



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências

MARIA ISABELLY XAVIER DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR E VISCERAL EM HUMANOS: UMA REVISÃO  
NARRATIVA**

Recife  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Nascimento, Maria Isabelly Xavier do.

Avaliação do tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral em humanos:  
uma revisão narrativa / Maria Isabelly Xavier do Nascimento. - Recife, 2023.  
53 p. : il., tab.

Orientador(a): Manoel Sebastião da Costa Lima Junior  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Leishmanioses. 2. Hospedeiro. 3. Terapêutica. 4. Fármacos. 5.  
Eficácia. I. Lima Junior, Manoel Sebastião da Costa . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIA ISABELLY XAVIER DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR E VISCERAL EM HUMANOS: UMA REVISÃO  
NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina. Orientador: Manoel Sebastião da Costa Lima Junior

Recife  
2023

MARIA ISABELLY XAVIER DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
E VISCERAL EM HUMANOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Manoel Sebastião da Costa Lima Junior  
Instituto Aggeu Magalhães - Fiocruz / Departamento de Imunologia

---

Prof. Dr. Vláudia Maria Assis Costa  
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Parasitologia

---

Prof. Dr. Alberon Ribeiro de Araújo  
Instituto Aggeu Magalhães - Fiocruz/ Departamento de Imunologia

Dedico este trabalho a todos os pacientes acometidos pelas Leishmanioses, e seus familiares, que travam todos os dias essa batalha contra estas doenças.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a quem devo todo meu existir, que por sua misericórdia tem me concedido preciosas oportunidades, reconhecendo a Ele cada conquista e cada batida do meu coração.

Eternamente grata aos meus pais, Andresa e Marcos, que dedicaram todos os seus esforços para me oferecer sempre o melhor que podiam, a todo momento me concedendo apoio, cuidado e afeto. Em especial a minha mãe, que durante todos esses anos foi e continua sendo meu exemplo de determinação e coragem, levantando-se todas as madrugadas disposta a me ajudar, me oferecendo amor e cumplicidade em cada gesto.

Agradeço ao meu namorado, Charles, que tanto me ajudou nos momentos de dificuldade, sempre me transferindo confiança, aconchego e tranquilidade no seu abraço, dedicando todo o seu empenho em me fazer feliz.

Agradeço aos meus avós, Carlos, Adeilda, Telma e Didier (*in memoriam*) que sempre terão todo meu amor e admiração. Estendo essa gratidão aos meus tios, primos e amigos que foram uma grande rede de apoio durante todos esses anos.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Manoel Lima, um excelente profissional e ser humano, com quem tive o privilégio de trabalhar e aprender nessa minha jornada acadêmica.

Quero agradecer a Universidade Federal de Pernambuco, que nos recebe ainda tão imaturos, e nos torna dia após dia profissionais qualificados e prontos a servir a nossa sociedade. Aos meus professores, que me ensinaram muito além do que está nos livros e aos colegas com quem pude dividir todas essas experiências.

“Toda a glória seja a Deus que, por seu grandioso poder que atua em nós, é capaz de realizar infinitamente mais do que poderíamos pedir ou imaginar. A Ele seja a glória na igreja e em Cristo Jesus por todas as gerações, para todo o sempre! Amém.”

Efésios 3:20-21

NASCIMENTO, Maria Isabelly. **Avaliação do tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral em humanos: uma revisão narrativa**. 2023. 53. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

## RESUMO

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania spp*, essa patologia é transmitida através de um vetor flebotomíneo fêmea, que por meio da picada inocula o parasito no organismo do hospedeiro. Dependendo da relação parasita-hospedeiro a leishmaniose pode apresentar-se de diferentes formas clínicas, sendo: a leishmaniose tegumentar (que se subdivide em cutânea, mucocutânea, cutânea difusa e disseminada) e leishmaniose visceral, também conhecida como calazar. Por causa das variadas manifestações clínicas dessa doença o seu diagnóstico é complexo, atualmente alguns exames laboratoriais são utilizados, sendo a pesquisa do parasito o padrão-ouro para todas as formas de leishmaniose. Até o momento não existem vacinas ou profilaxias farmacológicas para o combate das leishmanioses, desta forma, as opções de abordagem são majoritariamente medicamentosas, sendo utilizados cinco fármacos: os Antimoniais Pentavalentes (antimoniato de meglumina, estibogluconato de sódio), Anfotericina B (deoxicolato de sódio, lipossomal), Miltefosina, Pentamidina e Paramomicina. Entretanto, essa terapia enfrenta diversas problemáticas, posto que, todas as opções citadas apresentam limitações importantes, como a difícil administração, alta toxicidade, baixa eficácia terapêutica e o alto custo de aquisição, esses fatores contribuem para a baixa adesão ao tratamento por parte dos pacientes. Sendo assim, destaca-se a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias que possam solucionar as problemáticas das drogas tradicionais, proporcionando maior expectativa e qualidade de vida das populações acometidas por essa enfermidade. Na metodologia deste estudo foram realizadas buscas nas plataformas científicas PubMed e ScienceDirect com os descritores “drug”, “treatment”, “leishmaniasis”, “humans” e a combinação de “leishmaniasis and treatment and humans”, posteriormente os artigos encontrados passaram por uma análise, baseada nos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Como resultados foi possível observar que algumas abordagens têm sido utilizadas, com a intenção de otimizar a eficiência dos tratamentos, como: o reposicionamento de fármacos, novas formulações de drogas já conhecidas, intervenções físicas (crioterapia, termoterapia, laser de CO<sub>2</sub>), terapias multimedicamentosas. Entretanto, apesar dos diversos protocolos relevantes, as drogas antigas ainda são as mais aplicadas no combate às leishmanioses e atualmente a terapia combinada é a forma mais adequada de contornar as problemáticas do tratamento desta doença. Nos casos de LC, a combinação de uma intervenção física com um fármaco de uso sistêmico tem obtido excelentes resultados, e na LV a anfotericina B continua sendo a melhor opção disponível, apesar do seu alto custo. Ainda assim, mais esforços devem ser aplicados na realização de ensaios clínicos robustos, para avaliar as potenciais abordagens terapêuticas mais promissoras buscando opções mais acessíveis e eficazes dentro da realidade da população afetada.

**Palavras-chave:** Leishmanioses 1. Hospedeiro 2. Terapêutica 3. Fármacos 4. Eficácia 5.

NASCIMENTO, Maria Isabelly. **Evaluation of the treatment of tegumentary and visceral leishmaniasis in humans: a narrative review.** 2023. 53. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

### ABSTRACT

Leishmaniasis are diseases caused by protozoa of the genus *Leishmania spp.* This pathology is transmitted through a female sandfly vector, which, through its bite, inoculates the parasite into the host's body. Depending on the parasite-host relationship, leishmaniasis can present itself in different clinical forms, including: cutaneous leishmaniasis (which is subdivided into cutaneous, mucocutaneous, diffuse cutaneous and disseminated) and visceral leishmaniasis, also known as kala-azar. Due to the varied clinical manifestations of this disease, its diagnosis is complex. Currently, some laboratory tests are used, with parasite research being the gold standard for all forms of leishmaniasis. To date, there are no vaccines or pharmacological prophylaxis to combat leishmaniasis, therefore, the approach options are mainly medication-based, with five drugs being used: Pentavalent Antimonials (meglumine antimoniate, sodium stibogluconate), Amphotericin B (sodium deoxycholate , liposomal), Miltefosine, Pentamidine and Paramomycin. However, this therapy faces several problems, since all the options mentioned present important limitations, such as difficult administration, high toxicity, low therapeutic efficacy and high acquisition cost, these factors contribute to low adherence to treatment by patients. Therefore, the need to develop new strategies that can solve the problems of traditional drugs is highlighted, providing greater life expectancy and quality of life for populations affected by this disease. In the methodology of this study, searches were carried out on the scientific platforms PubMed and ScienceSirect with the descriptors “drug”, “treatment”, “leishmaniasis”, “humans” and the combination of “leishmaniasis and treatment and humans”, subsequently the articles found went through a analysis, based on previously established inclusion and exclusion criteria. As a result, it was possible to observe that some approaches have been used, with the intention of optimizing the efficiency of treatments, such as: drug repositioning, new formulations of already known drugs, physical interventions (cryotherapy, thermotherapy, CO2 laser), multidrug therapies. However, despite the various relevant protocols, old drugs are still the most used to combat leishmaniasis and currently combined therapy is the most appropriate way to overcome the problems of treating this disease. In cases of CL, the combination of a physical intervention with a drug for systemic use has achieved excellent results, and in VL, amphotericin B continues to be the best option available, despite its high cost. Still, more efforts must be applied to carrying out robust clinical trials to evaluate the most promising potential therapeutic approaches, seeking more accessible and effective options within the reality of the affected population.

**Key words:** Leishmaniasis 1. Host 2. Therapeutics 3. Drugs 4. Efficacy 5.

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>Figura 1</b> – Ciclo de vida dos parasitas <i>Leishmania</i> .....	17
<b>Figura 2</b> – Leishmaniose cutânea (lesão nodular).....	21
<b>Figura 3</b> – Cicatriz atrófica desfigurante.....	21
<b>Figura 4</b> – Leishmaniose Mucocutânea (lesão de palato).....	22
<b>Figura 5</b> – Leishmaniose Cutânea Difusa.....	23
<b>Figura 6</b> – Leishmaniose Cutânea Disseminada.....	23
<b>Figura 7</b> – Leishmaniose Visceral (hepatoesplenomegalia).....	24
<b>Figura 8</b> – Corpos de Leishman-Donovan (forma amastigota do parasita).....	26
<b>Figura 9</b> – Fluxograma de seleção dos artigos utilizados no estudo.....	37

**LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1** – Fármacos utilizados na terapia convencional das leishmanioses.....31

**Tabela 2** – Compostos utilizados no tratamento das leishmanioses utilizando as estratégias de reposicionamento de fármacos e novas formulações.....39

**Tabela 3** – Protocolos de tratamento das leishmanioses utilizando estratégias combinadas.....45

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ABL	Anfotericina B Lipossomal Aerolizada
AmpB	Anfotericina B
ATP	Adenosina Trifosfato
C	Cetoconazol
DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
F	Fluconazol
FCGM	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
GCT	Glucantime
GTP	Guanosina Trifosfato
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
I	Itraconazol
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IFAT	Teste de Anticorpo Fluorescente Indireto
IL	Intralesional
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
L.	<i>Leishmania</i>
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LCF	Laser com CO <sub>2</sub> Fracionado
LD	Leishman-Donovan

LD	Leishmaniose Disseminada
LM	Leishmaniose Mucosa ou Mucocutânea
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
LVM	Levamisol
MP	Membranas Plasmáticas
MTF	Miltefosina
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PM	Paramomicina
PTM	Pentamidina
RFP	Rifampicina
Sb+5	Antimoniais Pentavalentes
SSG	Estibogluconato de Sódio
SUS	Sistema Único de Saúde
TBF	Terbinafina
TDM	Talidomida
TT	Termoterapia
VO	Via Oral

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>1</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>16</b>
1.1	RESPOSTA IMUNOLÓGICA FRENTE A INFECÇÃO .....	18
1.2	FORMAS CLÍNICAS DA DOENÇA.....	20
1.2.1	Leishmaniose Cutânea.....	20
1.2.1.1	Leishmaniose mucocutânea.....	21
1.2.1.2	Leishmaniose cutânea difusa.....	22
1.2.1.3	Leishmaniose disseminada.....	23
1.2.2	Leishmaniose Visceral.....	24
1.3	DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE.....	25
1.3.1	Diagnóstico Parasitológico.....	25
1.3.2	Diagnóstico Molecular.....	26
1.3.3	Diagnóstico Sorológico.....	26
1.3.4	Diagnóstico Imunológico.....	27
1.4	VACINAS.....	28
1.5	TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE.....	29
1.5.1	Terapia Convencional.....	29
1.5.1.1	Antimoniais pentavalentes.....	29
1.5.1.2	Anfotericina B.....	32
1.5.1.3	Miltefosina.....	33
1.5.1.4	Pentamidina.....	33
1.5.1.5	Paramomicina.....	34
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>35</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	35
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>36</b>

3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	36
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO... ..</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>

## INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um grupo de doenças infecciosas causadas por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania spp*, da família Trypanosomatidae. Esse protozoário possui um ciclo heteroxeno, sendo assim, apresenta durante sua vida duas formas evolutivas, a forma promastigota, que é a forma infectante, e a amastigota, que é a forma intracelular (Santiago et al., 2021, p. 2). A transmissão da doença ocorre por meio da picada de algumas espécies de flebotomíneos fêmeas do gênero *Lutzomyia*, durante o repasto sanguíneo o protozoário na sua forma promastigota é inoculado no organismo do hospedeiro, posteriormente volta a sua forma amastigota dando continuidade ao ciclo evolutivo (Sasidharan et al., 2021, p. 1543; Santiago et al., 2021, p. 1).

