NO BRASIL**

GOVERNADOR MANGABEIRA

2016

FELIPE DE DEUS RIBEIRO

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE
VISCERAL NO BRASIL**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade Maria Milza, como requisito parcial para obtenção do título de graduado.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Sampaio Guedes
Orientador

GOVERNADOR MANGABEIRA-BA

2016

Dados Internacionais de Catalogação

R484a	<p>Ribeiro, Felipe de Deus</p> <p>Abordagem terapêutica no tratamento da leishmaniose visceral no Brasil / Felipe de Deus Ribeiro. – Governador Mangabeira – Ba, 2016.</p> <p>50 f.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Sampaio Guedes</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Maria Milza, 2016.</p> <p>1. Leishmaniose Visceral. 2. Fármacos. 3. Abordagem Terapêutica. I. Guedes, Carlos Eduardo Sampaio. II. Título.</p> <p>CDD 615.1</p>
-------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE
VISCERAL NO BRASIL**

Aprovado em ___/___/___

BANCA DE APRESENTAÇÃO

Prof. Dr. Carlos Eduardo Sampaio Guedes
Orientador/ FAMAM

Membro avaliador
Instituição

Prof. Dr. Paulo Roberto Mesquita
Professor e Avaliador do TCC II/FAMAM

GOVERNADOR MANGABEIRA-BA

2016

Dedico este trabalho aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Os seres humanos entendem como felicidade a ideia de realizar seus sonhos, estou prestes a realizar um dos maiores de minha vida, depois de tantos obstáculos ultrapassados estou prestes a me tornar um farmacêutico, mas sem perder a consciência de que terei novas metas a alcançar. Ao terminar esse trabalho eu reforcei dois pontos que já entendia em relação às dificuldades, um é que ninguém merece conquistar sem lutar e outro é que nenhuma pessoa está só diante dos problemas.

Sendo assim eu agradeço:

Primeiramente a Deus aquele que é SOBERANO e ONISCIENTE e sempre me amparou e a cada dia renova minhas forças.

Aos meus pais que são tudo pra mim, por sempre se mostrarem aliados incondicionais e por me dar suporte emocional em todas as horas.

Muito obrigado pela sua dedicação, paciência e carinho ao lecionar. Só tenho á agradecer por ter feito parte da minha vida, e tenha certeza de que tudo o que aprendi, irei levar por toda a minha caminhada. Ao meu mestre, toda a minha gratidão e carinho Dr. Carlos Eduardo Sampaio Guedes e ao Prof. Dr. Paulo Roberto Mesquita, esses por me nortear em nesse que foi um dos mais árduos dentre os desafios enfrentados na graduação de Farmácia.

Aos meus amigos Aloísio, Djair, Carine Macêdo, Paulo de Tarso, por contribuir no meu crescimento e por estarem sempre “colados” comigo nos problemas que surgiram até que se concluísse essa batalha chamada TCC. E claro a minha esposa Julyana Grisi que sempre esteve comigo sendo um porto seguro.

“Na minha vida tudo acontece, mas quanto mais a gente rala, mais a gente cresce”.

(Charlie Brown Jr.)

RESUMO

A abordagem terapêutica da leishmaniose visceral (LV) no Brasil tem sido realizada por décadas a partir do uso de antimoniais pentavalentes, antimoniato de N-metil glucamina e desoxicolato de anfotericina B. Apesar dessas substâncias serem tóxicas e apresentarem efeitos colaterais em alguns casos, são indispensáveis e de extrema importância já que possuem eficácia no tratamento da doença. A LV é uma doença causada por três espécies de agentes etiológicos, os quais: *Leishmania donovani* na Ásia e a *Leishmania infantum* na Ásia, Europa e África, e *Leishmania infantum chagasi* nas Américas, incluindo o Brasil, onde a doença é denominada Leishmaniose Visceral Americana (LVA). A LV é uma importante antroponose e tem como principais reservatórios domésticos os cães, que devem ser vigiados através de buscas sorológicas, por indicação do Ministério da Saúde (MS). Assim o estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da eficácia e segurança dos fármacos e analisar a eficácia das drogas no tratamento da LV; conhecer a terapêutica atual utilizada para o tratamento e avaliar novas abordagens no tratamento da LV. Os resultados levantados nesse estudo mostram que a terapêutica disponível para a LV é longa e apresenta uma gama de efeitos adversos, reduzindo a adesão dos pacientes e favorecendo o aparecimento de linhagens resistentes.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. Fármacos. Abordagem terapêutica.

ABSTRACT

The therapeutic approach of visceral leishmaniasis (VL) in Brazil for decades was based on the use of pentavalent antimonials, N-methyl glucamine antimoniate and amphotericin B deoxycholate. Besides these substances are toxic and present severe side effects in some cases, they are indispensable since they show efficacy in the disease treatment. The VL is a neglected disease caused by three etiological agents species: *Leishmania donovani* in Asia and *Leishmania infantum* in Asia, Europe and Africa, and *Leishmania infantum chagasi* in Americas, including Brazil, where the disease is called American visceral leishmaniasis (AVL). VL is an important zoonosis and its main domestic reservoirs are dogs, which should be monitored by serologic tests, as recommend the Ministério da Saúde do Brasil. Thus this study aimed to perform a review on the effectiveness and safety of drugs and analyze the effectiveness of drugs in the treatment of VL; know the current therapies used for the treatment of VL and evaluate new approaches to its treatment. The results showed that the therapeutic approach used to treat the VL is long and present relevant side effects, reducing the patient adhesion and allowing the emergence of resistant strains.

.

Keywords: Visceral leishmaniasis. Drugs. Therapeutic approach.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LV- Leishmaniose Visceral

MS- Ministério da Saúde

OMS- Organização Mundial de Saúde

SUS- Sistema Único de Saúde

SINAN- Sistema de Informação de Agravos e Notificação

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química de antimoniais trivalentes empregados na clínica médica, com os respectivos nomes químicos e comerciais	17
Figura 2 – Estruturas químicas propostas para o (Glucantime®, Aventis, França). A Estrutura 1 é o íon m/z 507 do antimoniato de meglumina e a Estrutura 2 é o íon m/z 370 da oxidação com periodato do antimoniato de meglumina	18
Figura 3 – Estrutura química do estibogluconato de sódio (Pentosa®, Wellcome, Beckenham, Reino Unido)	18
Figura 4 – Esquema proposto para o mecanismo de ação dos antimoniais	20
Figura 5 – Estruturas químicas da Anfotericina B (AmB) (1), 14-F-AmB (2), 26,27- ¹³ C ₂ -Erg (3), 4- ¹³ C-Erg (4), e uma AmB sintetizada recentemente 32-F-AmB (5)....	23
Figura 6 – Representação esquemática da interação entre AmB e um esteroide em uma membrana lipídica	24
Figura 7 – Diferentes modelos de formação de poros na bicamada lipídica e sequestro do ergosterol pelo AmB.....	25
Figura 8 – Ilustração das orientações paralela e antiparalela entre AmB (amarelo) e Erg (azul)	26
Figura 9 – Estrutura esquemática da AmB lipossomal, AmBisome®, demonstrando os possíveis sítios de solubilização para substâncias hidro ou lipossolúveis como a AmB.....	29
Figura 10 - Esquema do mecanismo proposto para ação da miltefosina.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Dados de estudos e triagens clínicas utilizando a paromomicina para o tratamento da leishmaniose visceral.....	35
Tabela 02 – Dados de estudos clínicos utilizando a pentamidina para o tratamento da leishmaniose visceral	37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	15
3 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL	16
3.1 Antimoniais pentavalentes.....	16
3.1.1 Anfotericina B.....	23
3.1.2 Deoxicolato de Anfotericina B.....	27
3.1.3 Anfotericina B Lipossomal.....	28
3.1.4 Miltefosina.....	30
3.1.5 Paromomicina.....	33
3.1.6 Pentamidina	36
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença causada por três espécies de agentes etiológicos, os quais: *Leishmania donovani* na Ásia, *Leishmania infantum* na Ásia, Europa e África, e *Leishmania infantum chagasi* nas Américas (incluindo o Brasil), onde a doença é denominada Leishmaniose Visceral Americana (LVA) (BRASIL, 2015). Os principais reservatórios domésticos são os cães, vigiados através de buscas sorológicas, por indicação do Ministério da Saúde (MS).

A LV é considerada pela OMS como um grave problema de saúde pública estando entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo, sendo endêmica em mais de 72 países. Merecendo destaque: Brasil, Bangladesh, Etiópia, Índia, Nepal e Sudão, correspondendo a 90% dos casos (Góes et al., 2012).

Sua transmissão se dá por meio da picada de insetos do gênero *Phlebotomus* e *Lutzomyia* infectados por parasitos do gênero *Leishmania*. Durante o repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado, promastigotas metacíclicas de *Leishmania* são regurgitadas e em seguida fagocitadas por células fagocíticas na pele. As promastigotas diferenciam-se em amastigotas no interior dos vacúolos parasitóforos e multiplicam-se por divisão binária, rompendo a célula hospedeira e sendo fagocitadas por macrófagos, onde o processo se repete. O ciclo se completa quando um inseto vetor realiza um repasto sanguíneo em um hospedeiro infectado, ingerindo macrófagos infectados por amastigotas de *Leishmania*, que diferenciam-se em promastigotas e colonizam o trato digestivo do inseto. (BRASIL, 2014).

Um dos aspectos que merecem bastante atenção é o fato do cão ser considerado um importante hospedeiro e fonte de infecção para os vetores. O diagnóstico clínico da LV canina é bastante problemático devido ao amplo espectro de sinais clínicos. Já no ser humano o diagnóstico é certo quando se faz a constatação da presença do parasita através de métodos parasitológicos (GONTIJO E MELO, 2004).

Segundo o Ministério da Saúde, em 19 anos de notificação (1984-2002), foram registrados 48.455 casos de LV, sendo que aproximadamente 66% deles aconteceram nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. No período de 2005 a 2009 foram registrados 3.679 casos/ano, afetando principalmente crianças menores de 10 anos (62,1%) e indivíduos do sexo masculino (74,2%). De acordo com os

dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), a LV é uma doença crônica e sistêmica e que quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos.

O tratamento da LV por décadas tem sido realizado com o uso de antimoniais pentavalentes, antimoniato de N-metil glucamina, desoxicolato de anfotericina B e anfotericina B lipossomal, que são drogas tóxicas podendo apresentar muitos efeitos adversos, além disso a cura para esta doença depende do esquema terapêutico utilizado (PELISSARI et al., 2011). Outra opção de tratamento é a pentamidina, porém seus efeitos colaterais podem ser severos (BRASIL, 2015). Glucantime apresenta efeitos colaterais como dores articulares, dor abdominal, cefaleia, dispneia, alterações no eletrocardiograma, entre outros efeitos, não devendo ser administrado nos três primeiros meses da gravidez (KOROLKOLVAS; FRANÇA, 2004; MEDEIROS; ROSELINO, 2007).

Os fármacos de segunda escolha incluem anfotericina B, pentamidina, miltefosina e alopurinol, apesar de apresentarem eficácia, estas drogas apresentam efeitos colaterais como náuseas, vômitos, dor de cabeça, diarreia, entre outros (AMATO et al., 2008; CROFT; YARDLEY, 2002).