O desenvolvimento das características clínicas da doença se dá pela multiplicação do parasita de maneira intracelular nos macrófagos e pela resposta imunológica do indivíduo (Cunningham et al, 2002, p. 132). As diferentes espécies de *spp*. podem desenvolver diferentes manifestações clínicas, sendo elas: cutânea ou tegumentar (LT) e visceral (LV). Na forma visceral também chamada de calazar, que é a forma mais severa da doença, podendo ser fatal na ausência de tratamento. A tegumentar também pode se subdividir em cutânea (LC), mucosa (LM), cutânea difusa (LCD) e disseminada (LD) (Santiago et al, 2021, p. 2).

Mundialmente, a Leishmaniose está entre as 10 principais doenças tropicais negligenciadas, e atualmente tem afetado mais de 12 milhões de pessoas, sendo endêmica em 99 países, principalmente em regiões afetadas pela pobreza e problemas sociais ligados à saúde. Até o momento, o tratamento da Leishmaniose é prioritariamente medicamentoso e segue o esquema de tratamento estabelecido por cada país de acordo com as orientações da OMS e o contexto socioeconômico de cada localidade (OPAS 2022).

O tratamento dessas doenças baseia-se no uso de cinco fármacos: os Antimoniais Pentavalentes, disponíveis na forma de estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina, são medicamentos utilizados a muitos anos e constituem a primeira linha de escolha contra as leishmanioses (Santiago et al., 2021, p.3). Outra opção é a Anfotericina B, comercializada na forma de dexicolato de sódio e a anfotericina B lipossomal, bastante utilizada no tratamento da LV (Soni et a., 219, p.271). A Miltefosina, que teve seu uso liberado no SUS a partir do ano de 2018, sendo o único

fármaco de uso oral dentre as opções terapêuticas para a leishmaniose (Silva et al., 2021, p. 259). Além disso, temos a Pentamidina e Paramomicina, fármacos de baixo custo, com boa atividade anti-*leishmania*, sendo outras duas opções atualmente disponíveis (Santiago et al., 2021, p. 5).

Apesar dos grandes impactos dessa patologia em todo mundo, o processo de tratamento dessa doença é bastante complexo por diversos motivos, sendo alguns deles, o pequeno arsenal de fármacos existentes, a baixa eficácia terapêutica, a alta toxicidade, a difícil administração, o desenvolvimento de resistência por parte dos protozoários, o alto custo de produção, entre outros. Todos esses aspectos contribuem para a má adesão ou o abandono do tratamento por parte dos pacientes, gerando a resistência amplificada do parasito aos poucos medicamentos disponíveis. Essas ocorrências geram dificuldades para os profissionais de saúde, reduz a qualidade de vida do paciente e o desperdício dos materiais utilizados (Sasidharan et al., 2021, p. 1544; Roatt et al., 2020, p. 8966).

Considerando os fatores citados, espera-se que seja realizado um quadro comparativo dos protocolos terapêuticos avaliados, de modo que possa apontar os tratamentos mais eficientes, considerando que essas informações podem servir de subsídios para pesquisas futuras.

## 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As doenças negligenciadas são enfermidades que não só afetam pessoas em situação de vulnerabilidade social, mas que também contribuem para que esse quadro de pobreza se perpetue, posto que, representam uma grande problemática para o desenvolvimento dos países. Atualmente, cerca de 1,5 bilhão de pessoas são afetadas por doenças tropicais negligenciadas (DTNs), sendo algumas delas: a doença de Chagas, úlcera de Buruli, cisticercose, dengue, leishmaniose, filariose, esquistossomose, hanseníase, entre outras (Organização Mundial da Saúde, 2022; Ministério da Saúde, 2018).

A leishmaniose é endêmica em 99 países, sendo 89 países endêmicos para leishmaniose cutânea (LC) e 80 países endêmicos para leishmaniose visceral (LV), e 71 países endêmicos para as duas formas clínicas (OPAS, 2018). Segundo dados da OMS, constatou-se uma ocorrência de 700 mil a 1 milhão de novos casos de leishmaniose por ano, apresentando diversidade nos sintomas clínicos (OMS, 2021). Dos 9 países que notificam, o Brasil encontra-se entre os que mais concentram casos tanto LC, como LV, algumas espécies são mais comuns e também responsáveis por desencadear as diferentes formas, sendo: *L. braziliensis*, *L. guyanensis* e *L. amazonensis*, associadas à forma cutânea/tegumentar e a *L. infantum* associada à forma visceral (OPAS, 2019; Burza et al., 2018, p. 951).

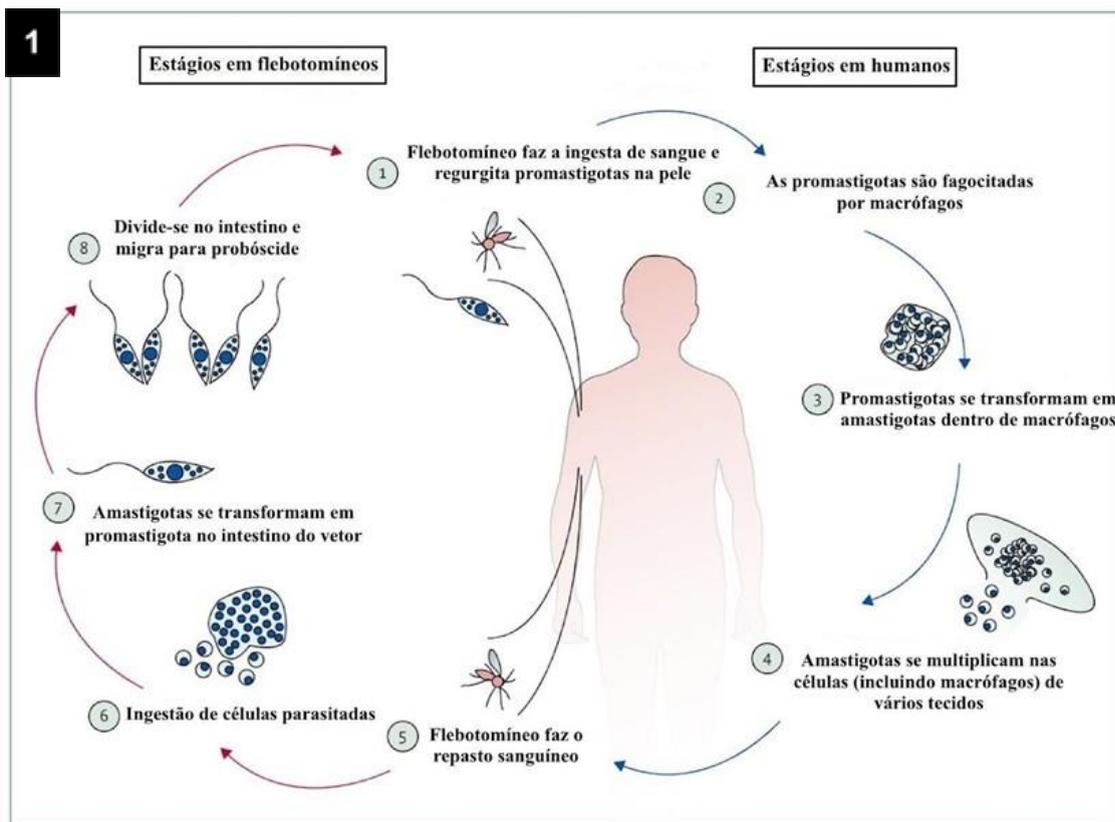
As leishmanioses são causadas por protozoários do gênero *Leishmania spp*, da Família Trypanosomatidae, podendo ser pelo menos 20 espécies diferentes. Esses protozoários são transmitidos através da picada de um flebotomíneo fêmea infectado, pertencentes à Ordem Díptera, Família Phychodidae, Subfamília Phlebotominae, Gênero *Lutzomyia*, que comumente são conhecidos como mosquito palha (Santiago et al., 2021, p. 1; Junior et al., 2022, p. 77766).

O ciclo biológico destes parasitas é heteroxeno, desta maneira, divide-se em duas etapas: a primeira ocorre dentro do flebotomíneo fêmea (hospedeiro intermediário), que durante a picada ingere macrófagos infectados com a forma intracelular do protozoário, chamada de amastigota. Essas formas amastigotas fazem seu processo de reprodução por divisão binária, e no intestino do

mosquito transformam-se em promastigotas (formas alongadas e flageladas), posteriormente em promastigotas metacíclicas, que é a forma infectante do protozoário. Seguido desses processos, ocorre a migração dos parasitos para a probóscide do flebotomíneo, que serão inoculados durante o repasto sanguíneo (Junior et al., 2022, p. 77767).

A segunda fase, ocorre dentro do hospedeiro vertebrado (hospedeiro definitivo), que após a picada recebe as promastigotas metacíclicas, elas são rapidamente capturadas pelos macrófagos do sistema fagocitário mononuclear, e no meio intracelular diferenciam-se em amastigotas, multiplicando-se rapidamente até que a célula estoure. No processo de ruptura, outros macrófagos serão infectados e outros vetores serão contaminados no repasto sanguíneo, dando continuidade ao ciclo do parasita, conforme exposto na Figura 1 (Junior et al., 2022, p. 77767; Reithinger et al., 2007, p. 584).

**Figura 1:** Ciclo de vida dos parasitas *Leishmania*



Fonte: Reithinger et al., 2007; adaptado.

## 1.1 RESPOSTA IMUNOLÓGICA FRENTE A INFECÇÃO

Uma série de fatores podem influenciar na gravidade clínica da doença, entre eles a resposta imunológica do hospedeiro frente à infecção e diversos polimorfismos genéticos ligados à imunidade (Rossi et al., 2018, p. 103). Nesse processo de combate à infecção, tanto a imunidade inata, quanto a adaptativa, desempenham um papel crucial na defesa do organismo, no entanto, esses protozoários desenvolveram mecanismos para burlar essa resposta e garantir sua sobrevivência (Fernandez et al., 2021, p. 297).

Inicialmente, logo após a entrada do parasito temos a atuação do sistema imune inato, que age concentrando o parasita no local na picada e reconhecendo o agente infeccioso através dos fagócitos e células apresentadoras de antígeno, que vão ativar a produção de citocinas e outros componentes inflamatórios para a destruição do patógeno (Oliveira et al., 2021, p. 5). Logo após, as células apresentadoras de antígeno (principalmente as células dendríticas), vão apresentar antígenos aos Linfócitos T, bem como participar da produção de interleucinas, que ativam as células NK, CD8+ e diferenciação de T CD4+ em linfócitos Th1, dando início a resposta imune celular (Oliveira et al., 2021, p. 7).

A resposta Th1 estimula a produção de IFN- $\gamma$  e da Interleucina-12, que promovem a ativação de macrófagos, e a atividade leishmanicida, respectivamente. Já a resposta Th2 produz IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, citocinas relacionadas a suscetibilidade a infecções pelo agente etiológico da leishmaniose. Desta forma, a forma clínica da doença vai depender deste equilíbrio entre os componentes imunológicos ativadores da resposta Th1 e Th2 (Oliveira et al., 2021, p. 8).

A resistência aos mecanismos de defesa do sistema imune ocorre a partir da picada do flebotomíneo onde componentes salivares do vetor e da sua microbiota conseguem burlar a resposta do hospedeiro, alterando os processos hemostáticos, inflamatórios e imunológicos do organismo (Lestinova et al., 2017, p. 6). Além disso, esses parasitas são capazes de atenuar a função de macrófagos, células dendríticas e outros diversos elementos para contra-atacar o sistema imune (Fernandez et al., 2021, p. 298).

Ademais, outro fator que influencia a manifestação clínica da doença são as condições de imunossupressão, nesse sentido damos destaque para indivíduos que possuem outras comorbidades e pessoas portadoras do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). A imunossupressão nos casos de leishmaniose faz com

que o parasita seja mais resistente à resposta imunológica, permanecendo mais tempo no organismo e apresentando uma forma clínica mais letal (Silva et al., 2022, p. 2; Rossi et al., 2018, p. 107). É através dessas variáveis que o tratamento da doença será definido, buscando atender as necessidades individuais de cada paciente.

## 1.2 FORMAS CLÍNICAS DA DOENÇA

Por ser um grupo complexo de doenças, as leishmanioses possuem diferentes quadros clínicos, por isso foram subdivididas. Entretanto, é importante ressaltar que essas formas clínicas vão se estabelecer baseadas no desenvolvimento da relação parasita-hospedeiro, sendo importantes os fatores que envolvem o parasito (virulência, resistência, espécie e tropismo), o vetor (a distribuição geográfica dos flebotomíneos) e o hospedeiro vertebrado (a resposta imunológica, genética, estado nutricional, idade e outras co-infecções possíveis, como por exemplo, o HIV) (Silva et al., 2021, p. 256). De acordo com aspectos mencionados anteriormente, as leishmanioses podem ser divididas em: leishmaniose cutânea/tegumentar e leishmaniose visceral, também conhecida como calazar.

### 1.2.1 Leishmaniose Cutânea (LC)

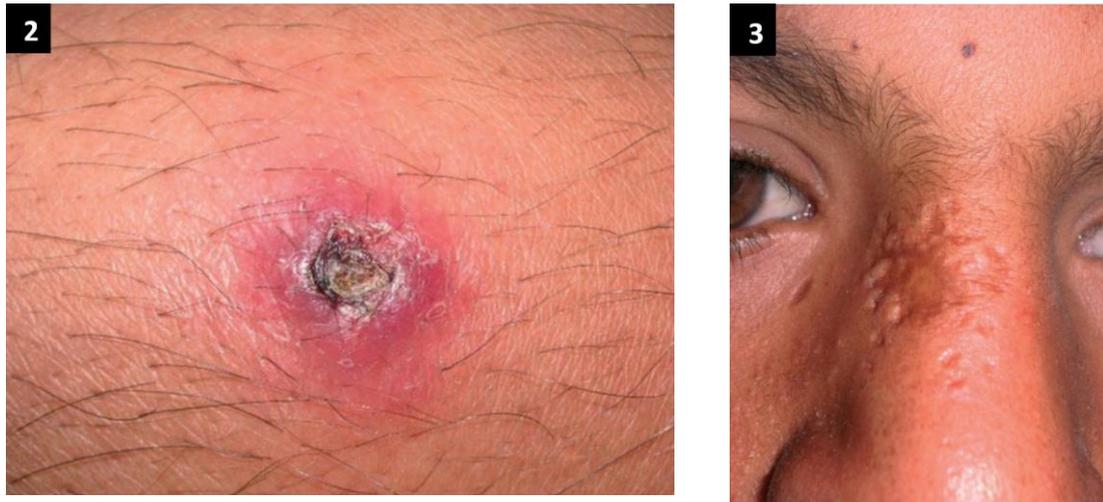
A leishmaniose cutânea ou tegumentar é a forma clínica da doença que afeta pele e mucosas, subdivide-se em: leishmaniose cutânea, mucosa, disseminada e difusa (Cincurá et al., 2017, p. 761). A forma cutânea é a mais comum desta patologia, ocorre quando a espécie do parasita em questão apresenta um tropismo por macrófagos na região da pele (Silva et al., 2021, p. 256), apresentando lesões circunscritas em áreas expostas da pele do hospedeiro, que surgem inicialmente na região da picada do mosquito, principalmente nos braços, pernas e rosto (Mokni 2019, p. 237).

Essas lesões podem apresentar diferentes aspectos, dependendo da espécie de *Leishmania spp.* e da resposta imunológica do hospedeiro. Geralmente, apresenta-se inicialmente, com uma pequena pápula de caráter inflamatório, que raramente provoca prurido. Entretanto, com a evolução do quadro, é possível observar o aumento progressivo da lesão, até que alcance seu tamanho definitivo, tornando-se um nódulo ulcerado no centro, com demarcações precisas e de formato arredondado (Mokni 2019, p. 237). Essas lesões são indolores e com o passar dos meses tendem a desaparecer por conta própria, mas em alguns casos podem gerar cicatrizes atróficas desfigurantes, deprimidas, com áreas de hipo ou hiperpigmentação, que afetam o estado psicológico do paciente por conta do seu

estigma social, principalmente quando se localizam na face (Abdukhovich et al., 2022, p. 15).

Epidemiologicamente, a estimativa é de 0,6 a 1,0 milhão de casos espalhados pelo mundo, e dos 9 países que comunicam a ocorrência da LC (85% dos casos), três estão localizados nas Américas: Brasil, Colômbia e Peru (OMS / OPAS, 2018).

**Figura 2:** Leishmaniose cutânea (lesão nodular) / **Figura 3:** Cicatriz atrófica desfigurante



Fonte: Mokni et al., 2019.

#### 1.2.1.1 Leishmaniose mucocutânea (LM)

A leishmaniose mucosa ou mucocutânea é uma forma clínica de grande relevância na América do Sul e tem como principal espécie causadora a *L. braziliensis*. Ocorre quando a espécie do parasita em questão tem tropismo por macrófagos do tecido mucocutâneo e geralmente apresenta-se depois da lesão cutânea advinda da LC, após sua cicatrização espontânea em um período de 7 a 12 meses. Em seguida, inicia-se o período de latência que pode alternar de poucos meses a vários anos, e então surgem as lesões mucosas da face, tendendo a penetrar pela nasofaringe através da via sanguínea ou linfática, ocupando as mucosas oral, nasal e faringolaríngea.

Entretanto, ela também pode se manifestar de forma primária, sem qualquer histórico clínico ou até de maneira simultânea a lesões cutâneas (Silva et al., 2021, p. 256; Cincurá et al., 2017, p. 761). Entre as principais áreas atingidas temos o nariz, garganta, boca e lábios; o acometimento dessas regiões causam congestão

nasal, hemorragias, inchaço na garganta, destruição do septo nasal, além de outros sintomas (Abdukholikovich et al., 2022, p. 348; Mokni et al., 2019, p. 239). Essa forma clínica é mais comum na Bolívia, Brasil e Peru, sendo menos frequentes na América Central e no norte da América do Sul (Costa et al., 2009, p. 75; Marsden et al., 1986, p. 859).

**Figura 4:** Leishmaniose Mucocutânea (lesão de palato)



Fonte: Reithinger et al., 2007.

#### 1.2.1.2 Leishmaniose cutânea difusa (LCD)

Por sua vez, a leishmaniose cutânea difusa é uma forma clínica muito incomum, porém grave, e no Brasil é causada pela *L. amazonensis*. Na maioria das vezes a LCD afeta pessoas com algum tipo de imunocompetência, que possuem um déficit na resposta imune celular aos antígenos da *Leishmania* (Reithinger et al., 2007, p. 585). Geralmente, inicia-se de maneira insidiosa, onde os sintomas se manifestam com um nódulo que não apresenta ulceração, posteriormente evolui lentamente e surgem (principalmente na pele) máculas, pápulas, caroços, placas e infiltrações difusas que também podem aparecer na região das mucosas de modo discreto, como na mucosa nasal por contiguidade. Nesses casos, a resposta terapêutica é baixa ou inexistente e normalmente não há o acometimento visceral, mas algumas literaturas já descreveram casos de danos ósseos (Abdukholikovich et al., 2022, p. 348; Costa et al., 2009, p. 74).

### 1.2.1.3 Leishmaniose disseminada (LD)

A leishmaniose disseminada também é uma forma clínica rara, que pode aparecer em até 2% dos casos da leishmaniose tegumentar. No Brasil, as duas espécies causadoras da LD são a *L. braziliensis* e *L. amazonensis*. Ela tem como característica principal o surgimento de dezenas, centenas e até milhares de lesões que acometem vários segmentos do corpo, de aparência acneiforme e com morfologias variáveis. Em seguida, após o aparecimento das lesões primárias, ocorre uma disseminação do protozoário por meio da via hemática ou linfática, e em poucos dias temos o aparecimento de lesões afastadas do local da picada do vetor. Quando comparado a forma cutânea difusa, é mais difícil de encontrar o parasito nos exames laboratoriais.

É uma forma clínica preocupante, dada a sua agressividade e o pouco conhecimento com relação a esta doença. Pode ter um comprometimento mucoso concomitante, e algumas manifestações sistêmicas como mal estar, dor muscular, anorexia, febre, emagrecimento e outros, além de possuir um extenso intervalo de persistência dos sintomas e um tratamento delicado (Costa et al., 2009, p. 72; Machado et al., 2019, p. 10).

**Figura 5:** Leishmaniose Cutânea Difusa / **Figura 6:** Leishmaniose Cutânea Disseminada



Fonte: Mokni et al., 2019.

### 1.2.2 Leishmaniose Visceral

A leishmaniose visceral é considerada a apresentação clínica mais severa da doença, exibindo uma taxa de 95% de letalidade quando não tratada, e no Brasil seu agente etiológico é a *L. infantum*. No ano de 2015, sete países constataram mais de 90% dos casos mundiais de LV, sendo eles: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. A LV ocorre quando a espécie do parasita possui tropismo por macrófagos que estão espalhados nos tecidos dos órgãos viscerais, como fígado, medula, gânglios, baço e outros (OMS 2022; Burza et al., 2018, p. 951; Rodrigues et al., 2016, p. 1). Os sintomas clínicos do calazar são: febre persistente, perda de peso, pancitopenia (aumentando o risco de infecções secundárias), hipergamaglobulinemia e esplenomegalia (Burza et al., 2018, p. 955).

**Figura 7:** Leishmaniose Visceral (hepatoesplenomegalia)



Fonte: Silveira et al., 2016.

### 1.3 DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE

A leishmaniose possui um amplo espectro de manifestações clínicas, isto dificulta o diagnóstico dos diferentes casos desta doença. Desta forma, destaca-se a necessidade de um diagnóstico diferencial que consiga distinguir suas formas clínicas de outras patologias. Uma vez que, existem doenças com sintomatologias semelhantes, e também frequentes em países em desenvolvimento, como o câncer de pele, tuberculose, hanseníase, micoses cutâneas (que se assemelham a leishmaniose cutânea) e malária ou esquistossomose (que se assemelham a leishmaniose visceral) (Soni et al., 2019, p. 268; Reithinger et al., 2007, p. 587). Para isto, alguns exames laboratoriais podem ser utilizados:

#### 1.3.1 Diagnóstico Parasitológico

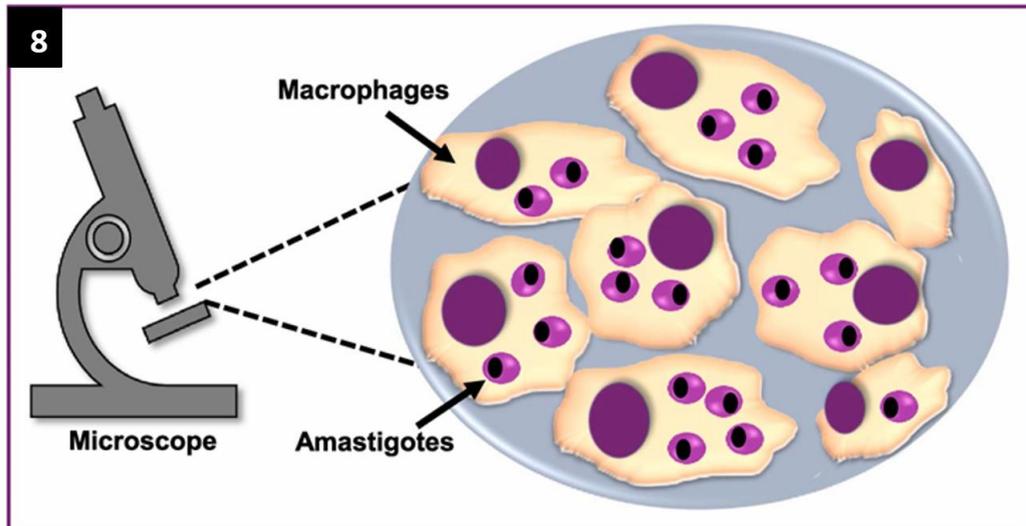
O diagnóstico parasitológico ainda hoje é o padrão-ouro para todas as formas da leishmaniose, isso devido a sua alta especificidade. Nesta esfera engloba-se, as microscopias de esfregaços ou aspirados provenientes de biópsia, o exame histopatológico de lesões ou biópsias, além das culturas que também podem ser feitas de material de biópsia (Reithinger et al., 2007, p. 587; Kumari et al., 2021, p. 2).