A anfotericina B é um fármaco leishmanicida, indicado em pacientes graves, que desenvolveram toxicidade cardíaca ou insuficiência renal devido Antimoniato de N-metil glucamina e outras drogas. (GONTIJO; MELO 2004; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; MEDEIROS; ROSELINO, 2007), Entre as reações adversas causadas pelo uso da anfotericina B estão febre, náuseas, vômitos, anorexia, anemia, leucopenia e alterações cardíacas e insuficiência renal (BALANÃ-FOURCE et al., 1998; BRASIL, 2006).

A pentamidina é um derivado sintético da amidina, seu mecanismo de ação ocorre levando a alterações nos níveis de colina, um precursor necessário para a formação de fosfatidilcolina, o fosfolípido mais abundante na membrana plasmática do protozoário em questão. Além disso, “interfere com o transporte de aminoácidos, compete com poliaminas pelos ácidos nucleicos e pode também preferencialmente ligar-se ao DNA do cinetoplasto” (DE PAULA et al., 2003, p. 366). Contraindicada para pacientes grávidas, diabéticos, insuficiência renal e cardíaca. Apresenta reações adversas como náuseas, vômitos, cefaleia, entre outros. Durante a administração da droga, é importante monitorar o paciente realizando exames de glicemia, creatinina, ureia e eletrocardiograma (BRASIL, 2004).

A miltefosina é um fármaco oral com resultados eficazes na Índia, contudo, seus mecanismos de ação contra a *Leishmania* ainda não são compreendidos. Tem o poder de inibir a síntese e mudar a composição da membrana do parasita, apresenta poucos efeitos colaterais, tais como vômito e diarreia (SOTO et al, 2004), devendo ser administrado via oral, 100-150 mg/dia durante 28 dias, dados comprovam 95% de eficácia no tratamento da LV (SUNDAR et al., 2003; BHATTACHARYA et al.,2004).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura acerca da eficácia e segurança dos fármacos mais utilizados no tratamento de leishmaniose visceral. E como objetivos específicos: analisar a eficácia das drogas no tratamento da LV e conhecer a terapêutica atual utilizada para o tratamento da LV.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma investigação acerca do tema “Abordagem terapêutica no tratamento da Leishmaniose visceral no Brasil” através de uma revisão de literatura dos 5 fármacos mais utilizados no tratamento de LV. A pesquisa foi definida por meio de busca e leitura de artigos, jornais e revistas científicas publicadas nas bases de dados *PubMed (U.S National Library of Medicine)*, Biblioteca Eletrônica SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Organização Mundial da Saúde (OMS), Ministério da Saúde (MS), e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Os trabalhos de pesquisa consultados datam do ano de 2006 a 2016.

Assim foram utilizadas palavras-chave em português como: Leishmaniose visceral, terapia, controle da leishmaniose visceral, quimioterapia na leishmaniose visceral e *Leishmania infantum chagasi*. E em língua inglesa: *Visceral leishmaniasis, therapeutics, control, visceral leishmaniasis chemotherapy, leishmania infantum chagasi*.

Como critério de seleção, o artigo aborda a Leishmaniose Visceral, a eficácia e os obstáculos para o seu tratamento, bem como o uso de novos compostos. Inicialmente foram consultados apenas o título e o resumo, e selecionados para a leitura completa quando continham informações, como por exemplo, a eficácia e segurança dos fármacos, a terapêutica atual utilizada e novas abordagens no tratamento da LV. Em seguida os artigos foram lidos, listados nas referências bibliográficas e citados conforme o exigido para os elementos textuais.

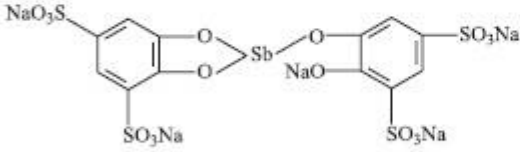
3 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL

3.1 ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

O elemento químico antimônio (Sb) tem sido utilizado para fins terapêuticos por vários séculos. Sua primeira utilização foi realizada por Plimmer e Thomson (1907), que demonstraram que o tartarato de antimônio ou tártaro emético (Figura 1) foi eficiente contra tripanossomíases (PLIMMER e THOMSON, 1907). A partir da observação desses resultados promissores, o médico anatomopatologista brasileiro Gaspar Vianna realizou no Brasil a administração de antimoniais para o tratamento da leishmaniose (cutânea e mucosa) (VIANNA, 1912; VIANNA, 1914).

Posteriormente, a eficácia do tártaro emético contra a forma visceral da leishmaniose também foi observada por Di Cristina e Caronia da Sicília em 1912, e Rogers da Índia em 1915 (DI CRISTINA e CARONIA, 1915). Devido à evidente eficácia para o tratamento da leishmaniose ao longo da história, partindo desde sua descoberta em 1907, sua administração passou a ser amplamente realizada na epidemia de calazar que ocorreu no sul do Sudão entre 1984 e 1994 (SEAMAN, 1996). Porém, os antimoniais trivalentes (Figura 1) mostraram-se limitados devido à severa toxicidade.

Figura 1 - Estrutura química de antimoniais trivalentes empregados na clínica médica, com os respectivos nomes químicos e comerciais.

Fórmula estrutural	Nome químico/ Nome comercial
$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CO} - \\ \\ \text{HCO} - \text{Sb} - \text{OH} \\ \\ \text{HCO} - \\ \\ \text{COOH} \end{array} \right] \text{K}$	<p>Tartarato de antimônio e potássio</p> <p>Tártaro emético</p>
	<p>Antimoniato de bis-catecol-3,5-dissulfonato sódico</p> <p>Stibophen, Repodral, Fuadina</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{S} \\ \quad \diagdown \\ \text{O} = \text{C} - \text{O} \quad \text{Sb} - \text{S} - \text{CH}_2\text{COONa} \end{array}$	<p>Tioglicolato de sódio e antimônio</p>

Fonte: RATH et al., (2003).

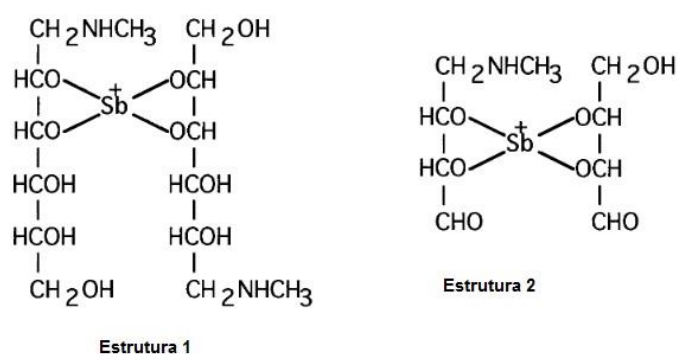
Em vista das complicações evidenciadas com a utilização de antimoniais trivalentes, o antimonial pentavalente (V) foi desenvolvido em 1925 por Brahmachari. Desde então, tendo sido utilizado como tratamento de primeira linha para a LV por se tratar de uma forma mais segura. Essa descoberta poupou milhões de vidas na Índia, especialmente no Estado Assam, onde muitas vilas sofreram decaimento da população devido às epidemias de LV (BRAHMACHARI, 1928).

O progresso na terapia antimonial no combate à LV foi atingido quando foi sintetizado o gluconato de antimônio (Solustibosan) em 1937 e o estibogluconato de sódio (Pentosam®) em 1945 (KIKUTH et al., 1937; GOODWIN, 1995).

Atualmente há duas formulações de antimoniais pentavalentes comercialmente disponíveis para utilização na clínica médica: Glucantime® (85 mg Sb^{V+}/100 mL) e Pentostam® (100 mg Sb^{V+}/100 mL). Essas moléculas (Figura 2 e Figura 3) são preparadas pela reação do antimônio pentavalente com ácido

glucônico e N-metil-d-glucamina, respectivamente. Ambas possuem baixa absorção oral e são administradas por injeções intramusculares ou infusões intravenosas (CHULAY et al., 1988).

Figura 2 – Estruturas químicas propostas para o (Glucantime®, Aventis, França). A Estrutura 1 é o íon m/z 507 do antimoniato de meglumina e a Estrutura 2 é o íon m/z 370 da oxidação com periodato do antimoniato de meglumina.



. Fonte: Adaptada de ROBERTS et al., (1998).

Figura 3 – Estrutura química do estibogluconato de sódio (Pentosam®, Wellcome, Beckenham, Reino Unido).



Fonte: Adaptada de MISHRA et al., (2007).

A utilização de antimoniais é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1945, e preconiza que as doses não devem ultrapassar a dose máxima de 850 mg/dia, devido à sua alta toxicidade, sendo que 90% dessa droga é excretada pelos rins após a sua aplicação endovenosa ou intramuscular, por esse motivo são administradas doses elevadas da mesma, com a finalidade de obter êxito no tratamento (RATH et al., 2003).

Brasil (2011) descreve a apresentação do fármaco em ampolas de 5 ml contendo 1.500 mg (300 mg/ml) de antimoniato de N-metilglucamina, equivalentes a 405 mg (81 mg/ml) de antimônio pentavalente (Sb^{+5}). Dose e via de aplicação 20 mg/kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, durante 30 dias, sendo a dose máxima de 03 ampolas ao dia.

Segundo Rath et al. (2003) as baixas dosagens e interrupções durante o tratamento levaram ao desenvolvimento de falhas terapêuticas e ainda aumentaram as formas de parasitas resistentes aos antimoniais. A resistência primária aos antimoniais é encontrada amplamente em Bihar, na Índia, onde por volta de 30% dos pacientes acometidos por LV não respondem ao tratamento (LIMA et al., 2007).

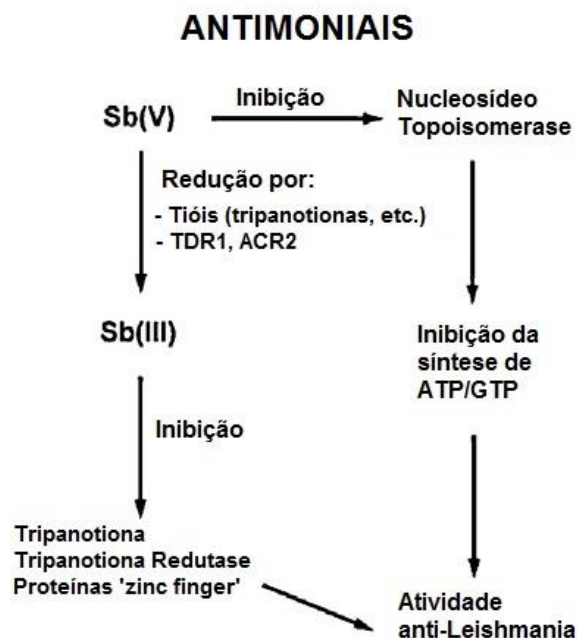
Uma das poucas vantagens da utilização na terapia médica do gluconato de antimônio (V) sódico, de nome comercial Solustibosan® (Bayer) ou Pentostam® (Glaxo Wellcome), é a de poder ser estocado até sua utilização, devido à maior estabilidade em solução aquosa (SOARES-BEZERRA et al., 2004).

Além disso, devido ao não investimento da indústria farmacêutica em novas alternativas terapêuticas, o antimoniato de metilglucamina ainda é uma das drogas de primeira escolha para o tratamento da LV no Brasil (BRASIL, 2011). Assim, apesar da alta toxicidade da droga e dos efeitos adversos causados pela mesma, seu baixo custo pode ser considerado uma vantagem para sua utilização em países em desenvolvimento.

O mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes não estão elucidados. Porém, sabe-se que se tratam de uma pró-droga: sua toxicidade é provavelmente dependente de reduções *in vivo* da forma pentavalente para uma forma mais tóxica, a trivalente. Também é reconhecido que apenas as formas amastigotas são suscetíveis às drogas antimoniais pentavalentes, sugerindo um estado específico para a redução da droga (FRANCO et al., 1995).

Baseado em estudos investigativos, duas principais hipóteses estão disponíveis. O primeiro modelo é baseado na bioconversão de Sb (V) à Sb (III) pelo parasita ou pela célula hospedeira infectada. Já o segundo modelo propõe que o Sb (V) age como a espécie ativa (SHAKED-MISHAN et al., 2001). Esses dois modelos podem ser melhor exemplificados no esquema representado na Figura 4.

Figura 4 – Esquema proposto para o mecanismo de ação dos antimoniais.



Fonte: Adaptada de NO (2016).

Assim, o Sb (V) entraria nas células hospedeiras infectadas por *Leishmania* e deixaria exposto os grupos tióis dos lisossomos. (FAIRLAMB e CERAMI, 1992; FERREIRA et al., 2003) provocando a redução do Sb causando sua bioconversão para o Sb (III) (MEGO, 1995). O processo da bioconversão é mais eficiente em valores de pH baixos em experimentos *in vitro*, o que reflete no meio intracelular dos amastigotas em vez do meio extracelular promastigota (FERREIRA et al., 2003).

As enzimas Antimoniato redutase (ACR2) e tiol-dependente redutase 1 (TDR1) também podem estar envolvidas na bioconversão (ZHOU et al., 2004; DENTON et al., 2004). O Sb (III) se liga fortemente às biomoléculas que contém sulfidrilas, e baseado nessa observação, o Sb (III) é divulgado como agente formador de pares conjugados com a tripanotiona (MUKHOPADHYAY et al., 1996), um fator de virulência que ajuda o parasita a resistir ao estresse oxidativo da célula hospedeira. A conjugação inativa a atividade antioxidante da tripanotiona, sendo que os pares conjugados são posteriormente exportados pelos transportadores de cassete de ligação de ATP (LEGARE et al., 2001).

Um outro mecanismo de ação do Sb (III) envolve a inibição da Tripanotiona Redutase, uma enzima que recicla a tripanotiona oxidada para manter a tripanotiona

no estado reduzido (KRAUTH-SIEGEL e COMINI, 2008). Estudos genéticos corroboram esse mecanismo de ação, pois foi observado que em situações de resistência clínica há regulação para cima do gene da Triponationa Redutase (RAI et al., 2013).

A estrutura cristalográfica resolvida da Triponationa Redutase purificada e complexada com o Sb (III) sugere uma interação direta entre a enzima e o Sb (III) (BAIOCCO et al., 2009). Um outro cenário proposto envolve a ligação do Sb (III) à proteína HEXBP, uma proteína CCHC *zinc finger*, a qual retira o zinco no sítio ativo e interfere em várias funções regulatórias envolvidas na replicação e reparo de DNA (DEMICHELI et al., 2008; WEBB e MCMASTER, 1993).

No segundo modelo, o Sb (V), a forma pentavalente, atua diretamente na ação contra a Leishmania. Experimentos utilizando extratos nucleares contendo topoisomerase I ativa, demonstraram que a inibição pelo stibogluconato de sódio foi três vezes mais seletiva contra a topoisomerase de promastigota quando comparado com a topoisomerase monocíclica (WALKER e SARAIVA, 2004). A Sb (V) também está associada à ligação aos ribonucleosídeos, como a adenosina e a guanosina, em pH baixo, ou seja, um meio similar ao encontrado nos lisossomos (DEMICHELI et al., 2002). O efeito provocado, regulação para baixo, da ligação em ambas promastigotas e amastigotas demonstrou decrescer a concentração de ATP e GTP relativas à ADP e GDP (BERMAN et al., 1987),

Em resumo, por mais de sessenta anos o tratamento da LV vem sendo realizado com o antimoniato de N-metil glucamina-Glucantime® e o estibogluconato de sódio-Pentostan® como medicamentos de primeira escolha. Porém, essas drogas possuem sérias limitações e estão associadas à perigosos efeitos adversos, custos elevados, diversos graus de eficácia utilizando as mesmas doses e o aparecimento de resistência à droga (IQBAL et al., 2016).

Além dos dados clínicos, os problemas inerentes estão associados com a existência de vários graus de pureza dos antimoniais e incerteza na exata estrutura dos mesmos. A síntese de Sb(V) organometálicos do tipo R_3SbX_2 e $R_3Sb(OOR')_2$ e a varredura pelas propriedades anti-leishmania é parte de um projeto em andamento para o desenvolvimento de drogas antimoniais tri e pentavalentes no combate da Leishmania (ALI et al., 2013; ASGHAR et al., 2012). O padrão de ligação versátil em torno do centro de Sb (V) pode levar a diferentes modos de ação e aumentar a

eficácia quando compara-se com os antimoniais pentavalentes existentes (MUSHTAQ et al., 2016).

Dentre os efeitos colaterais causados pelo Antimoniato de metilglucamina pode-se citar, por exemplo, mialgias, dores abdominais, alterações hepáticas e distúrbios cardiológicos, nefrites, distúrbios gastrintestinais e respiratórios (RATH ET AL 2003).

Diante disso, deve-se atentar para as contraindicações desta droga, a fim de evitar efeitos colaterais severos ao paciente, pois Neves et al. (2011) acrescentam que pacientes cardiopatas em uso de medicamentos antiarrítmicos ou betabloqueadores não devem utilizar esta terapêutica, pois a toxicidade causada pelos antimoniais causam distúrbios de repolarização ventricular como alterações nas ondas T e nos intervalos QT.

Nesse caso, deve-se prover um acompanhamento rigoroso quanto aos possíveis eventos adversos e/ou complicações relacionadas a comorbidades existentes, devido ao tempo de resposta a terapia ser mais lento. Além disso, é recomendada a monitoração de enzimas (hepáticas, amilase, lipase), bem como a função renal e função cardíaca (através do Eletrocardiograma- ECG) (BRASIL, 2011).

O principal efeito indesejado do Glucantime® está relacionado aos efeitos no aparelho cardiovascular, sendo não aconselhável sua utilização durante os dois primeiros trimestres de gestação (GONTIJO e MELO, 2004). Em um estudo de caso relatado por Silveira e colaboradores (2003) uma paciente portadora das formas amastigotas de *L. infantum chagasi* entrou em trabalho de parto após o 5º dia de uso do antimonial pentavalente. O recém-nascido faleceu no dia seguinte ao nascimento e um dos argumentos plausíveis para esse fato é que ocorreu uma impregnação neural com o desenvolvimento de retardo mental (CALDAS et al., 2002; SOBRINHO et al., 1999).

De acordo com Rath et al. (2003) as substâncias antimoniais são consideradas tóxicas (na forma trivalente), acumulando-se principalmente em órgãos e tecidos vascularizados como os rins, fígado e baço e no próprio sangue. Destacam que tanto em humanos como em roedores uma pequena quantidade da forma pentavalente da substância é reduzida para a forma trivalente. Apesar disso, existem fortes evidências que o antimônio pentavalente seja reduzido *in vivo* à sua forma

trivalente, o que vem a explicar a toxicidade da droga, bem como seu efeito terapêutico (RATH et al., 2003).

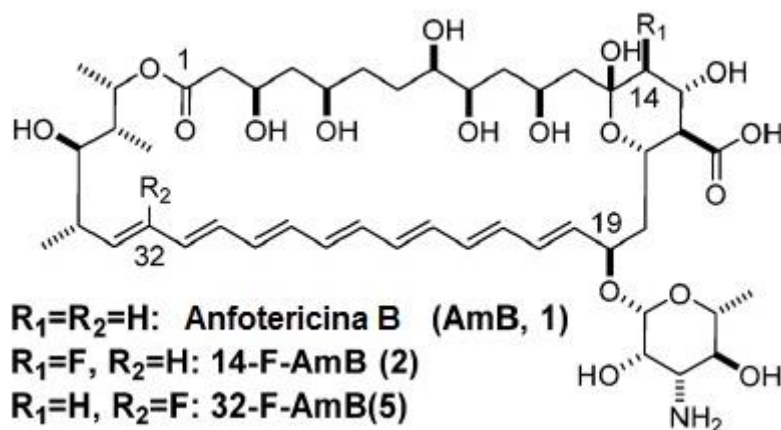
Neves et al. (2011) apresentam como ponto desfavorável para este fármaco, a base do tratamento, por ser endovenoso, exigindo, portanto, a internação do portador da patologia, o que leva a gerar custos hospitalares, bem como o aumento dos índices de afastamento do trabalho. Porém, Sundar et al. (2011) afirmam que estão sendo realizados estudos voltados para testar novas combinações de drogas leishmanicidas, levando em consideração o índice de casos de resistência aos fármacos, reduzir o tempo de tratamento, a toxicidade e o custo para a aquisição dos mesmos.

Apesar dos antimoniais pentavalentes serem fármacos de primeira linha no Brasil, há alguns fármacos que podem ser utilizados como segunda linha, como por exemplo, a Anfotericina B, a qual será mais descrita a seguir.

3.1.1 Anfotericina B

A anfotericina B (AmB) foi isolada pela primeira vez em 1955 da bactéria *Streptomyces nodosus* devido à sua atividade antifúngica (GOLD et al., 1956). Sua estrutura química trata-se de um macrólido poli-insaturado que contém uma ou mais sequências de ligações carbono-carbono duplas e simples, ou seja, é um polieno (Figura 5).

Figura 5 – Estruturas químicas da Anfotericina B (AmB) (1), 14-F-AmB (2), 26,27-¹³C₂-Erg (3), 4-¹³C-Erg (4), e uma AmB sintetizada recentemente 32-F-AmB (5).



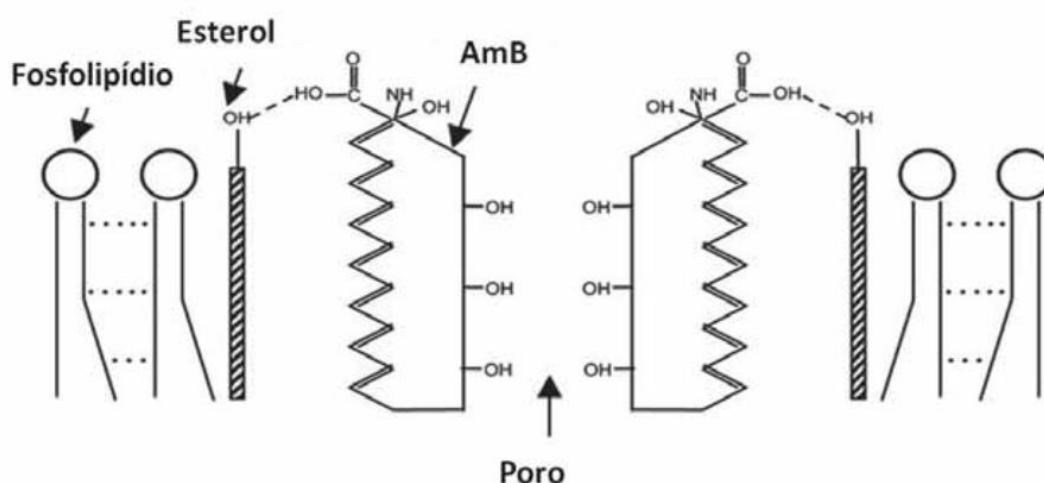
Fonte: Adaptada de NAKAGAWA et al., (2016).