Na microscopia de amostras coradas por Giemsa é possível observar o parasito dentro dos macrófagos na sua forma amastigota, também conhecida como corpos Leishman-Donovan (LD), tanto na leishmaniose cutânea (nos esfregaços de tecidos) quanto na leishmaniose visceral (nos linfonodos, baço e aspirados de medula óssea) (Reithinger et al., 2007, p. 587; Kumari et al., 2021, p. 2). Atualmente, esta é a metodologia mais utilizada para os diagnósticos, isto porque as demais técnicas mais modernas possuem um custo maior, e na grande maioria dos casos não estão disponíveis nas unidades de atendimento de regiões endêmicas.

As culturas do material de biópsia entregam mais informações, como a identificação das espécies e suas características, entretanto, são demorados, caros e exigem bastante instrução técnica (Reithinger et al., 2007, p. 587). Outra forma de diagnóstico parasitológico é através da inoculação em hamsters do material de biópsia ou aspirados de lesão extraídos de pacientes. Todavia, esse método apresenta menor sensibilidade do que os feitos *in vitro*, carece de muito tempo e para fornecer respostas, exige um centro especializado para a sua execução, por isso é indicado

apenas em situações de pesquisa (Costa et al., 2009, p. 80).

**Figura 8:** Corpos de Leishman-Donovan (forma amastigota do parasita)



Fonte: Kumari, et al., 2021.

### 1.3.2 Diagnóstico Molecular

O diagnóstico molecular é utilizado para detectar a presença dos parasitas, os métodos são fundamentados na PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), um teste que possui uma alta sensibilidade e especificidade, e que são muito úteis no processamento de amostras com baixa carga parasitária, além de permitir o acompanhamento da resposta do paciente durante o tratamento. Entretanto, apesar dos benefícios, o diagnóstico molecular ainda é pouco utilizado dado a alguns obstáculos, como: a necessidade de laboratórios com maior infraestrutura, profissionais bem capacitados para a execução dos testes, além do alto custo da técnica (Reithinger et al., 2007, p. 587; Soni et al., 2019, p. 269).

### 1.3.3 Diagnóstico Sorológico

O diagnóstico sorológico tem como objetivo expressar o nível de anticorpos circulantes, seus métodos são pouquíssimos utilizados dado as suas variações de sensibilidade, especificidade e fraca resposta humoral. Alguns testes empregados são: o Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), Teste de Anticorpo Fluorescente Indireto (IFAT), Teste de Immunoblotting e o Teste de Aglutinação (Costa et al., 2009, p. 71; Soni

et al., 2019, p. 269; Reithinger et al., 2007, p. 587).

#### 1.3.4 Diagnóstico Imunológico

No diagnóstico imunológico, a Intradermorreação de Montenegro (IDRM) pode ser utilizada para a investigação da leishmaniose tegumentar. Ela se baseia na formação de uma lesão como resultado de uma reação de hipersensibilidade tardia, demonstrando a presença de uma resposta imune celular ao parasita. Apesar de ser um teste simples e com alta sensibilidade e especificidade, não é capaz de diferenciar infecções atuais ou passadas, tem um resultado demorado (48 horas) e requer especialistas técnicos para sua realização (Kumari et al., 2021, p. 5; Reithinger et al., 2007, p. 587).

#### 1.4 VACINAS

Até o momento, ainda não existem vacinas ou profilaxia medicamentosas para as Leishmanioses, o que torna o tratamento com fármacos a única opção, posto que, o controle do vetor não é uma ação eficaz. No Brasil, a área veterinária teve um grande avanço, foram licenciadas duas vacinas para administração em cães, mas há um grande percurso até que uma vacina efetiva para humanos seja produzida. A grande parte dos indivíduos que se recuperaram da leishmaniose desenvolvem imunidade contra novas infecções, sendo assim, esta é uma excelente justificativa para o investimento em pesquisas para a produção dos imunizantes, entretanto, alguns entraves devem ser superados, visto que, ela deve ser eficaz, segura, estável e acessível a população possuindo baixo custo (Santiago et al., 2021, p. 6; Burza et al., 2018, p. 966).

## 1.5 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

### 1.5.1 Terapia Convencional

A terapêutica dessa doença varia de acordo com a situação econômica da região afetada e segue as diretrizes da OMS, sendo majoritariamente baseada no uso de fármacos (OPAS, 2022). Atualmente, para o tratamento da leishmaniose são utilizados cinco medicamentos: os Antimoniais Pentavalentes (antimoniato de meglumina, estibogluconato de sódio), Anfotericina B (desoxicolato de sódio, lipossomal), Miltefosina, Pentamidina e Paramomicina (Soni et al., 2019, p. 268), todas essas drogas e suas principais características estão apresentadas na Tabela 1.

Essa terapia é um processo complexo, uma vez que, todas as opções de fármacos disponíveis no momento mostram limitações importantes, como a baixa eficácia terapêutica, alto custo de aquisição, difícil administração e alta toxicidade, todos esses fatores contribuem para a baixa adesão ao tratamento (Santiago et al., 2021, p. 3).

#### 1.5.1.1 Antimoniais pentavalentes

Os antimoniais pentavalentes (Sb+5) consistem na primeira linha de escolha para o tratamento de todos os tipos de leishmanioses, sendo utilizados há mais de 70 anos. Duas formulações de antimoniais pentavalentes são comercializadas atualmente, o estibogluconato de sódio (Pentosan®) e o antimoniato de meglumina (Glucantime®), sendo este último o fármaco de escolha no Brasil (Santiago et al., 2021, p. 3; Brasil, 2017).

Conforme descrito pela OMS, a dosagem desses medicamentos deve ser estabelecida levando em consideração o peso corporal do paciente por dia, sendo preconizado 20mg Sb+5/kg/dia, geralmente os tratamentos tem duração de 28 a 30 dias. A administração da droga pode ser feita por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) e intralesional (IL), em dosagens de 1-5 ml por sessão, com intervalos de 3 a 7 dias, sendo de 1 a 5 infiltrações, esta última tem ganhado bastante visibilidade, posto que, apresenta efeitos colaterais bem mais leves do que os observados na administração sistêmica (Silva et al., 2021, p. 257; Santiago et al., 2021, p. 3; Dincy, 2022, p. 197; Chakravarty et al., 2019, p. 1252). Apesar de serem drogas utilizadas a

muitos anos, o mecanismo de ação dos antimoniais ainda não está totalmente claro, entretanto, acredita-se que seja por meio de alterações nas vias bioenergéticas, inibindo da atividade glicolítica e oxidativa de ácidos graxos, esse processo gera uma diminuição nos níveis de ATP das formas amastigotas do parasita (Santiago et al., 2021, p. 4; Silva et al., 2021, p. 258; Soni et al., 2019, p. 270).

Essa terapêutica foi utilizada por muitas décadas no tratamento padrão da LV, entretanto, devido ao desenvolvimento de resistência por parte dos parasitas, caiu em desuso no subcontinente indiano (Chakravarty et al., 2019, p. 1252). Apesar de possuir eficácia em outras localidades, o uso de antimoniais traz consigo uma gama de efeitos adversos significativos, tais quais: cardiotoxicidade causando arritmias, batimentos ventriculares prematuros, dores abdominais, vômito, diarreia, nefrotoxicidade, cardiotoxicidade, fadiga, dor de cabeça, insuficiência hepática e outros (Santiago et al., 2021, p. 4; Chakravarty et al., 2021, p. 1252). Além disso, dada a necessidade de internação hospitalar para a sua administração e o surgimento de casos de resistência devido ao tratamento prolongado da droga, os relatos de abandono e interrupção do tratamento por parte dos pacientes ficaram cada vez mais frequentes (Silva et al., 2021, p. 257).

**Tabela 1**  
Fármacos utilizados na terapia convencional das Leishmanioses

Fármacos	Via de Administração	Mecanismo de Ação	Regime de Dosagem	Efeitos Adversos	Vantagens	Desvantagens	Referências
<b>Antimoniais Pentavalentes</b>	IM, IV, IL	Inibe o funcionamento da via glicolítica, oxidação de ácidos graxos e diminuição do ATP e GTP	20 mg de Sb+5/kg/dia por 20 a 30 dias	Cardiotoxicidade, dores abdominais, vômito, diarreia, pancreatites, nefrotoxicidade, fadiga, dor de cabeça, insuficiência hepática e outros	Possui um baixo custo, tornando-se uma opção mais acessível para regiões endêmicas	Necessidade de múltiplas injeções, diversos efeitos adversos, tratamento muito prolongado e desenvolvimento de resistência a esses fármacos	(Santiago et al., 2021); (Kumari et al., 2021); (Mokni et al., 2019); (Carvalho et al., 2021)
<b>Anfotericina B Lipossomal</b>	IV	Liga-se a membrana das células, formando poros e aumentando a permeabilidade	Dose total 10 a 30 mg/kg (dose única 3-5mg/kg/dose)	Nefrotoxicidade e hipocalcemia	Poucos efeitos adversos e alta eficácia	Possui um custo alto, sendo de difícil acesso as populações mais afetadas	(Santiago et al., 2021); (Kumari et al., 2021); (Mokni et al., 2019); (Carvalho et al., 2021)
<b>Miltefosina</b>	VO	Alteração nos receptores da superfície celular, modificando a constituição dos fosfolípidos e esteróis	No máximo 2,5 mg/kg/dia durante 28 dias	Efeitos teratogênicos, neurotoxicidade, hepatotoxicidade e efeitos no trato gastrointestinal	Boa eficácia e dispensa a necessidade de múltiplas injeções, isso aumenta adesão do paciente ao tratamento	Não pode ser utilizado em gestantes e mulheres em idade fértil devem ter maiores cuidados, devido a sua teratogenicidade. Além, disso, também possui um alto custo	(Santiago et al., 2021); (Kumari et al., 2021); (Mokni et al., 2019); (Carvalho et al., 2021)
<b>Pentamidina</b>	IM ou IV	Está relacionado às mitocôndrias da Leishmania, através da inibição da enzima topoisomerase mitocondrial II	3 mg/kg/dia de maneira alternada, por 4 injeções	Cardiotoxicidade, hipotensão, hiperglicemia e efeitos no trato gastrointestinal	Possui um tratamento rápido e eficaz	Existem variações quanto a sua eficácia dependendo da espécie causadora da leishmaniose	(Santiago et al., 2021); (Kumari et al., 2021); (Mokni et al., 2019)
<b>Paromomicina</b>	IM ou TÓPICO	Está ligado a inibição da síntese proteica da <i>Leishmania</i>	20 mg/kg durante 17 dias ou 15 mg/kg por 21 dias	Hepatotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade	Relativamente acessível e possui boa eficácia	Existem variações quanto a sua eficácia dependendo da região onde foi utilizado	(Santiago et al., 2021); (Kumari et al., 2021); (Mokni et al., 2019)

### 1.5.1.2 Anfotericina B (AmpB)

A Anfotericina B é um fármaco já bastante utilizado como um agente antifúngico poliênico, apresentando também atividades anti-*leishmania* nas formas parasitárias, amastigotas e promastigotas. Sua aplicação é intravenosa e é constantemente indicada nos casos de LV, isto por causa do processo de resistência farmacológica e os efeitos adversos dos antimoniais (Soni et al., 2019, p. 271). Seu mecanismo de ação está ligado à sua afinidade por ergosterol, que está presente nas membranas plasmáticas (MP) da *Leishmania*, portanto a anfotericina liga-se a MP do parasita, formando poros e aumentando a permeabilidade, conseqüentemente isso gera uma perda de íons, efusão de líquidos e posterior morte do parasito (Santiago et al., 2021, p. 4; Silva et al., 2021, p. 258).