A atividade *in vitro* da AmB contra *Leishmania* foi divulgada pela primeira vez em 1960 e o primeiro sucesso no tratamento de pacientes portadores de LV foi publicado em 1963 no Brasil (FURTADO; CISALPINO; SANTOS, 1960; PRATA, 1963). Atualmente é uma droga recomendada no tratamento de todas as formas da leishmaniose (SINGH e SIVAKUMAR, 2004).

A AmB possui a habilidade de influenciar tanto o parasita quanto as células de mamíferos, mas a seletiva letalidade da AmB para as células do parasita é o resultado de sua alta afinidade por esteróis (BRASIL, 2014). A atividade antileishmania da AmB é atribuída, portanto, à formação de um canal iônico na presença de esteróis, mais especificamente do ergosterol (Erg) da membrana celular do parasita.

Essa alta afinidade hidrofóbica do AmB pelo ergosterol do parasita, em vez de ser humano, aumenta sua permeabilidade e conseqüentemente sua seletividade perante os microorganismos (NAKAGAYA et al., 2016). Um dos mecanismos de ação mais aceito, e o mais extensivamente estudado, é a formação de um complexo binário de AmB com a membrana de esteróis, ocasionando a promoção de mudanças na permeabilidade da membrana através da descontrolada perda de íons das células ao serem formados poros transmembrana (NO, 2016).

Figura 6 – Representação esquemática da interação entre AmB e um esteroide em uma membrana lipídica.

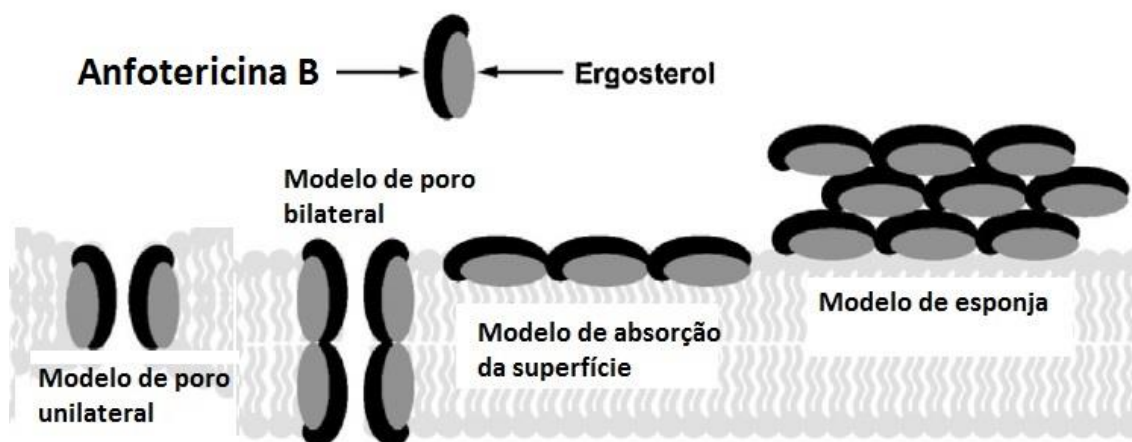


Fonte: ARRUDA (2011).

Baseado nessas características, alguns estados de agregação do complexo (modelos AmB-Erg) foram construídos: Modelo de poro unilateral, Modelo de poro

bilateral, Modelo de absorção da superfície e Modelo de esponja, como demonstrado na Figura 7.

Figura 7 – Diferentes modelos de formação de poros na bicamada lipídica e sequestro do ergosterol pelo AmB.



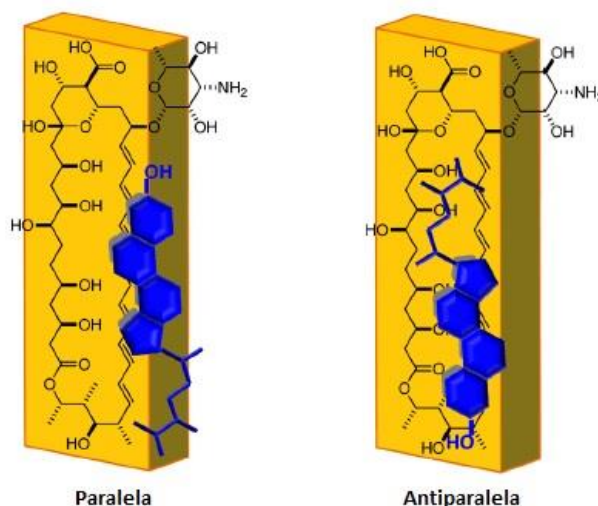
Fonte: Adaptada de NO (2016).

A presença dos poros em todas as variantes desses modelos permite que íons, água e moléculas de glicose sejam transportadas através da bicamada lipídica, levando à uma disfunção celular e eventualmente à lise da célula do parasita (KAMINSKI, 2014).

A permeabilidade da membrana também é influenciada pela peroxidação lipídica da membrana celular resultando em fragilidade, sendo que já foi divulgado que a AmB inibe as enzimas inseridas na membrana. As enzimas que podem ser inibidas são a H^+ -ATPase nas células de fungos e a Na^+/K^+ ATPase em células de mamíferos (SURATI et al., 1987; VERTUT-DOY et al., 1988)

Estudos mais recentes, a partir de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) no estado sólido, demonstram que há duas diferentes orientações do complexo AmB-Erg: paralela e anti-paralela, conforme esquematizado na Figura 8 (MATSUMORI, N., SAWADA, Y., MURATA, M. 2005; WILCOCK et al., 2013).

Figura 8 – Ilustração das orientações paralela e antiparalela entre AmB (amarelo) e Erg (azul).



Fonte: Adaptada de NAKAGAWA et al., (2016).

Ao contrário dos antimoniais que tem falhado ao redor do mundo devido ao aparecimento de resistência à droga, o tratamento com AmB pode aumentar as taxas de cura (CROFT, 2001).

Desde 1956, quando se iniciou o estudo clínico da AmB, foram relatados na literatura os seus efeitos nefrotóxicos, sendo o primeiro estudo específico realizado por Butler e colaboradores (1964) onde demonstraram que as principais manifestações estavam relacionadas à redução da filtração glomerular, hipocalcemia e hipomagnesemia. As observações clínicas atuais demonstram que doses menores do medicamento podem ser administradas sem redução da sua eficácia e consequentemente diminuição da toxicidade (BRASIL, 2014).

Porém, o uso clínico da AmB é limitado pelos efeitos adversos e necessidade de aplicação intravenosa, sendo os efeitos colaterais da AmB bastante corriqueiros (ARRUDA, 2011). Todos os efeitos indesejados estão relacionados à dose administrada e altamente tóxica para as células do endotélio vascular, causando flebite. Ao longo do tratamento também pode ser evidenciado sobrecarga hídrica e hipotassemia (BRASIL, 2014).

3.1.2 Deoxicolato de Anfotericina B

A solubilidade de AmB em água é aumentada quando complexada com laurel sulfato de sódio, desoxicolato de sódio (DOC), vesículas de lecitina, colesterol e em esteroides (FILLIPIN e SOUZA, 2006). O Deoxicolato de Anfotericina B (AmB-DOC) é recomendado como tratamento de segunda linha pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2014).

A vantagem da complexação da AmB com DOC proporciona um sistema em equilíbrio do ponto de vista físico-químico o que permite sua aplicação intravenosa.

Em uma revisão da literatura baseado na opção de tratamento da Leishmaniose Visceral evidenciou-se a presença de vômitos e diarreia para a AmB-DOC (CHEERAN et al., 2010). Uma estratégia utilizada para diminuir a incidência da toxicidade da AmB-DOC é o uso contínuo da infusão (HIEMENZ, 2003). Dados demonstram que, ao invés da infusão padrão de 4 horas, uma infusão com a duração de 24 h demonstra reduções relacionadas à infusão dessa droga e toxicidade renais (ERIKSSON; SEIFERT, SCHAFFNER, 2001).

Como desvantagem, há pouca diminuição da sua toxicidade *in vivo* e os efeitos colaterais são inúmeros como cefaleia, febre, calafrios, astenia, dores musculares e articulares, vômitos e hipotensão (BRASIL, 2014; ARRUDA et al., 2016). Uma das explicações para a toxicidade de AmB-DOC é devido ao fato de que uma fração da AmB é complexada com lipoproteínas e metabolizada preferencialmente no fígado (LARABI et al., 2004). Além disso, pode-se citar como limitação o fato de que para sua utilização há a necessidade de hospitalização, podendo ocasionar miocardias, hipocalemia, toxicidade renal e reações no local da infusão (NAGLE et al., 2014).

Mesmo assim, em 1958 surgiu a primeira formulação comercial de AmB-DOC em meio tamponado denominada Fungizone® ou Fungizon® (Bristol-Meyers Squibb). Trata-se de um complexo Anfotericina B-DOC no qual estão presentes 50 mg de Anfotericina B, aproximadamente 41 mg de DOC e 20,2 mg de tampão fosfato (FILIPPIN e SOUZA, 2006).

3.1.3 Anfotericina B Lipossomal

A partir da década de 90 iniciou-se o aparecimento das formulações lipídicas de AmB. Elas foram desenvolvidas com o intuito de aumentar a taxa terapêutica da droga, reduzir sua toxicidade e ao mesmo tempo permitir a administração de doses mais elevadas (FILIPPIN et al., 2006). Assim, quando a AmB está associada aos fosfolipídeos, resultam em lipossomos e quando associadas aos detergentes, resultam em micelas (produtos coloidais formados por agregação das moléculas de detergente).

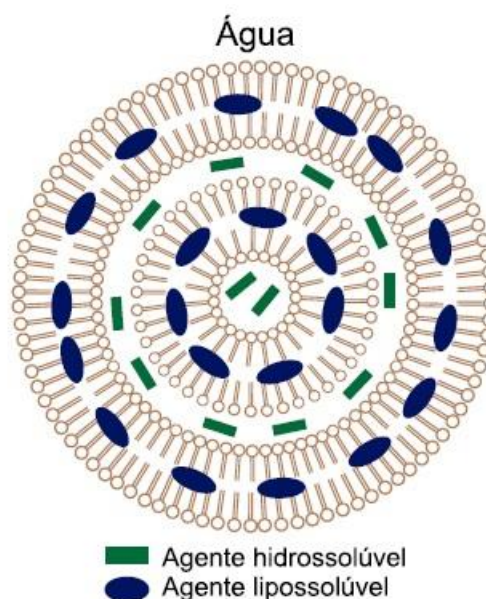
A comparação do tratamento da AmB lipossomal e AmB-DOC demonstra que a incidência das reações relacionadas à infusão é significativamente menor para AmB lipossomal (3 mg/kg/dia ou 6 mg/kg/dia) quando comparada à AmB-DOC (0,7 mg/kg/dia) (HAMILL et al., 2010). Em estudos da *Cochrane Database Library* (BOTERO e RESTREPO, 2015) comparou-se o complexo AmB-DOC *versus* AmB lipossomal em relação aos efeitos na função renal. Os resultados dessas análises sugeriram que a forma lipossomal de AmB é menos nefrotóxica que a AmB-DOC. Além disso, ainda não foi encontrado casos de resistência para a forma lipossomal de AmB (NAGLE et al., 2014).

Porém, a forma lipossomal ainda possui efeitos nefrotóxicos, a dose recomendada com a menor toxicidade geralmente é insuficiente para o tratamento completo e seu alto custo inviabiliza seu uso em países em desenvolvimento (ARRUDA et al., 2016).

As formulações lipossomais de AmB são eficientes em doses até 7,5 mg/kg/dia e possuem menor toxicidade, sendo destacada uma forma lipossomal da Anfotericina B (L-AMP) comercialmente denominada AmBisome® (GOLENSER et al., 2006). Além de AmBisome®, a forma de dispersão coloidal da Anfotericina B (ABCD, Amphocil® ou Amphotec®) e Complexo Lipídico de Anfotericina B (ABLC, Abelect®) (BRAJTBURG et al., 1996).

A AmBisome® é uma preparação de AmB em uma ou duas pequenas bicamadas lipídicas (Figura 9) e estruturadas a partir de 213 mg de fosfatidilcolina hidrogenada de soja (PCSH), 52 mg de colesterol (CHO), 84 mg de dimiristoilfosfatidiglicerol (DMPG), 900 mg de sacarose, 0,64 mg de tocoferol e 27 mg de succinato de sódio hexahidratado (BRASIL, 2016).

Figura 9 – Estrutura esquemática da AmB lipossomal, AmBisome®, demonstrando os possíveis sítios de solubilização para substâncias hidro ou lipossolúveis como a AmB.



Fonte: ARRUDA et al., (2016).

Muitas formulações AmB lipossomais têm sido testadas, todas apresentando percentuais de cura que chegam a próximo de 100% (MOHAMED-AHMED, BROCCINI, CROFT 2012). Essas formulações levam à rápida concentração da droga nos órgãos como o fígado e o baço fazendo com que ocorram menor quantidade de efeitos adversos como a nefrotoxicidade. Sabe-se também que a droga mantém sua liberação em doses altas em curtos períodos de tempo (OLSON et al., 2005). Porém, uma das dificuldades em sua utilização é o alto custo que dificulta o tratamento de pacientes com baixa renda (MESSORI et al., 2013; ZUBEN et al., 2016).

Em um estudo realizado em Bihar em 2010, uma dose única de 10 mg/kg de AmBisome® produziu 96,3% de cura (SUNDAR et al., 2010). Esse resultado levou a Organização Mundial da Saúde a recomendar esse tratamento como sendo de primeira linha para a LV no sul da Ásia (OMS, 2010).

No entanto, experiências no oeste da África sugerem que altas doses de AmBisome são necessárias quando comparada com as doses administradas na Índia para a obtenção de taxas de cura acima de 90%. O tratamento com 30 mg/kg de AmBisome em 6 doses em dias alternados no Sudão produziu uma taxa de cura inicial de 92,6% em pacientes não portadores do vírus da imunodeficiência humana

(HIV) mas apenas 59,5% em pacientes portadores desse vírus (NAGLE et al., 2014). Nesses casos a combinação terapêutica poderia melhorar a eficácia no tratamento (ALVAR et al., 2008).

A orientação da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde brasileiro tem estabelecido a administração de AmB lipossomal em doses de 1,0 a 1,5 mg/kg por dia durante 21 dias, ou como alternativa a dose de 3,0 mg/kg/dia durante 10 dias (BRASIL, 2006).

A administração intravenosa de AmB lipossomal está associada à relatos de reações anafiláticas e anafilactóides (BRASIL, 2016).

Sabe-se que a AmB é a droga leishmanicida mais potente disponível comercialmente, apesar disso sua introdução na clínica para o tratamento da LV ainda é bastante problemático (MISTRO et al., 2016). Esse fato dificulta estudos mais detalhados referentes à sua eficácia e toxicidade em seres humanos e a dificuldade na sua utilização em sistemas de saúde de países em desenvolvimento e subdesenvolvido é um fator limitante e complicador do seu uso.

3.1.4 Miltefosina

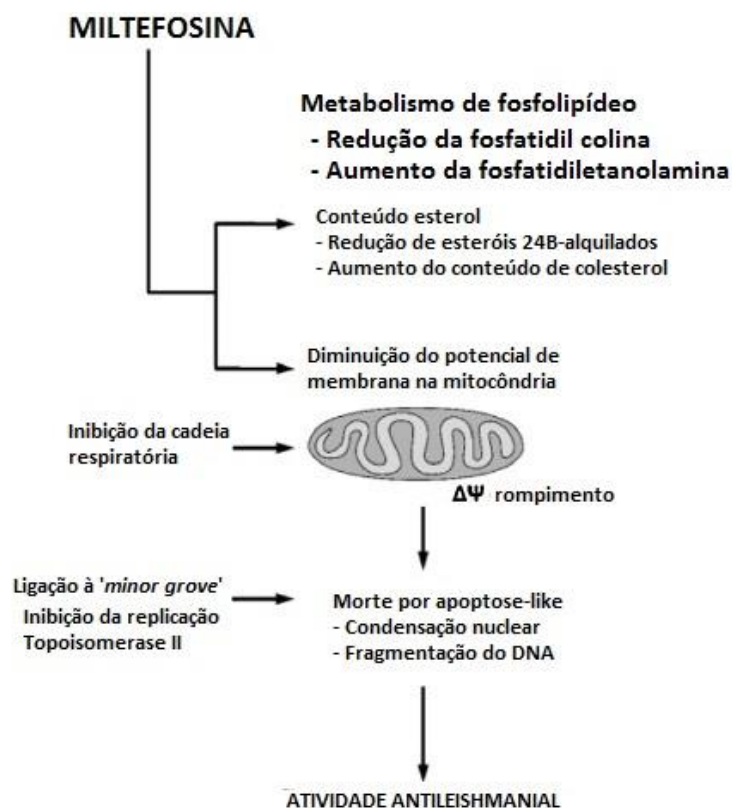
A miltefosina pertence a uma classe de drogas alquilfosfocolina inicialmente desenvolvidas nos anos 1980 como tratamento da metástase cutânea de câncer de mama (SMORENBURG et al., 2000) e tumores sólidos (VERWEIJ et al., 1992). A atividade antileishmania da miltefosina foi identificada durante o mesmo período. Além disso, baseado na atividade *in vitro* e à alta biodisponibilidade da miltefosina demonstrada por pesquisas anticâncer, experimentos *in vivo* foram realizados em ratos demonstrando uma eficácia promissora quando comparado aos tratamentos padrões contra o câncer (KUHLENCORD et al., 1992).

Posteriormente, o desenvolvimento da miltefosina foi conduzido pelo governo da Índia, a Organização Mundial da Saúde, e Asta Medica (atualmente Zentaris GmbH), a qual produziu resultados promissores na Fase I e Fase II de triagem clínica na Índia (SUNDAR et al., 2002). Em 2002, a miltefosina se tornou o primeiro tratamento oral para a LV. Testes de toxicidade em modelo de animais demonstraram que o composto possui toxicidade teratogênica, o que limita seu uso em pacientes gestantes (SUNDAR et al., 2012).

O nome químico da miltefosina é hexadecil 2-trimetila zaniumil etil fosfato, um éster de fosfocolina com 16-carbonos de cadeia alquila, também conhecida como hexadecilfosfocolina. A miltefosina é anfifílica, com uma longa cadeia alquila e um grupo fosfocolina polar. Sua atividade antileishmania envolve a ação do metabolismo de fosfolípídeo, biossíntese das âncoras GPI, e transdução de sinais (LUX et al., 1996).

A resistência de promastigotas de *L. donovani* à miltefosina foi associada à alteração de fosfolípídeos, onde as modificações nas cadeias alquila não saturadas foi menor que na *Leishmania* selvagem (RAKOTOMANGA et al., 2005). Investigação da composição lipídica demonstrou que a *L. donovani* exposta à miltefosina teve uma redução significativa do conteúdo de fosfatidilcolina e um aumento do conteúdo de fosfatidiletanolama (RAKOTOMANGA et al., 2007). Já em uma outra investigação, o nocaute dessa via não modificou a *L. major* em relação à virulência e à sobrevivência, o que sugere não ser este o mecanismo de ação da miltefosina (ZUFFEREY et al., 2003). Um outro modelo envolvendo a morte do parasita mediada por apoptose é relacionada à ação em células cancerosas. A apoptose em *Leishmania* não é muito bem caracterizada quando se compara com as células cancerosas, mas há várias similaridades relacionadas à condensação nuclear, fragmentação do DNA, e despolarização mitocondrial. A miltefosina induz a morte por apoptose em *L. donovani* observado por marcação no DNA (PARIS et al., 2004; VERMA E DEY, 2004). A morte celular programada também foi encontrada associada com o aumento da atividade da metacaspase na forma promastigotas da *L. amazonensis* e *L. infantum* (MARINHO FDE et al., 2011; KHADEMVATAN et al., 2011). Foi observado que a miltefosina afeta a função mitocondrial pela depolarização do potencial de membrana e inibição da citocromo c oxidase, o qual é provavelmente associado com a morte relacionada por apoptose do parasita (ZUO et al., 2011).

Figura 10 - Esquema do mecanismo proposto para ação da miltefosina.



Fonte: Adaptada de NO (2016).

Na Figura 10 percebemos que o mecanismo de ação desse fármaco contra a leishmaniose pode ser extrapolado a partir dos seus efeitos nas células dos mamíferos, o que causa modulação na superfície dos receptores, metabolismo do inositol, ativação da fosfolipase, proteína quinase C e outros caminhos mitogênicos, eventualmente culminando na apoptose (DAVIES et al., 2003).

Os efeitos adversos da miltefosina incluem distúrbios gastrointestinais reversíveis, toxicidade renal e teratogênico na natureza (VERMA et al., 2004).

Em um trabalho realizado por Filho e colaboradores (2008) foi realizado um estudo comparativo entre miltefosina oral e antimoniato de N-metil glucamina, onde vinte e cinco camundongos infectados com *L. amazonenses* foram tratados com esses dois fármacos. Os autores concluíram que a eficácia da miltefosina foi semelhante à glucamina, o que demonstra a possibilidade de testes a serem realizados em ensaios clínicos para o tratamento de outras espécies de leishmania.

A miltefosina possui uma meia-vida longa com doses diárias de 50 mg, por 28 dias, para pacientes com peso menor que 25 kg, duas doses diárias de 50 mg, por 28 dias, para pacientes acima de 25 kg e 2,5mg/kg por 28 dias para crianças de 2 a

11 anos de idade. Devido à sua meia-vida de 150 a 200 horas, esse fármaco está associado ao estabelecimento de resistência. Os efeitos adversos mais comuns são vômito, diarreia branda a moderada, podendo diminuir ao longo do tempo e até desaparecer (KASPER, et al 2016).

3.1.5 Paromomicina

A paromomicina é um fármaco de amplo espectro, o qual possui atividade contra organismos gram-positivos e negativos, micobactéria e protozoários. Esse antibiótico é produzido a partir da cultura de *Streptomyces krestomyceticus* (SINGH et al., 2016). A atividade anti-leishmania da paromomicina foi demonstrada pela primeira vez nos anos 1960 (KELLINA et al., 1961; NEAL et al., 1968) e posteriormente testada no tratamento da LV em humanos em 1980 no Quênia e em 2006 na Índia (CHUNGE et al., 1990, SUNDAR et al., 2008).