No entanto, a AmpB (assim como acontece com *Leishmania*) também possui a capacidade de ligar-se às membranas das células humanas, sendo esse fator responsável pela maioria de seus efeitos colaterais (Santiago et al., 2021, p.). A toxicidade deste medicamento gera uma gama de efeitos adversos como: febre, hipotensão, calafrios, miocardite, comprometimento das funções renais e hepáticas, o que limita seu uso no tratamento de alguns pacientes. A anfotericina B apresenta-se de diferentes formas comerciais, uma delas é a Anfotericina B Lipossomal (AmBisome®), que ganhou destaque por minimizar esses eventos adversos devido a sua formulação lipídica, possuindo maior eficácia e apresentando um ótimo desempenho na cura de todas formas de Leishmaniose (Santiago et al., 2021, p. 4; Silva et al., 2021, p. 258).

Isso acontece porque nesta formulação a droga é absorvida mais rápido pelos órgãos (baço e fígado) e permanece mais concentrada no tecido retículo endotelial, região onde a LV se desenvolve. Como resultado, maiores doses serão entregues em um menor espaço de tempo, e outros órgãos serão menos expostos ao fármaco, como os rins, o que diminui a nefrotoxicidade (Chakravarty et al., 2019, p. 1252).

Contudo, uma grande desvantagem dessa formulação é o seu alto custo, acompanhado da necessidade de hospitalização e acompanhamento do paciente, isso dificulta o acesso de pessoas em condições de baixa renda, que geralmente são as mais afetadas por esta enfermidade (Santiago et al., 2021, p. 4; Silva et al., 2021, p. 259).

### 1.5.1.3 Miltefosina

A miltefosina ou hexadecilfosfocolina, é uma droga já utilizada como antineoplásico e que posteriormente foi redirecionada para atuar como agente terapêutico na leishmaniose. O uso desse medicamento no SUS foi liberado no ano de 2018, sendo direcionado para tratar a LT, caracterizando um grande avanço terapêutico por ser o único fármaco de uso oral disponível para o tratamento da leishmaniose (Silva et al., 2021, p. 259). Possui uma abordagem menos invasiva e facilita a terapêutica de pacientes que moram em áreas de difícil acesso e mobilidade, não podendo deslocar-se aos hospitais para realização do tratamento (Ministério da Saúde, 2018).

Seu modo de ação antiparasitário ainda não foi descrito totalmente, entretanto sabe-se que ele modula os receptores da superfície da célula, modificando a constituição dos fosfolípídeos e esteróis, apresentando um efeito tóxico sobre o agente etiológico da doença, induzindo a apoptose e a imunomodulação (Kumari et al., 2021, p. 11; Soni et al., 2019, p. 271). A dose aconselhada do fármaco é de 2,5 mg/kg/dia, distribuída em duas ou três doses por dia e que não pode ultrapassar um limite de 150 mg/dia. Ainda que possua grandes benefícios a miltefosina também é um fármaco que apresenta toxicidade, trazendo consigo sintomas como: problemas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), capacidade teratogênica (impedindo o uso do fármaco em gestantes e crianças) mulheres em idade fértil devem fazer uso de métodos contraceptivos até 3 meses após o fim do tratamento, porém os eventos adversos geralmente limitam-se a isto, não tendo muitos casos de suspensão da terapia (Silva et al., 2021, p. 259; Chakravarty et al., 2019, p. 1253).

### 1.5.1.4 Pentamidina

A Pentamidina é outro fármaco de segunda escolha para o tratamento das leishmanioses, sendo um derivado sintético da amidina, que possui alta atividade leishmanicida. Sua administração é por via endovenosa ou intramuscular, e a dose recomendada é 4 mg/kg/dia de maneira alternada, três vezes na semana, até o objetivo do tratamento ser atingido (Silva et al., 2021, p. 259; Soni et al., 2019, p. 270).

O mecanismo de ação da pentamidina não está totalmente elucidado,

acredita-se que está relacionado às mitocôndrias da *Leishmania*, através da inibição da enzima topoisomerase mitocondrial II (Santiago et al., 2021, p. 5). Apesar da sua eficiência leishmanicida, é pouco utilizado por possuir uma alta toxicidade, apresentando efeitos como: náuseas, hipoglicemia grave, anorexia, cefaleias, indução da diabetes mellitus insulino-dependente (devido sua toxicidade sobre células  $\beta$ -pancreáticas), trombocitopenia, pancreatite, leucopenia, insuficiência renal aguda e outros (Santiago et al., 2021, p. 5; Silva et al., 2021, p. 259).

#### 1.5.1.5 Paramomicina

É um antibiótico aminoglicosídeo utilizado de maneira efetiva na Índia no tratamento da LV, com estudos que demonstram taxas de cura em 94% dos pacientes (Roatt et al., 2020, p. 8967). Sabe-se que a droga possui uma alta atividade leishmanicida, no entanto, não apresenta fortes pontos positivos como monoterapia, devido a sua baixa absorção, necessidade de administração IM e a persistência de efeitos adversos clássicos, como a hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, e ototoxicidade, entretanto é uma droga de baixo custo, uma vantagem para as localidades mais carentes.

Quanto ao seu mecanismo de ação farmacológica, ainda faltam muitos esclarecimentos, entretanto, supõem-se que esteja ligado a inibição da síntese proteica da *Leishmania*, e alteração da fluidez da membrana mitocondrial impossibilitando a respiração celular (Soni et al., 2019, p. 271; Santiago et al., 2021, p. 5; Roatt et al., 2020, p. 8968). Foram desenvolvidas algumas formulações tópicas com 15% de paramomicina e outros aditivos para o tratamento da LC, contudo, apesar de ter evidências positivas, essa terapia local não foi indicada pela OPAS (Chakravarty et al., 2019, p. 1254).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os tratamentos mais recentes para leishmaniose tegumentar e visceral em humanos, disponíveis na literatura científica.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

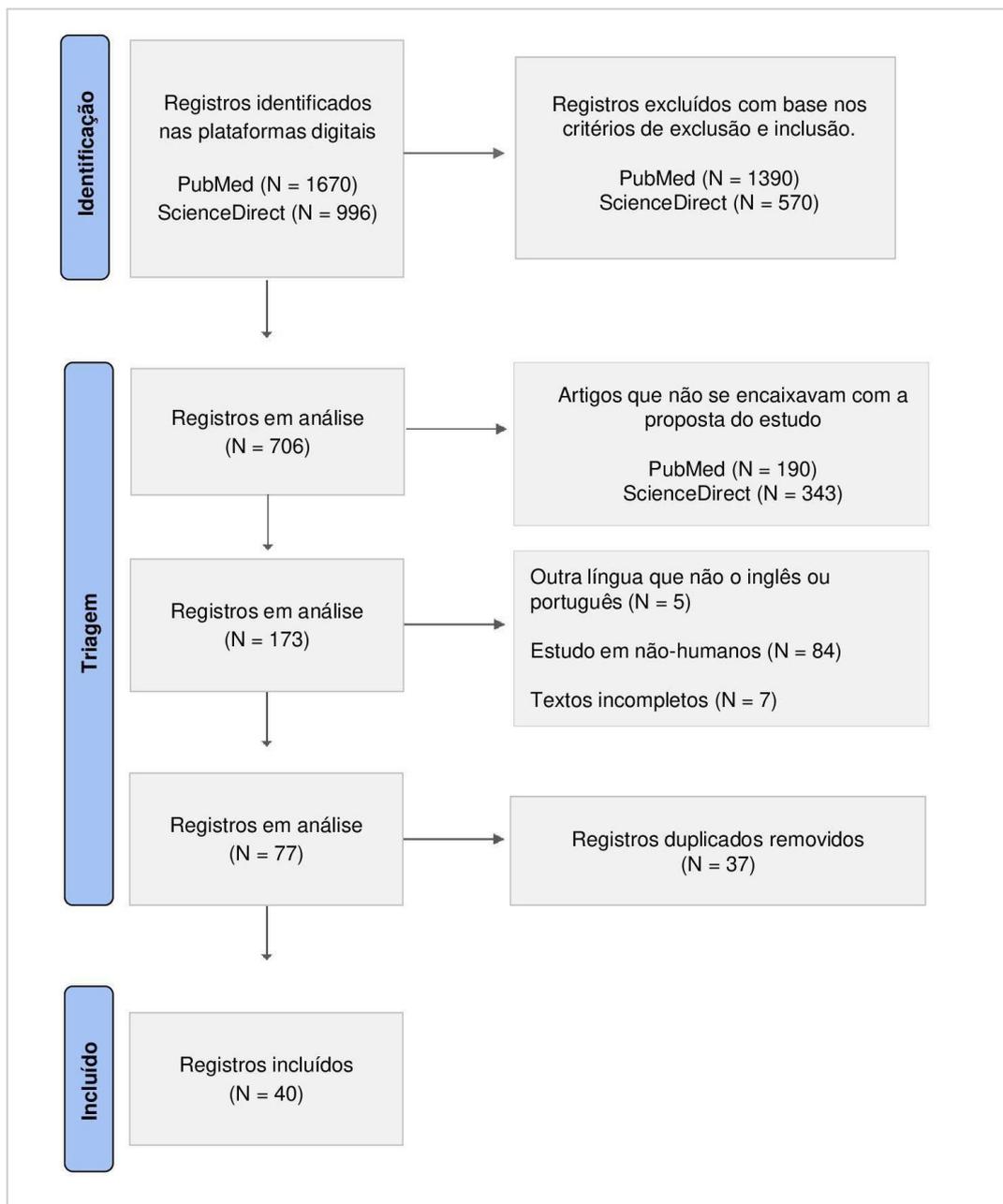
- Realizar um levantamento bibliográfico dos compostos utilizados para tratar a leishmaniose tegumentar e visceral em humanos;
- Identificar artigos que avaliaram o tratamento das leishmanioses em humanos;
- Estabelecer um comparativo entre os protocolos avaliados para detectar os mais eficientes considerando: duração do tratamento, toxicidade, relação custo-benefício e eficácia.

### 3 METODOLOGIA

Estudo realizado para elaboração de uma revisão narrativa de literatura, que foi direcionado através de buscas nas plataformas científicas PubMed e ScienceDirect (Elsevier), além da base de dados da Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Foram utilizados para a pesquisa de artigos em inglês e português, a união de termos como “drug”, “treatment”, “leishmaniasis”, “humans”, e a combinação “leishmaniasis and treatment and humans”. A busca foi realizada no período de abril de 2023 a maio de 2023, e os materiais foram examinados cuidadosamente para remoção dos que não se encaixam nos critérios de inclusão.

#### 3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram, publicações em inglês ou português, em revistas revisadas, que considerassem abordagens sobre compostos em testes clínicos ou já utilizados no tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral apenas em humanos e com no máximo cinco anos desde a sua publicação. Os critérios de exclusão foram artigos publicados em outros idiomas que não o inglês e português, artigos em que não foi possível conseguir o acesso, que abordassem compostos em fase de pesquisa *in silico*, *in vitro* ou em não-humanos, também foram excluídos comentários e cartas ao editor.

**Figura 9:** Fluxograma de seleção dos artigos utilizados no estudo

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

É urgente o desenvolvimento de novos protocolos que possam solucionar as problemáticas de drogas tradicionais, proporcionando maior expectativa e qualidade de vida às populações acometidas por essas enfermidades (Roatt et al., 2020, p. 8968; Carvalho et al., 2019, p. 1064). De acordo com as buscas realizadas, foi possível observar que as abordagens empregadas atualmente baseiam-se em estratégias terapêuticas, como o reposicionamento de fármacos, novas formulações de compostos previamente conhecidos, intervenções físicas suplementares e a terapia multimedamentosa (Nieva et al. 2021, p. 6; Kumari et al., 2021, p. 11; Domagaslska et al., 2023, p. 251, Breckenridge et al., 2019, p. 1).

Na esfera do reposicionamento de fármacos, os dados encontrados mostram que a sitamaquina, um fármaco utilizado no tratamento da malária, atualmente é considerada a principal droga de uso oral para as leishmanioses depois da miltefosina (Majumder et al., 2023, p. 3). Estudos clínicos de fase II realizados na Índia e no Quênia, para o tratamento da LV, constataram boas taxas de cura na utilização da droga em doses mais altas (tabela 2) (Soni et al., 2019, p. 273). Apesar disso, fatores como: a ausência de elucidações quanto ao mecanismo de ação, baixa eficácia em doses toleradas, efeitos adversos importantes e baixa biodisponibilidade da droga, fizeram com que ela fosse utilizada de maneira restrita (Majumder et al., 2023, p. 3; Chakravarty et al., 2019, p. 1255).

Por sua vez, os azóis (cetoconazol, itraconazol e fluconazol) inicialmente eram utilizados apenas no tratamento de infecções por fungos e leveduras. Entretanto, foi constatado que possuíam atividade anti-*leishmania*, sendo promissores no tratamento de LC (Chakravarty et al., 2019, p. 1255). O fluconazol só apresentou uma taxa de cura de 81% em altas doses, tendo como consequência efeitos adversos mais intensos. O itraconazol, por sua vez, foi testado no Brasil em casos de LM induzida por *L. brasilienses* e obteve eficácia de 60%, mas quando testado em outras localidades apresentou resultados bem inferiores mesmo com o tratamento mais prolongado (Chakravarty et al., 2019, p. 1255).

Por fim, o cetoconazol foi utilizado no Irã para o tratamento de crianças e adultos, apresentando taxa de cura de 80% e 89%, sendo efetivo também para *L. panamensis* e *L. mexicana*, mas não para *L. brasilienses*, sendo esta a espécie

Tabela 2

Compostos utilizados no tratamento das leishmanioses utilizando as estratégias de reposicionamento de fármacos e novas formulações

Estratégia	Fármacos	Classe Química	Via de Administração	Mecanismo de Ação	Regime de Dosagem	Doença	Efeitos Adversos	Vantagens	Desvantagens	Referências
REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS	Sitamaquina	Análogo de 8-aminoquinolina (fármaco antimalárico primaquina)	VO	Ainda não foi elucidado, mas sabe-se que atua na cadeia respiratória da mitocôndria	1,75 e 2,0 mg/kg/dia por 28 dias	LV	Nefrotoxicidade, glomerulonefrite	Fármaco de uso oral, apresentou taxas de cura entre 85% e 100% na Índia	Doses acima de 2mg/kg geram efeito adverso significativo, sendo assim muitos estudos foram abandonados pois as doses toleradas não apresentavam boa eficácia. Além do fato de seu mecanismo de ação ainda é pouco elucidado	(Chakravarty et al., 2019); (Majumder et al., 2023)
	Fluconazol (F), Itraconazol (I), Cetoconazol (C)	Antifúngicos triazólicos	VO	Bloqueiam a síntese de ergosterol dos parasitas <i>Leishmania</i>	F:400 mg/dia por 6 semanas I: 4 mg/kg/dia por 6 semanas C: 600 mg/dia para adultos e 10 mg/kg/dia para crianças por até 6 semanas	LC	Sintomas gastrointestinais e hepatotoxicidade	Fármacos disponíveis facilmente, de baixo custo e de uso oral	Divergências entre os estudos, alguns mostram boa eficácia para algumas espécies e outros não	(Chakravarty et al., 2019)
	Fexidiazol O	Nitroimidazol	VO	Não foi abordado nos artigos utilizados	1800 mg/1200 mg por 4/6 dias (comprimidos de 600 mg administrados em duas ou três unidades ao dia)	LV	Náuseas e vômito	Administração por via oral, baixo custo e de segurança comprovada no uso do medicamento	Dos 14 pacientes que participaram do estudo apenas 3 permaneceram curados durante o acompanhamento de 6 meses, os demais tiveram recaídas	(Chakravarty et al., 2019);
	Dapsona	Sulfonas	VO	Impede a incorporação da colina na lecitina, reduzindo a produção de fosfolípidos na membrana célula ou por afetar a síntese de ácido fólico	2,5 mg/kg/dia (dosagem máxima de 200mg/dia) durante 80 dias	LC	Gastrite, cefaleia, hepatotoxicidade nefrotoxicidade	Administração por via oral, boa eficácia, efeitos adversos bem tolerados, de baixo custo e facilmente disponível.	Possui uma atuação mais lenta quando comparado aos fármacos de primeira linha, além dos estudos possuírem divergências quanto a sua eficácia	(Ahmed et al., 2019)
NOVAS FORMULAÇÕES	Creme tópico de Anfotericina B (3%) - AnfoLeish	Antibiótico polieno	Via tópica	Liga-se a membrana das células, formando poros e aumentando a permeabilidade	Três aplicações por dia, durante 28 dias	LC	Sensação de queimação, coceira e erupção cutânea. Todos sintomas leves afetando a área ao redor da lesão onde o creme foi aplicado. Leve e transitório aumento das transaminases ou creatinina	Fácil administração, menores efeitos adversos, melhor custo-efetividade	Baixa eficácia, baixa penetração e absorção	(Lópes et al., 2018)
	Curativo Biocompatível a Base Quitosana	Polissacarídeo catiônico biodegradável	Via tópica	Ainda não foi bem descrito, mas sabe-se que adentra na célula através de pinocitose e acumula-se no vacúolo parasitífero de macrófagos infectados, promovendo atividades anti-leishmania e imunomoduladoras	Um curativo mantido sobre a ferida por 1 semana, sendo renovado todas as semanas até a cicatrização ser concluída	LC	Os pacientes não apresentaram efeitos adversos	Produção de baixo custo, biodegradabilidade, alta eficácia e segurança	O estudo clínico piloto era ausente de um grupo controle, o número de participantes era muito pequeno (n=10)	(Uribe-Restrepo et al., 2019)

de maior importância no Brasil (Chakravarty et al., 2019, p. 1255; Santo et al., 2019, p. 7). É importante ressaltar que um fator limitante no uso dos azóis foram as divergências entre ensaios clínicos quanto a sua eficácia, que varia a depender da localidade dos pacientes e da espécie de *Leishmania* que estava sendo tratada.

Além destes, estudos apontam o uso do fexinidazol como opção de tratamento para a LV, este fármaco normalmente é indicado no tratamento da tripanossomíase africana, que tem como seu agente causador o *Trypanosoma brucei*. Estudos *in vitro* revelaram a atividade leishmanicida dessa droga, despertando o interesse em investigações clínicas para comprovação de sua segurança e eficácia (Chakravarty et al., 2019, p. 1251). Apesar das especulações serem confirmadas, as taxas de cura completa observada entre os participantes (tabela 2) desse estudo foram baixas, tornando as propostas de uso desse fármaco menos interessantes (Chakravarty et al., 2019, p. 1255).

Por fim, a dapsona, que apesar de ser um antibiótico utilizado em casos de dermatite herpetiforme e hanseníase, também atua como uma agente anti-*Leishmania* (Ahmed et al., 2021, p. 802). Pesquisas apontaram dados significativos quanto aos tratamentos bem-sucedidos, um estudo com 50 participantes tratados com dapsona apresentou uma eficácia de 66% nos casos de LC, além disso, é um fármaco de baixo custo e com boa disponibilidade. Um fator limitante observado no medicamento é a ausência de estudos clínicos mais elaborados e com um número satisfatório de participantes para que essas constatações sejam confirmadas (Ahmed., 2021, p. 805).

No campo das novas formulações, foi observado na Colômbia um estudo clínico de fase II, visando o tratamento da LC, que fez uso de uma abordagem tópica com o creme de Anfotericina B (AmB) a 3% (AnfoLeish). Este ensaio teve a participação de 80 indivíduos, que apresentaram apresentando taxas de cura de 39,4% para duas aplicações semanais, e 35,5% para três aplicações semanais. Sugere-se que, a baixa eficácia terapêutica do AnfoLeish esteja ligada às características físico-químicas do fármaco ou ao sistema de entrega, isto porque não foi possível detectar a AmB no sangue dos indivíduos tratados, indicando que a droga foi pouco absorvida ou não absorvida. Ainda vale ressaltar que, a taxa de cura observada no uso do creme em lesões induzidas por *L. brasiliensis* foi de 8.3%, sendo semelhante às taxas de cura espontânea (6,4%) observadas em estudos placebos de

pacientes infectados pela mesma espécie, sugerindo que a eficácia observada no estudo pode ser consequente de um efeito placebo (Lópes et al., 2018, p. 10).

Além do uso tópico desta droga, também foi desenvolvida uma forma aerolizada para administração por via inalatória no tratamento da LM com lesões faríngeas, laríngeas e nasais. Esta formulação foi empregada em um único paciente, juntamente com uma combinação de outros fármacos, o que impede a avaliação isolada do seu desempenho no quadro clínico do paciente, além de ser necessário um maior número de participantes para uma análise mais confiável do fármaco (Basile et al., 2020, p. 205). Apesar disso, vale ressaltar que esta pode ser uma abordagem interessante, dado a redução dos efeitos colaterais (quando comparado às administrações sistêmicas) e o melhor direcionamento do fármaco a região afetada (tabela 3) (Basile et al., 2020, p. 206).

Outra alternativa que tem sido investigada, é o uso de curativos biocompatíveis a base de quitosana (tabela 2), um polissacarídeo com atribuições anti-*leishmania* e imunomoduladoras. Um estudo clínico piloto mostrou que todos os participantes apresentaram recuperação completa (70%) ou parcial (30%) das lesões cutâneas causadas por *Leishmania*, além de resultados negativos para microscopia de formas amastigotas após oito semanas do tratamento, sem manifestação de reações alérgicas ou infecções. Esse composto tem despertado grande interesse por auxiliar no processo de recuperação das cicatrizes desfigurantes após o tratamento da LC, sendo de fácil aplicação, baixo custo e podendo ser utilizado em combinação com outras drogas. Apesar dos bons resultados, o estudo em questão apresentou alguns fatores limitantes como: número de participantes reduzido, além da ausência de um grupo controle, impossibilitando uma análise mais robusta deste composto (Loiseau et al., 2020, p. 2).

Uma outra metodologia amplamente difundida no tratamento da LC são as intervenções físicas, que normalmente são utilizadas em combinação com um medicamento de uso tópico ou sistêmico (Uribe-Restrepo et al., 2019, p. 306). Ensaios que utilizaram a crioterapia como abordagem para o tratamento de lesões cutâneas causadas por *L. aethiopica* e *L. donovani*, em Israel, Grécia e Jordânia, mostraram uma taxa de cura > 90%, para uma ou duas aplicações semanais, em um período de até 6 semanas (Chakravarty et al., 2019, p. 1256). No Irã, a crioterapia foi aplicada no tratamento da LC em combinação com o glucantime administrado por via intralesional

em 1116 participante, apresentando uma eficácia de 89% (Aflatoonian et al., 2019, p. 10). Em contrapartida, outro ensaio clínico fez uso da crioterapia em combinação glucantime via intralesional e levamisol via oral, para pacientes em estágio terminal da LC. Dentre os 20 participantes do estudo, 75% exibiram cura clínica completa, 10% melhora parcial e 15% não responderam ao tratamento (Bamorovat et al., 2019, p. 164). Além disso, outro estudo utilizando a associação de terbinafina oral e sessões de crioterapia em 40 pacientes, infectados com *L. tropica* apresentou uma taxa de cura de 38% (Bezemer et al., 2021, p. 11). Um fator limitante dos estudos que fazem o uso da terapia combinada é a ausência de um grupo tratado apenas com a crioterapia para avaliar sua performance de maneira isolada.

No caso da termoterapia, para lesões causadas por *L. tropica*, apenas uma aplicação na temperatura de 50°C e 30s de sessão, promoveu uma taxa de cura de até 82,5% no Afeganistão e 98% na Índia (Chakravarty et al., 2019, p. 1256). Um estudo na Guatemala, observou que pacientes com LC obtiveram eficácia de 73% no tratamento com termoterapia, que são taxas semelhantes às atingidas no uso sistêmico de antimoniais pentavalentes (Pradhan et al., 2021, p. 518). A termoterapia (TT) também foi utilizada em combinação com a miltefosina (MTF), em um estudo com 130 indivíduos, sendo 66 tratados com TT+MTF, alcançando taxas de cura de 85,5%, apresentando cicatrização mais rápida do que em 64 participantes tratados apenas com a termoterapia (taxas de cura de 66,1%) (tabela 3). Um ponto negativo desse estudo foi a ausência de um grupo tratado apenas com miltefosina, para avaliar o quanto as sessões de termoterapia otimizaram esse tratamento (Lópes et al., 2022, p. 13).