Sundar e colaboradores em 2007 publicaram um estudo realizado em 667 pacientes provenientes de quatro centros de tratamento para a LV. Desses pacientes, 502 receberam doses intramusculares de paromomicina de 11 mg/kg/kg durante 21 dias e 165 receberam doses intramusculares de amfotericina B de 1 mg/kg durante 30 dias. Os resultados desse estudo realizado na Índia sugerem que a paromomicina não é inferior quando comparado à amfotericina B, possuindo uma taxa de cura final, respectivamente de 94,6% e 98,8%.

A administração oral da paromomicina não possui uma absorção eficaz, o que limita a sua utilização a injeções intramusculares. Em um estudo clínico de fase III conduzido na Tunísia, a formulação tópica da paromomicina foi efetiva contra a leishmaniose cutânea com uma taxa de diminuição de lesão cutânea de 82% (BEM SALAH et al., 2013). Em um estudo similar, conduzido no Panamá em fase II, a combinação terapêutica atingiu uma relativa alta taxa de cura (SOSA et al., 2013). Embora, não haja casos de isolamento de cepas resistentes à paromomicina, cepas de *L. donovani* resistentes podem ser geradas experimentalmente, demonstrando um potencial aparecimento de parasitas resistentes (HENDRICKX et al., 2012, 2014).

A paromomicina foi introduzida em 2006 e pode ser considerada um novo fármaco com excelente eficácia, baixo custo, curto período de administração e bom

perfil de segurança, possuindo um grande potencial para ser utilizado como fármaco de primeira linha (WIWANIKIT et al., 2012).

A utilização da paromomicina pode ser vantajosa devido a curta duração da sua administração e demonstração tanto de segurança quanto de eficácia em pacientes com idade entre 5 a 14 anos, além dos pacientes portadores da LV que não responderam aos tratamentos anteriores (SUNDAR et al., 2007).

Vários casos de uso clínico da paromomicina foram conduzidos no Quênia, Sudão e na Índia e em todos esses estudos verificou-se que esse fármaco é eficaz quando utilizado tanto isoladamente como em combinação com estibogluconato de sódio (CHUNGE et al., 1990, JHA et al., 1998). Taxas de cura iniciais de 98,4% foram obtidas com a administração intramuscular e dose de 11 mg/kg durante 21 dias. Esse período foi definido como sendo a primeira resposta de sucesso (cura inicial) após a finalização do tratamento (21 dias). A taxa de cura final de 94,6% foi obtida pela observação da não recaída em até 6 meses após a cura inicial (SUNDAR et., al 2007). A diminuição do tratamento utilizando a paromomicina apenas por 14 dias acarreta na consequente redução dos seus efeitos benéficos levando a uma taxa de cura menor (SUNDAR et., al 2009).

A Tabela 1 a seguir resume dados de estudos e triagens clínicas utilizando a paromomicina para o tratamento da leishmaniose visceral:

Tabela 1: Dados de estudos e triagens clínicas utilizando a paromomicina para o tratamento da leishmaniose visceral.

PESQUISADORES	TIPO DE ESTUDO	QUANTIDADE DE PACIENTES	AGRUPAMENTO	TAXA DE CURA
JHA et al., (1998)	Randomizado controlado, estudo comparativo	120	Grupo 1: 12 mg/kg/dias durante 21 dias (i.m.) Grupo 2: 16 mg/kg/dia durante 21 dias (i.m.) Grupo 3: 20 mg/kg/dia durante 21 dias (i.m.) Grupo 4: SSG 20 mg Sbv+/kg/dia durante 30 dias (i.m.)	76,7% 96,7% 96,7% 63,3%
SUNDAR et al., (2007)	Randomizado, controlado, fase III, open label, estudo comparativo	667	Grupo 1: Paromomicina 11 mg/kg/dia durante 21 dias (i.m.)	94,6% 98,8%
SUNDER et al., (2009)	Randomizado, open label	329	Grupo 1: 11 mg/kg/dia durante 14 dias (i.m.) Grupo 2: 11 mg/kg/dia durante 21 dias (i.v.)	82% 92,8%
MUSA et al., (2010)	Randomizado, open label, fase II	42	Grupo 1: 15 mg/kg/dia durante 28 dias Grupo 2: 20 mg/kg/dia por 21 dias	81% 80%
SINHA et al., (2011)	Fase IV, Open label	506	11 mg/kg/dia durante 21 (i.m.)	94,2%

Fonte: Adaptado de JHA et al., (1998); SUNDAR et al., (2007); SUNDER et al., (2009); MUSA et al., (2010); SINHA et al., (2011).

Há algumas desvantagens na administração desse fármaco, como por exemplo, a dor no local da injeção, sobrecarga de atividade no fígado, febre, proteinúria, vômito, atividade elevada da fosfatase alcalina e valores alterados de bilirrubina (SINGH et al., 2016).

3.1.6 Pentamidina

Durante meados de 1930 esforços foram feitos para o desenvolvimento de análogos sintéticos à insulina o que resultou em um composto chamado sintalina, o qual posteriormente levou à descoberta da pentamidina com capacidade de combater infecções tripanosomatídeas (VON JANSKO; VON JANSKO, 1935; LOURIE, YORKE, 1939).

As pentamidinas (sulfato e mesilato) são utilizadas como tratamentos alternativos no Brasil, sendo, portanto utilizadas como segunda linha para o tratamento da LV devido à sua toxicidade (GONTIJO, MELO, 2004; CHAVEZ-FUMAGALLI et al., 2015). O tratamento baseado na pentamidina é a injeção intramuscular ou infusão intravenosa de 4 mg/kg de pentamidina por dia para um número variável de até 30 dias (NAGLE et al., 2014). Atualmente, o sal isotionato de pentamidina é liofilizado em frascos contendo 300 mg para uso comercial em humanos (NEVES et al., 2011).

A pentamidina é reconhecidamente eficaz no tratamento de pacientes que não respondem aos antimoniais e por isso ainda é utilizada nesses casos refratários atingindo uma taxa de cura de 70 a 80% (MISHRA et al., 2007; NO 2016; SINGH et al., 2016).

Durante o início da utilização da pentamidina em 1978, 10 injeções foram suficientes para propiciar a cura em todos os pacientes tratados. No início dos anos 1990, 15 ou mais injeções foram necessárias para a produção de cura em 67-77% dos pacientes (JHA et al. 1991). Mais recentemente, a pentamidina foi utilizada com sucesso em vários casos de pacientes portadores de HIV para prevenção de recaídas após o início do tratamento contra a LV (PATEL et al. 2009).

Alguns estudos clínicos para o tratamento da LV costumam ter como critério de exclusão a pentamidina, utilizando como argumento o fato de que essa droga é considerada obsoleta (CHEERAN et al., 2010). Já em outros estudos clínicos

observa-se que o uso da pentamidina é indicado como forma profilática e em combinação com AmB e miltefosina (ESTADOS UNIDOS, 2000).

Tabela 2: Dados de estudos clínicos utilizando a pentamidina para o tratamento da leishmaniose visceral.

PESQUISADO-RES	TIPO DO ESTUDO	QUANTIDADE DE PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMENTO	TAXA DE CURA
MISHRA et al., (1992)	Randomizado, estudo comparativo com antimoniais, pacientes não responsivos	120	20 injeções i. v. de 4 mg/kg em dias alternados	77-98%
GIRI et al., (1994)		25	0,75 mg/kg em dias alternados com total de 15 infusões	100%

Fonte: Adaptado de MISHRA et al., (1992); GIRI et al., (1994).

Comumente, o tratamento com a pentamidina causa dores no local da injeção, náusea, dor de cabeça, sensação de calor e hipotensão além de erupções cutâneas, fígado anormal, disfunções renais e raramente diabetes mellitus (SUNDAR et al 2006). Em pacientes portadores de *diabetes mellitus*, a segurança na utilização da pentamidina merece atenção devido ao fato dos efeitos adversos irreversíveis (BELEHU et al. 1982). Essa complicação, apesar de não ser observada uniformemente, ocorre de 4 a 12% dos casos. Efeitos adversos adicionais incluem hipoglicemia, hipotensão, febre, miocardite e toxicidade renal (SANDS et al. 1982).

O elevado aumento da taxa de falhas no tratamento e a severa toxicidade tem resultado em um gradual decréscimo na utilização da pentamidina para o combate da LV (SUNDAR; CHATTERJEE, 2006).

A pentamidina foi utilizada como fármaco de segunda linha para o tratamento de casos refratários aos antimoniais na Índia. No entanto, devido à sua toxicidade e ao rápido aparecimento de resistência, sua utilização na Índia foi abandonada em 1990 e substituída pela anfotericina B (SUNDAR et al. 2001).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a identificação inicial da leishmaniose no início de 1990, o entendimento dessa doença tem aumentado gradualmente. Pesquisas com o intuito de melhor compreender os fármacos disponíveis são necessárias para que se favoreça o desenvolvimento de drogas mais eficientes e seguras. Portanto, no presente trabalho realizou-se uma revisão de literatura dos 5 fármacos mais utilizados no tratamento de LV (antimoniais pentavalentes, amfotericina B, miltefosina, paromomicina e pentamidina) com relação ao seu histórico, características, vantagens, desvantagens e uso na clínica.

O presente trabalho identificou que, aparentemente, o custo elevado é a principal causa do não desenvolvimento de novas terapias contra a LV. Isso faz com que, por exemplo, o antimoniato de metilglucamina ainda seja uma das drogas de primeira escolha para o tratamento da LV no Brasil. Assim, apesar da alta toxicidade da droga e dos efeitos adversos causados pela mesma, seu baixo custo pode ser considerado uma vantagem para sua utilização em países em desenvolvimento.

Por outro lado a formulação lipossomal de AmB, considerada a mais potente disponível comercialmente para o tratamento da leishmaniose visceral, apresenta um custo muito elevado, limitando para a sua introdução na clínica em sistemas de saúde de países em desenvolvimento e subdesenvolvidos.

A utilização de outras drogas como a paromomicina pode ser vantajosa devido a algumas características, como por exemplo, a curta duração da sua administração, demonstração tanto de segurança quanto de eficácia e favorecimento da cura aos pacientes portadores da LV que não responderam aos tratamentos anteriores. Há algumas desvantagens na administração desse fármaco, como por exemplo, a dor no local da injeção, sobrecarga de atividade no fígado, febre, proteinúria, vômito, atividade elevada da fosfatase alcalina e valores alterados de bilirrubina.

A pentamidina também é reconhecidamente eficaz no tratamento de pacientes que não respondem aos tratamentos anteriores e por isso ainda é utilizada nesses casos refratários atingindo uma alta taxa de cura. Porém, um alerta deve ser feito com relação aos pacientes portadores de *diabetes mellitus*, já que a administração da pentamidina nesses pacientes pode levar a sérias complicações

além de outros efeitos adversos como hipotensão, febre, miocardite e toxicidade renal.

Em se tratando da miltefosina, apresenta como principal vantagem a possibilidade de ser administrada por via oral, porém testes de toxicidade indicam sua limitação em pacientes gestantes. Além disso, os efeitos adversos incluem distúrbios gastrointestinais reversíveis, toxicidade renal e ação teratogênica.

Como vimos há um número reduzido de fármacos disponíveis, o que limita o tratamento da LV. No entanto, tratamentos com combinações de drogas existentes tem se tornado a principal estratégia de curto e médio prazo no tratamento da infecção. Essa abordagem reduz os efeitos adversos e diminui a duração do tratamento, como ocorreu pela primeira vez com a combinação estibogluconato de sódio e paromomicina.