Por sua vez, a terapia com laser de CO<sub>2</sub>, em Cuba, apresentou cura completa nos 10 pacientes participantes do estudo, com apenas uma sessão (Chakravarty et al., 2019, p. 1256). Outro ensaio clínico, fez o uso do laser de CO<sub>2</sub> em associação com a aplicação tópica da rifampicina, no tratamento da leishmaniose cutânea pediátrica, e apresentou cura completa da lesão, sem efeitos adversos. Sendo esta uma abordagem bastante interessante, principalmente no manejo de pacientes pediátricos, apesar de ser menos acessível devido ao seu alto custo (Lodi et al., 2021, p. 3).

No âmbito da terapia combinada, observou-se que associação da Paramomicina (PM) e Estibugluconato de Sódio (SSG) (tabela 3) foi utilizada no tratamento de 148

participantes com casos de resistência aos antimoniais na LV, apresentando uma taxa de 80-90% de cura (Gidey et al., 2019, p. 3), entretanto esta metodologia tem caído em desuso devido aos riscos de cardiotoxicidade grave, hepatotoxicidade e pancreatite aguda (Mengstie et al., 2021, p. 9). Como protocolo alternativo, foi empregado o uso da Paramomicina e Miltefosina no tratamento 170 pacientes da África Oriental e Índia, com LV (Palic et al., 2021, p. 4), com taxas percentuais de cura definitiva de até 99%, menor número de injeções diárias, menos efeitos adversos e prazo mais curto de hospitalização, em comparação com a PM + SSG. Esses fatores são de extrema importância, uma vez que, a maioria das pessoas com LV são pacientes pediátricos (Musa et al., 2022, p. 1178; Sasodharan et al., 2021, p. 1547; Horácio et al., 2021, p. 3), sendo uma forma de minimizar o desconforto do tratamento.

No Irã, foi utilizada a associação do Glucantime e a Talidomida para tratar uma LM causada por *L. tropica* resistente a múltiplos fármacos, em um homem de 20 anos de idade. Apesar da Talidomida ter sido abandonada, principalmente por seu efeito teratogênico, observou-se que ela possui características imunomoduladoras importantes, além de propriedades anti-inflamatórias (Goyonlo et al., 2019, p. 177). Entretanto, uma melhor análise das taxas de cura utilizando este protocolo não foram feitas, dado que este foi o primeiro relato do uso dessa combinação de fármacos na leishmaniose em humanos (Goyonlo et al., 2019, p. 178).

Buscando otimizar a resposta terapêutica da Miltefosina, um estudo clínico fez o uso dela em associação com um Fator Estimulador de Colônias e Macrófagos (FCHM), que atua como um imunomodulador, em 50 pacientes com LC induzida por *L. guyanensis*. Entretanto, não foi observado nenhuma melhoria na performance do tratamento associado ao FCGM, nem aumentos na taxa de cura (Mendes et al., 2020, p. 159). Também foi testado o uso do glucantime com o levamisol (um antiparasitário derivado do imidazotiazil) em pacientes com LC altamente refratários, e obteve-se uma taxa de cura clínica completa de 75%, sendo um protocolo a ser considerado nesses casos (Bamorovat et al., 2019, p. 163, 168).

Outra abordagem multimedicamentosa combinou o uso de azóis, pentamidina, anfotericina B lipossomal aerolizada e glucantime no manejo de um paciente com LM recidivante grave e múltiplas comorbidades. Apesar de ter sido uma abordagem possível neste caso, os múltiplos efeitos adversos gerados, causaram a suspensão de alguns dos fármacos, por levar ao comprometimento do estado de saúde do paciente (Basile et al., 2020, p. 204, 205).

Um recurso que atualmente está sendo bastante explorado são as ferramentas da nanomedicina, que podem promover a otimização das propriedades farmacocinéticas (Matha et al., 2020, p. 425), apesar das múltiplas investigações, a maioria dos avanços não ultrapassam os testes *in vitro* e *in vivo*, sendo assim, não existem dados suficientes que comprovem sua eficácia clínica no tratamento das leishmanioses (Soares et al., 2023, p. 442; Prasanna et al., 2021, p. 2). Outro caminho que surge, é o uso de fitoterápicos para elaboração de uma droga de segurança, com boa eficácia e efeitos adversos mínimos, sendo esta uma excelente alternativa (Bekhit et al., 2018, p. 231). Contudo, assim como na aplicação da nanomedicina, esses compostos não foram utilizados em ensaios clínicos, o que impede a análise da sua performance no combate dessa doença negligenciada em humanos (Hassan et al., 2022, p. 1; Tiwari et al., 2019, p. 306)

**Tabela 03**

Protocolos de tratamento das leishmanioses utilizando estratégias combinadas

Estratégia	Fármacos	Classe Química	Via de Administração	Mecanismo de Ação	Regime de Dosagem	Doença	Efeitos Adversos	Vantagens	Desvantagens	Referências
REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS COM UMA INTERVENÇÃO FÍSICA SUPLEMENTAR	Terbinafina (TBF) + Crioterapia	TBF: Antifúngico derivado da alilamina	TBF: VO Crioterapia: Tópica	TBF: atua promovendo o acúmulo de esqualeno e diminuição de esteróis em formas amastigotas de <i>Leishmania</i> , causando a morte do parasita  Crioterapia: destrói as células através de um mecanismo rápido que produz a criação de gelo intracelular	Terbinafina: 125-500 mg/dia (dependendo do peso) por 4 semanas  Crioterapia: uma sessão a cada duas semanas	LC e LM	O estudo não relatou	Podem ser uma opção de tratamento sistêmico seguro para gestantes, isto porque não possui efeitos colaterais teratogênicos, além disso, a TBF está disponível em farmácias mundiais com valores aceitáveis e em diferentes formulações	Poucos estudos clínicos que confirmem a eficácia do tratamento com terbinafina oral, doses ideais do fármaco para este protocolo de tratamento ainda não foram definidas.	(Bezember et al., 2021)
REPOSICIONAMENTO DE DROGAS COM UMA INTERVENÇÃO FÍSICA SUPLEMENTAR	Rifampicina (RFP) + Terapia a Laser com CO2 fracionado (LCF)	RFP: Antimicrobiano macrocíclico	RFP: Tópico LCF: Tópico	RFP: impede a síntese proteica do agente etiológico  LCF: promove o aquecimento da região, com consequente vaporização de substâncias presentes nas células, gerando cicatrização e renovação do tecido	RFP: Solução tópica a 0,5% de rifampicina aplicado a cada 4 horas após o tratamento nas primeiras 16 horas e 2x ao dia por dois dias seguintes  LCF: (Deka Laser SmartXide2 DOT/RF) tratamento com potência de 5W, espaçamento 500 µm, tempo de permanência 1500 µs, fluência 2,46 J/cm2, energia de pulso 17,8 mJ	LC	Nenhum efeito colateral local ou sistêmico foi relatado	O uso da rifampicina tópica reduz os efeitos colaterais sistêmicos dessa droga, e a abordagem com LCF aumenta a penetração da droga e acelera o processo de cura da lesão. Esta é uma abordagem muito atraente para o tratamento da LC pediátrica	Alto custo da terapia com LCF, sendo pouco acessível	(Lodi et al., 2021); (Matos et al., 2020)
TERAPIA MEDICAMENTOSA COM INTERVENÇÃO FÍSICA SUPLEMENTAR	Miltefosina (MTF) + Termoterapia (TT)	Akquifosocolina	MTF: VO TT: Tópica	MTF: Alteração nos receptores da superfície celular  TT: A aplicação de calor externo promove a destruição das células hospedeiras e o aumento do fluxo sanguíneo na região, acelerando processo de cura	MTF: 2,5 mg/kg/dia por 21 dias  TT: 50° C por 30" (uma sessão)	LC	MTF: náuseas, vômitos, elevação das enzimas hepáticas, capacidade teratogênica  TT: Dor no local da aplicação, edema e presença de vesículas	O tratamento com a MTF possui uma implementação mais fácil por ser de uso oral e quando combinada a TT ofereceu uma maior taxa de cura do que isolada	MTF: Tratamento longo, eventos adversos gastrointestinais e capacidade teratogênica (uso limitado em idade fértil ou gestantes).  TT: Necessidade de anestesia local	(Lopes et al., 2022); (Kumari et al., 2021); (Matos et al., 2020); (Pradhan et al., 2021)
TERAPIA MEDICAMENTOSA COM INTERVENÇÃO FÍSICA SUPLEMENTAR	Glucantime (GCT) + Crioterapia	GCT: Antimonial pentavalente	GCT: IL Crioterapia: Tópica	GCT: Inibe o funcionamento da via glicolítica, oxidação de ácidos graxos e diminuição do ATP e GTP  Crioterapia: destrói as células através de um mecanismo rápido que produz a criação de gelo intracelular	GCT: A aplicação foi feita 1 vez por semana (com máximo de 12 semanas), mas não foi descrita a dosagem por lesão  Crioterapia: sessões quinzenais, por no máximo 12 semanas	LC	O estudo não rel.	Esse protocolo apresentou maior taxa de cura das lesões e maior velocidade de recuperação do que no uso sistêmico do GCT	Alto custo da crioterapia, sendo pouco acessível	(Aflatoonian et al., 2019); (Pradhan et al., 2021); (Nafari et al., 2020)
TERAPIA MULTIMEDICAMENTOSA	Estibogluconato de Sódio (SSG) + Paromomicina (PM)	SSG: Antimonial Pentavalente PM: Aminoglicosídeo	IM (ambos)	SSG: Inibe o funcionamento da via glicolítica, oxidação de ácidos graxos e diminuição do ATP  PM: Está ligado a inibição da síntese proteica da <i>Leishmania</i>	SSG: 20mg/kg/dia PM: 15mg/kg/dia durante 17 dias	LV	O estudo não rel.	A combinação de SSG e PM é superior que o SSG sozinho, e diminui a probabilidade do desenvolvimento de resistência medicamentosa	O tratamento exige 2 injeções diárias, são fármacos de uso sistêmico com diversos efeitos colaterais importantes. Não se mostrou eficaz em pacientes com coinfeções	(Gidey et al., 2019); (Kumari et al., 2021); (Assolini et al., 2022)