Para o desenvolvimento de futuras drogas deve ser levado em consideração o desenho racional de fármacos, isso acarretará a identificação de vários farmacóforos para a futura síntese de compostos de segunda geração com características farmacológicas otimizadas. Além disso, a melhora no controle da LV pode ser conduzida através do conhecimento no genoma do parasita para que seja avaliada a quantidade de genes que exercem a maior influencia sobre a forma clinica.

Em geral, os resultados mostrados nesse estudo esclarecem o profissional de saúde acerca dos fármacos disponíveis para um portador de LV, e, além disso, alerta para o fato da necessidade de aprimorá-los, uma vez que a terapêutica disponível para a LV é longa e apresenta uma gama de efeitos adversos, reduzindo a adesão dos pacientes e favorecendo o aparecimento de linhagens resistentes.

REFERÊNCIAS

- _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, **AmBisome® Injetável, Informações Técnicas aos Profissionais da Saúde divulgado no Bulário Eletrônico em 23 de Setembro de 2016**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25744222016&pldAnexo=4075390>. Acesso em 29 set. 2016.
- _____. Ministério da Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: aspectos clínicos, de vigilância epidemiológica e de controle - guia de bolso (org.)**. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 8. ed. 2015. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_gui_a_bolso.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2016.
- _____. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose visceral**. Ministério da Saúde, Brasília, 2006.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2006.
- _____. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. Brasília. v. 1, n. 20, jan-mar. 2011, p. 107-110. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-9742011000100012&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em: 23 mar. 2016.
- ADLER-MOORE, J. P.; GANGNEUX, J. P.; PAPPAS, P. G. Comparison between liposomal formulations of amphotericin. **B. Med. Mycol.**, v. 54, n. 3, p. 223-231, 2016.
- ALI, M. I.; et al. Anti-leishmanial activity of heteroleptic organometallic Sb(V) compounds. **Dalton Trans.**, v. 42, 2013.
- ALVAR, J.; et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 21 p. 334-59, 2008.
- ALVARENGA, D. G.; et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados a letalidade. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 194-197, mar./abr., 2010.
- ALVARENGA, D. G.; et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 2, p. 194-197, 2010.
- AMATO, V. S.; et al. Mucosal leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. **Acta. Tropical**, v. 105, n.1, p. 01-09, 2008.
- ANDRADE, T. M.; CARVALHO, E. M.; ROCHA, H. Bacterial infections in patients

with visceral leishmaniasis. **The Journal Infectious Diseases**, v. 162, p. 1354-1359, 1990.

ARRUDA, G. J. B.; et al. Estratégias tecnológicas para formulações de anfotericina B em sistemas lipídicos disponíveis no mercado farmacêutico e outros promissores sistemas de administração. **Infarma**, v. 28, n. 1, p. 59-67, 2016.

ASGHAR, F.; et al. Synthesis, characterization and DNA binding studies of organoantimony (V) ferrocenyl benzoates. **Organometal. Chem.**, v. 1, p. 717, 2012.

ASSIS, T. S. M.; et al. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 17, n. 2, p. 107-116, 2008.

BAIOCCO, P.; et al. Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis. **J. Med. Chem.**, v. 52, p. 2603-2612, 2009.

BALAÑA-FOURCE, R.; et al. The Pharmacology of Leishmaniasis. **Gen. Pharmac.**, v. 30, n. 4, p. 435-443, 1998.

BELGIUM, A. A.; et al. Prophylaxis of visceral leishmaniasis relapses in HIV co-infected patients with pentamidine: a cohort study. **ClinicalTrials. Gov.**, Bethesda, 2000.

BEN SALAH, A., et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. **N. Engl. J. Med.**, v. 368, p. 524–532, 2013.

BERMAN, J. D.; GALLALEE, J. V.; HANSEN, B. D. Leishmania Mexicana: uptake of sodium stibogluconate (Pentosan) and pentamidine by parasite and macrophag. **Exp. Parasitol.**, v. 64, p. 127-131, 1987.

BHATTACHARYA, S. K.; et al. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. **Clin. Infect. Dis.**, n. 38, p. 217-221, 2004.

BORBOREMA, S. E. T. Desenvolvimento e farmacocinética de antimônio encapsulado em lipossomas de fosfatidilserina utilizando radioisótopos em leishmaniose experimental. **Dissertação de Mestrado**. - Instituto de pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2009.

BOTERO, A. J. P.; RESTREPO, H. A. M. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 23, n. 11, 2015.

BRAHMACHARI, U. N. A Treatise on Kala Azar. J. Bale. Sons Dainelsson, London. **U. K.**, 1928.

BRAJTBURG, J. S.; et al. Antimicrob. **Agents Chemother.**, v. 27, p. 172, 1985.

BRASIL, **Manual de Recomendação para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção Leishmania/HIV**. Ministério da Saúde (MS)/

Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Programa Nacional de DST e Aids. Brasília. DF. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: **recomendações clínicas para redução da letalidade / Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BUTLER, et al. Nephrototoxicity of amphotericin B, early and late events in 81 CALDAS, A. J. M. C.; et al. Leishmaniose visceral na gravidez. **Resumos do XXXVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Foz do Iguaçu, p. 315, 2002.

CARDIM, M. F. M.; et al. Introdução e expansão da Leishmaniose visceral americana em humanos no estado de São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 691-700, 2013.

CARRANZA-TAMAYO, C. O. Autochthonous visceral leishmaniasis in Brasília, Federal District, Brazil. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**. Brasília, n. 43, p. 396-399, 2010.

CASTRO, C.; et al. Eficácia do sulfato de aminosidine na leishmaniose visceral grave, resistente ao tratamento com antimonial pentavalente. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 28, n. 3, p. 273-277, 1995.

CHAKRAVARTY, J. Paromomycin in the treatment of leishmaniasis. **Expert Opin Investig Drugs.**, v. 7, n. 5, p. 787–794, 2008.

CHEERAN, M. M.; et al. A review of clinical trials of treatments for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent (India, Bangladesh and Nepal). **TrOPika.**, 2010.

CHULAY, J. D.; FLECKENSTEIN, L.; SMITH, D. H. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 82, n. 69, 1988.

CHUNGE, C. N., et al. Treatment of visceral leishmaniasis in Kenya by aminosidine alone or combined with sodium stibogluconate. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 84, n. 2, p. 221–225, 1990.

CROFT, S. L. Monitoring drug resistance in leishmaniasis. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 6, p. 899-905, 2001.

CROFT, S. L.; YARDLEY, V. Chemotherapy of leishmaniasis. **Curr. Pharm. Des.**, n. 8, p. 319-342, 2002.

DAVIES C. R., et al. Leishmaniasis: new approaches to disease control. **BMJ**, v. 326, n. 7385, p. 377-82. 2003.

DE PAULA, C. D. R.; et al. Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSbV/kg/ dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 36, n. 3, p. 365-371, maio./jun., 2003.

DEMICHELI, C.; et al. Interaction of trivalent antimony with a CCHC zinc finger domain: potential relevance to the mechanism of action of antimonial drugs. **Chem. Commun.**, p. 4828-4830, 2008.

DENTON, H.; MCGREGOR, J. C.; COOMBS, G. H. Reduction of anti-leishmanial pentavalent antimonial drugs by a parasite-specific thiol-dependent reductase, TDR1. **Biochem. J.**, v. 381, p. 405-412, 2004.

DI CRISTINA, G.; CARONIA, G. Sulla Terapia della leishmaniose interna. **Pathologica**, v. 7, p. 82-83, 1915.

DRUMOND, K. O.; COSTA, F. A. L. Forty years of visceral leishmaniasis in the State of Piauí: a review. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 03-11, 2011.

ERIKSSON, U.; SEIFERT, B.; SCHAFFENER, A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. **BMJ**, v. 322, p. 579-82, 2001.

FAIRLAMB, A. H.; CERAMI, A. Metabolism and functions of trypanothione in the Kinetoplastida. **Annu. Rev. Microbiol.**, v. 46, p. 695-729, 1992.

FERREIRA, C. S.; et al. Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): a comparative study with trypanothione, cysteinyl-glycine, cysteine and glutathione. **Biometals**, v. 16, p. 441-446, 2003.

FIGUEIREDO, F. B.; et al. Relato de caso autóctone de leishmaniose visceral canina na zona sul do município do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 1 p. 98-99, 2010.

FIGUEIRO FILHO, E. A.; et al. Leishmaniose visceral e gestação: relato de caso. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27, n. 2, p. 92-97, 2005.

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, 2006.
FRANCO, M. A.; et al. Antimony oxidation states in antileishmanial drugs. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 52, p. 435, 1995.

FURTADO, T. A.; CISALPINO, E. O.; SANTOS, U. M. In vitro studies of the effect of amphotericin B on *Leishmania brasiliensis*. **Antibiot Chemother**, v. 10, p. 692-693, 1960.

GAMA, M. E. A.; et al. Avaliação do nível de conhecimento que populações residentes em áreas endêmicas têm sobre leishmaniose visceral, Estado do Maranhão, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 2, p. 381-390, 1998.

GÓES, M. A.; MELO, C. M. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. **Rev. Bras. Epidemiol.**, n. 1, p. 298-307, 2012.

GOLD, W.; et al. Amphotericins A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. I. In vitro studies. **Antibiot. Ann.**, v. 579, p. 1955-1956, 1956.

GOLENSER, J.; DOMB, A. New Formulations and Derivatives of Amphotericin B for Treatment of Leishmaniasis. **Mini-Rev. Medic. Chem.**, p. 153-162, 2006.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.

GOODWIN, L. G. Pentostam (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 89, p. 339, 1995.

HAMILL, R. J.; et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cyptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. **Clin. Infect. Dis.**, v. 51, n. 2, p. 225-32, 2010.

HENDRICKX, S. Experimental selection of paromomycin and miltefosine resistance in intracellular amastigotes of *Leishmania donovani* and *L. infantum*. **Parasitol. Res.**, v. 113, p. 1875–1881, 2014.

HIEMENZ, J. W. Amphotericin B Deoxycholate Administered by Continuous Infusion: Does the Dosage Make a Difference?. **Clin. Infect. Dis.**, v. 36, n 8, 2003.

IQBAL, H.; et al. Therapeutic modalities to combat leishmaniasis, a review. **Asian Journal of Tropical Disease**, v. 15, p. 60975-60976, 2016.

JHA, B. B. Fluconazole in visceral leishmaniasis. **Indian Pediatr.**, v. 35, n. 3, p. 268–269, 1998.

KAMINSKI, D. M. Recent progress in the study of the interactions of amphotericin B with cholesterol and ergosterol in lipid environments. **Eur. Biophys. J.**, v. 43, p. 453-467, 2014.

KELLINA, O. I. A study of experimental cutaneous leishmaniasis in white mice.

KHADEM VATAN, S.; GHARAVI, M. J.; SAKI, J. Miltefosine induces metacaspase and PARP genes expression in *Leishmania infantum*. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 15, p. 442–448, 2011.

KIKUTH, W.; SCHMIDT, H. Contribution to the progress of antimony therapy of kala-azar. **Chin. Med. J.**, v. 52, p. 425, 1937.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário terapêutico**. Guanabara, ed. 2004/2005, Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2004.

- KRAUTH-SIEGEL, R. L.; COMINI, M. A. Redox control in trypanosomatids, parasiprotozoa with trypanothione-based thiol metabolism. **Biochim. Biophys. Act.**, v. 1780, p. 1236-1248, 2008.
- KUHLENCORD, A.; et al. Hexadecylphosphocholine: oral treatment of visceral leishmaniasis in mice. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 36, p. 1630–1634, 1992.
- LARABI, M.; et al. New lipid formulation of amphotericin B: spectral and microscopic analysis. **BBA-Rev Biomembranes**, v. 1664, p. 172-81, 2004.
- LOURIE, E. M., YORKE, W. Studies in chemotherapy XXI. The trypanocidalaction of certain aromatic diamidines. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 33, p. 289–304, 1939.
- LUX, H. Ether lipid metabolism, GPI anchor biosynthesis, and signal transduction are putative targets for anti-leishmanial alkyl phospholipid analogues. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 416, p. 201–211, 1996.
- MARINHO, A. Miltefosine induces programmed cell death in *Leishmania amazonensis* promastigotes. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 106, p. 507–509, 2011.
- MARSDEN, P. D. Novos conceitos sobre os antimoniais pentavalentes no tratamento da leishmaniose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 16, n. 4, p. 172-174, 1983.
- MATSUMORI, N.; SAWADA, Y.; MURATA, M. Mycosamine orientation of amphotericin B controlling interaction with ergosterol: sterol-dependent activity of conformation-restricted derivatives with an amino-carbonyl bridge. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 127, p. 10667-10675, 2005.
- MEDEIROS, A. C. R.; ROSELINO, A. M. F. Leishmaniose tegumentar americana: do histórico aos dias de hoje. **Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência – SBPC**, v. 74, n. 4, 2007.
- MEGO, J. L. Stimulation of intralysosomal proteolysis by cysteinyl-glycine, a product of the action of gamma-glutamyl transpeptidase on glutathione. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 841, p. 139-144, 1985.
- MOHAMED-AHMED, A. H.; BROCCINI, S.; CROFT, S. L. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 25, p. 695, 2012.
- MORAIS, M. H. F.; et al. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n. 3, p.485-496, 2015.
- MUSHTAQ, R.; et al. A structural investigation of heteroleptic pentavalent antimonials and their leishmanicidal activity. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 30, p. 465-472, 2016.
- NAGLE, A. S. Recent developments in drug discovery for leishmaniasis and human African trypanosomiasis. **Chem. Rev.**, v. 144, n. 22, p. 11305-11347, 2014.

NAKAGAYA, Y. The Structure of the Biomolecular Complex between Amphotericin B and Ergosterol in Membranes Is Stabilized by Face-to-Face van der Waals Interaction with Their Rigid Cyclic Cores. **Biochemistry**, v. 55, p. 3392-3402, 2016.

NASCIMENTO, M. D. S. B. et al. Prevalência de infecção por *Leishmania chagasi* utilizando os métodos de ELISA (rK39 e CRUDE) e intradermoreação de Montenegro em área endêmica do Maranhão, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 21, p. 1801-1807, 2005.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia Humana**. 12ª ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

NO, J. H. Visceral leishmaniasis: Revisiting current treatments and approaches for future discoveries. **Acta Tropica**, v. 155, p. 113-123, 2016.

OLIVEIRA, J. M. et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 43, n. 2, p.188-193, 2010.

OLSON, J. A.; et al. Antimicrob. **Agents Chemother**, v. 49, p. 4895, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Control of the leishmaniasis**; WHO Tech. Rep. Ser.: Geneva, Switzerland, 949, 2010.

PARIS, C.; et al. Miltefosine induces apoptosis-like death in *Leishmania donovani* promastigotes. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 48, p. 852–859, 2004.

PASTORINO, A. C.; et al. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 120-127, 2002.

PATEL, T. A.; LOCKWOOD, D. N. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 14, p. 1064, 2009.

PELLISSARI, F. M. et al. **J. Agric. Food. Chem.**, v. 26, n. 16, p. 7499-7504, 2009.

PLIMMER, H. G.; THOMSON, M. B. Further results of the experimental treatment of Trypanosomiasis in rats: being a progress of a Committee of the royal society. **Proc. R. Soc.**, v. 80, p. 01-10, 1907.

PONDE, R.; MANGABEIRA FILHO, O; JANSEN, G. Alguns dados sobre a leishmaniose visceral americana e doença de Chagas no Nordeste Brasileiro (Relatório de uma excursão realizada nos Estados do Ceará, Pernambuco e Baía). **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 37, n. 3, p. 333-352, 1942.

PRATA, A. Treatment of Kala-Azar with amphotericin B. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 57, p. 266-8, 1963.

QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIA, J. B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de Pediatria**. v. 80, n. 2, 2004.

QUEIROZ, M. J. A.; et al. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **J. Pediatr.**, v. 80, n. 2, p. 141-146, 2004.

RAI, S.; et al. Role of efflux pumps and intracellular thiols in natural antimony resistant isolates of *Leishmania donovani*. **Plos. one**, v. 8, p. 74862, 2013.

RAKOTOMANGA, M.; SAINT-PIERRE-CHAZALET, M.; LOISEAU, P.M. Alteration of fatty acid and sterol metabolism in miltefosine-resistant *Leishmania donovani* promastigotes and consequences for drug-membrane interactions. **Antimicrob. Agents. Chemother.**, v. 49, p. 2677–2686, 2005.

RAMOS, H.; et. al. Amphotericin B kills unicellular leishmanias by forming aqueous pores permeable to small cations and anions. **J. Membr. Biol.**, v. 152, n. 1, p. 65-75, 1996.

RATH, S.; et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quím. Nova**, v. 26, n.4, p. 550-555, 2003.

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica**. 3ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2011.

ROBERTS, W. L.; MCMURRAY, W. J.; RAINEY, P. M. Antimicrob. **Agents Chemother.**, v. 42, p. 1076, 1998.

SANDS, M.; KRON, M. A.; BROWN, R. B. **Rev. Infect. Dis.**, v. 7, p. 625, 1985.

SANTOS, M. R.; et al. Avaliação do efeito cumulativo do antimoniato de meglumina sobre a prole de camundongos swiss: ensaio biológico. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 54, n. 1, p. 13-16, 2008.

SHAKED-MISHAN, P.; et al. Novel intracellular SbV reducing activity correlates with antimony susceptibility in *Leishmania donovani*. **J. Biol. Chem.**, v. 276, p. 3971-3976, 2001.

SILVA, A. R.; et al. Leishmaniose visceral (calazar) na Ilha de São Luís, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 5, p. 359-368, 1997.

SILVEIRA, B. P.; et al. Parto prematuro após uso de antimonial pentavalente: relato de um caso. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n.4, p. 523-525, 2003.

SINGH, A. Efficacy of miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis in India after a decade of use. **Clin. Infect. Dis.**, v. 55, p. 543–550, 2012.

SINGH, S.; SIVAKUMAR, R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. **J. Infect. Chemother.**, v. 10, n. 6, p. 307-315, 2004.

SINHA, P. K.; et al. Phase 4 pharmacovigilance trial of paromomycin injection for the treatment of visceral leishmaniasis in India. **J Trop Med.**, v. 1, 2011.

SMORENBURG, C.H.; et al. Phase II study of miltefosine 6% solution as topical treatment of skin metastases in breast cancer patients. **Anticancer Drugs**, v. 11, p. 825–828, 2000.

SOBRINHO, J. A.; et al. Aspectos epidemiológicos, laboratoriais e terapêuticos da leishmaniose visceral no hospital universitário Alcides Carneiro – PB. **Revista do Instituto Materno Infantil de Pernambuco**, v. 13, p. 13-16, 1999.

SOSA, N., et al. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 89, p. 557–563, 2013.

SUNDAR, S. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. **N. Engl. J. Med.**, v. 356, n. 25, p. 2571–2581, 2007.

SUNDAR, S. Short-course paromomycin treatment of visceral leishmaniasis in India: 14-day vs 21-day treatment. **Clin Infect Dis.**, v. 49, n. 6, p. 914–918, 2009.

SUNDAR, S., et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, p. 1739–1746, 2002.

SUNDAR, S.; et al. Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. **New England Journal of Medicine**. n. 356, p. 2571-2581, 2007.

SUNDAR, S.; CHATTERJEE, M. Visceral leishmaniasis-current therapeutic modalities. **Indian J. Med. Res.**, v. 123, p. 345–352, 2006.

SUNDAR, S.; et al. **Engl. J. Med.**, v. 362, p. 504, 2010.

SUNDAR, S.; et al. Oral miltefosine treatment in children with mild to moderate Indian visceral leishmaniasis. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, n. 22, p. 434-438, 2003.

SURARIT, R.; SHEPHERD, M. G. **J. Med. Vet. Mycol.**, v. 25, p. 403, 1987.

VERMA, N. K.; DEY, C. S. Possible mechanism of miltefosine-mediated death of *Leishmania donovani*. **Antimicrob. Agents. Chemother.**, v. 48, n. 8, p. 3010-3015, 2004.

VERTUT-DOY; HANNAERT, A. P.; BOLARD, J. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 157, p. 692, 1988.

VERWEIJ, J.; et al. A dose-finding study of miltefosine (hexadecylphosphocholine) in patients with metastatic solid tumours. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, v. 118, p. 606–608. 1992.

VIANNA, G. **Anais do 7º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia**, v. 4, p. 426, 1912.

VON, J. N.; VON, J. H. Chemotherapeutische Wirkung und Kohlehydratstoffwechsel: die Heilwirkung von Guanidinderivaten auf die Trypanosomeninfektion. **Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther.**, v. 86, p. 01–30, 1935.

WALKER, J.; SARAVIA, N. G. Inhibition of *Leishmania donovani* promastigote DNA topoisomerase I and human monocyte DNA topoisomerases I and II by antimonial drugs and classical antitopoisomerase agents. **J. Parasitol.**, v. 90, p. 1155-1162, 2004.

WEBB, J. R.; MCMASTER, W. R. Molecular cloning and expression of a *Leishmania major* gene encoding a single-stranded DNA-binding protein containing nine CCHC zinc finger motifs. **J. Biol. Chem.**, v. 268, p. 13994-14002, 1993.

WHO, Control of the Leishmaniases. **WHO Technical Report Series**. WHO, Geneva, Switzerland, 2010.

WILCOCK, B. C.; et al. C2'-OH of amphotericin B plays an important role in binding the primary sterol of human cells but not yeast cells. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 135, p. 8488-8491, 2013.

XAVIER-GOMES, L. M.; et al. Características clínicas e epidemiológicas da leishmaniose visceral em crianças internadas em um hospital universitário de referência no norte de Minas Gerais, Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 12, n. 4, p. 549-555, 2009.

YARDLEY, V.; CROFT, S. L. Activity of liposomal amphotericin B against experimental cutaneous leishmaniasis. **Antimicrob. Agents. Chemother.**, v. 41, n. 4, p. 752-756, 1997.

ZHOU, Y.; et al. *Leishmania major* LmACR2 is a pentavalent antimony reductase that confers sensitivity to the drug pentostam. **J. Biol. Chem.**, v. 279, p. 37445-37451, 2004.

ZUFFEREY, R.; et al. Ether phospholipids and glycosylinositolphospholipids are not required for amastigote virulence or for inhibition of macrophage activation by *Leishmania major*. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 44708–44718, 2003.

ZUO, X.; et al. Miltefosine induces apoptosis-like cell death in yeast via Cox9p in cytochrome c oxidase. **Mol. Pharmacol.**, v. 80, p. 476–485, 2011.