<b>TERAPIA MULTIMEDICAMENTOSA</b>	<b>Paramomicina (PM) e Miltefosina (MTF)</b>	PM: Aminoglicosídeo MTF: Alquilfosfocolina	Paramomicina: IM Milttefosina: VO	PM: Está ligado a inibição da síntese proteica da <i>Leishmania</i> MTF: Alteração nos receptores da superfície celular	PM: 20 mg/kg/dia por 14 dias MTF: >30kg <45kg receberam 100 mg/dia e >45 receberam 150mg/dia (14 dias, 2x ao dia)	LV	Efeitos colaterais gastrointestinais leves a moderados e aumentos transitórios das enzimas hepáticas e da creatinina.	É um protocolo de tratamento semelhante aos SSG+PM, com uma eficácia muito parecida, mas que exclui o risco de cardiotoxicidade e o maior número de injeções	Pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos durante o tratamento e por 5 meses após o tratamento devido à potencial teratogenicidade	<b>(Musa et al., 2022)</b>
<b>TERAPIA MULTIMEDICAMENTOS COM REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS</b>	<b>Glucantime (GCT) + Talidomida (TDM)</b>	GCT: Antimonial pentavalente TDM: Composto do tipo isoindole piperidinil	GCT: IM TDM: VO	GCT: Inibe o funcionamento da via glicolítica, oxidação de ácidos graxos e diminuição do ATP e GTP TDM: Seu papel na leishmaniose ainda não foi descrito	GCT: 850 mg/dia, 28 dias TMD: 100mg/dia, 6 meses	LM	Não apresentou eventos adversos	Apresentou resultados promissores, com eficácia superior na combinação dos fármacos	Gama de efeitos colaterais provocado pela talidomida, incluindo a teratogenicidade	<b>(Goyonlo et al., 2019)</b>
<b>TERAPIA MULTIMEDICAMENTOSA COM REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS</b>	<b>Milttefosina (MTF) + Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (FCGM)</b>	MTF: Alquilfosfocolina FCGM: Glicoproteína monomérica	MTF: VO FCGM: Tópico	MTF: Alteração nos receptores da superfície celular FCGM: Atua na medula óssea estimulando a produção e maturação de células precursoras	MTF: 2,5 mg/kg (dose máxima diária de 150 mg) FCMG: policarbofil fel 0,01% duas vezes ao dia por 28 dias	LC	Náuseas e vômito	Apresenta efeitos adversos mais leves e não se faz necessário o uso de injeções na administração do tratamento	Apesar do aumento das taxas de cura para a terapia combinada (MTF + FCGM) em relação a monoterapia (MTF ou Antimoniais Pentavalentes), os dados não apresentaram significância	<b>(Mendes et al., 2020)</b>
<b>TERAPIA MULTIMEDICAMENTOSA COM REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS E INTERVENÇÃO TÓPICA FÍSICA</b>	<b>Glucantime (GCT) + Levamisol (LVM) + Crioterapia</b>	GCT: Antimonial pentavalente LVM: Atiparasitário derivado sintético do imidazotiazolil	GCT: IL LVM: VO Crioterapia: Tópico	GCT: Inibe o funcionamento da via glicolítica, oxidação de ácidos graxos e diminuição do ATP e GTP LVM: Seu mecanismo de ação na leishmaniose não foi descrito, sabe-se que ele possui forte atividade imunomoduladora Crioterapia: destrói as células através de um mecanismo rápido que produz a criação de gelo intracelular.	GCT: 20mg/kg/semana durante 12 semanas LVM: foram 45 comprimidos (50mg) divididos em 3 ciclos, onde os pacientes recebiam 1 comprimido por 5 dias, e nos 2 últimos dias não. Isso acontecia por 3 semanas, e na 4ª semana eles não eram medicados. Esse ciclo se repetiu 3x Crioterapia: O protocolo utilizado não foi descrito	LC	Nenhum efeito adverso foi observado nos pacientes	Esse protocolo terapêutico evidencia o efeito sinérgico do LVM combinado ao GCT para curar lesões de LC em pacientes não responsivos	O GCT junto com LVM não apresentou efeito na fase terminal de pacientes com LC e com múltiplas doenças crônicas Alto custo da crioterapia, sendo pouco acessível	<b>(Bamorovat et al., 2019)</b>
<b>TERAPIA MULTIMEDICAMENTOSA COM REPOSICIONAMENTO DE DROGAS E NOVA FORMULAÇÃO DE FÁRMACO</b>	<b>Fluconazol (Azóis), Pentamidina (PTM), Anfotericina B Lipossomal Aerolizada (ABL) e Glucantime (GCT)</b>	Azóis: Antifúngicos triazólicos PTM: Derivado de uma diamina aromática ABL: Antibiótico polieno GCT: Antimonial pentavalente	Azóis: Oral PTM: IV ABL: VR GCT: IL	Azóis: Bloqueiam a síntese de ergosterol dos parasitas <i>Leishmania</i> PTM: Inibição da enzima topoisomerase mitocondrial II ABL: Liga-se a membrana das células, formando poros e aumentando a permeabilidade GCT: Inibe o funcionamento da via glicolítica, oxidação de ácidos graxos e diminuição do ATP e GTP.	Azóis: 200mg/dia por 65 dias PTM: 4mg/kg/dia, 10 doses em dias alternados (diminuição do número de doses com o tempo) ABL aerossol: Dose de ataque de 50mg, em seguida 25mg em dias alternados por 27 dias e depois 2x por semana durante 41 dias GCT: 1 mL/dose, ao todo 6 doses em dias alternados	LM	Nefrototoxicidadesintomas de pré-síncope, mal estar generalizado, dispneia	Foi uma abordagem possível em um caso de LM reincidivante, em um paciente com múltiplas comorbidades (terapia combinada de segunda linha)	Múltiplos efeitos colaterais sendo necessário a suspensão dos medicamentos em alguns momentos (pentamidina e anfotericina B lipossomal), alto custo da terapia combinada com vários fármacos	<b>(Basile et al., 2020); (Sridharan et al., 2021); (Carvalho et al., 2019); (Carvalho et al., 2020)</b>

## 5 CONCLUSÃO

Apesar dos muitos protocolos testados e as variadas abordagens relevantes, as drogas mais antigas ainda são as mais utilizadas, por apresentarem um melhor desempenho no combate das leishmanioses. Atualmente, a forma mais adequada de contornar as problemáticas de resistência aos fármacos convencionais e seus múltiplos efeitos adversos, é através da terapia combinada. Nos casos de LC, a associação de uma intervenção física com um fármaco de uso sistêmico tem obtido excelentes resultados, sendo a termoterapia a opção mais acessível e que oferece maior segurança atualmente, combinada a miltefosina, um fármaco com boa eficácia, menores efeitos adversos e que dispensa a necessidade de injeções.

Já para LV, as opções são ainda mais limitadas, contudo, a anfotericina B lipossomal permanece sendo a melhor opção disponível no tratamento dessa forma clínica, apesar do seu alto custo. Para situações em que a AmpB não seja uma possibilidade, a associação da paromomicina com a miltefosina tem sido a escolha mais apropriada, por apresentar um melhor custo-benefício e menores efeitos adversos, quando comparada aos antimoniais pentavalentes.

Ainda assim, reforçamos que maiores esforços devem ser aplicados em realizar ensaios clínicos randomizados robustos, visando avaliar a performance de potenciais abordagens dentro da realidade dos pacientes, principalmente nesse contexto, onde a grande maioria da população afetada encontra-se em vulnerabilidade social.

## REFERÊNCIAS

- ABDUKHOLIKOVICH, Sultanov. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis and Improving your Preventive Measures, **Amaliy Va Tibbiyot fanlari Ilmiy Jurnali**, Termez, 1, 7, 347-350, 2022.
- ABDUKHOLIKOVICH, Sultanov. Etiology, Diagnosis, Clinic and Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. **Eurasian Medical Research Periodical**, Termez, 12, 14-18, setembro 2022.
- AFLATOONIAN, Mohammad. Associated-risk determinants for anthroponotic cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate: A cohort study in Iran. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, Irã, 13, 6, 1-18, junho 2019.
- AHMED, Najia. Comparison of oral dapsone with intramuscular meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad**, Estados Unidos, 34, 4, 802-806, dezembro 2021.
- ASSOLINI, João. Nanomedicine in leishmaniasis: A promising tool for diagnosis, treatment and prevention of disease - An update overview. **European Journal of Pharmacology**, Brasil, 923, 1-22, março 2022.
- BAMOROVAT, Mehdi. A single-group trial of end-stage patients with anthroponotic cutaneous leishmaniasis: Levamisole in combination with Glucantime in field and laboratory models. **Microbial Pathogenesis**, Irã, 128, 162-170, março 2019.
- BASILE, Gregorio. Refractory mucocutaneous leishmaniasis resolved with combination treatment based on intravenous pentamidine, oral azole, aerosolized liposomal amphotericin B, and intralesional meglumine antimoniate. **International Journal of Infectious Diseases**, Itália, 97, 204-207, junho 2020.
- BEKHIT, Adnan. *Leishmania* treatment and prevention: Natural and synthesized drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Egito, 160, 229-244, outubro 2018.
- BEZEMER, Jacob. Safety and efficacy of allylamines in the treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: A systematic review. **PLOS ONE**, Amsterdam, 16, 4, 1-15, abril 2021.
- BRASIL, **Ministério da Saúde**. Manejo Terapêutico de Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Brasília, 2018
- BRECKENRIDGE, Alasdair. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. **Nature Reviews Drug Discovery**, Reino Unido, 18, 1-2, junho 2019.

- BURZA, Sakib. Leishmaniasis. **The Lancet**, Londres, 392, 10151, 951-970, setembro 2018.
- CARVALHO, Isis. Treatment for human visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis for Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, Brasília, 24, 9, 1064-1077, julho 2019.
- CARVALHO, Janaína. Estimating direct costs of the treatment for mucosal leishmaniasis in Brazil. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, 54, 1-9, dezembro 2020.
- CARVALHO, Silvia. American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. **Tropical Medicine and International Health**, Minas Gerais, 24, 4, 380-391, abril 2019.
- CHAKRAVARTY, Jaya. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. Expert Opinion on Pharmacotherapy, Índia, 20, 10, 1251-1265, abril 2019.
- CINURÁ, Carolina. Mucosal leishmaniasis: A Retrospective Study of 327 Cases from an Endemic Area of *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Bahia, 97, 3, 761-766, setembro 2017.
- COSTA, Jackson. Clinical Modalities. Diagnosis and Therapeutic Approach of The Tegumentary Leishmaniasis in Brazil, **Gazeta Médica da Bahia**, Bahia, 79, 3, 70-83, junho 2009.
- CUNNINGHAM, Anna. Parasitic Adaptive Mechanisms in Infection by *Leishmania*. **Experimental and Molecular Pathology**, Tennessee, 72, 132–141, abril 2002.
- DINCY, Rasit. New advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, Turquia, 15, 5, 196-205, 2022.
- DOMAGASLSKA, Malgorzata. Drug resistance in *Leishmania*: does it really matter? **Trends in Parasitology**, Belgium, 39, 4, 251-259, abril 2023.
- FERNANDEZ, Thalia. Understanding the immune responses involved in mediating protection or immunopathology during leishmaniasis. **Biochemical Society Transactions**, 49, 1, 297-311, janeiro 2021.
- GIDEY, Kidu. Visceral Leishmaniasis Treatment Outcome and Associated Factors in Northern Ethiopia. **BioMed Research International**, Etiópia, 2019, 7, 1-7, agosto 2019.

GONÇALVES, Thially. Leishmaniasis: Epidemiology and perspectives of treatments based on natural products. **Revista Interfaces**, Ceará, 10, 1, 1273-1282, janeiro 2022.

GOYONLO, Vahid. Successful treatment by adding thalidomide to meglumine antimoniate in a case of refractory anthroponotic mucocutaneous leishmaniasis. **IJP: Drug and Drug Resistance**, Irã, 11, 177-179, agosto 2019.

HASSAN, Abdalla. Antileishmanial Activities of Medicinal Herbs and Phytochemicals In Vitro and In Vivo: An Update for the Years 2015 to 2021. **Molelules**, Sudão, 27, 1-32, novembro 2022.

HORÁCIO, Elvira. Perspectives From Systems Biology to Improve Knowledge of *Leishmania* Drug Resistance. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Brasil, 11, 1-8, abril 2021.

JUNIOR, Manoel. Artemisia annua L. (asterolacea) leaves with antileishmanial activity in the treatment of tegumentary leishmaniasis in humans. **Brazilian Journal of Development**, Porto Velho, 8, 12, 77764-77784, dezembro 2022.

KUMARI, Diksha. Advancement in leishmaniasis diagnosis and therapeutics: An update. **European Journal of Pharmacology**, Índia, 910, 1-22, novembro 2021.

LESTINOVA, Tereza. Insights into the sand fly saliva: Blood-feeding and immune interactions between sand flies, hosts, and *Leishmania*. **Neglected Tropical Diseases**, Salvador, 11, 7, 1-26, julho 2017.

LODI, Giuseppe. Fractional CO2 laser-assisted topical rifamycin drug delivery in the treatment of pediatric cutaneous leishmaniasis. **Pediatric Procedural Dermatology**, Itália, 38, 3, 717-720, abril 2021.

LOISEAU, Philippe. Chitosan Contribution to Therapeutic and Vaccinal Approaches for the Control of Leishmaniasis. **Molecules**, França, 25, 18, 1-17, setembro 2020.

LÓPES, Liliana. A phase II multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combining thermotherapy and a short course of miltefosine for the treatment of uncomplicated cutaneous leishmaniasis in the New World. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, Colômbia, 16, 3, 1-15, março 2022

LÓPES, Liliana. A phase II study to evaluate the safety and efficacy of topical 3% amphotericin B cream (Anfoleish) for the treatment of uncomplicated cutaneous leishmaniasis in Colombia. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, Peru, 12, 7, 1-12, julho 2018.

MACHADO, Gustavo. Disseminated leishmaniasis: clinical, pathogenic and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Bahia, 94, 1, 9-16, fevereiro 2019.

MAJUMDER, Nilanjana. A review on new natural and synthetic anti-leishmanial chemotherapeutic agents and current perspective of treatment approaches. **Acta Tropica**, Índia, 240, 1-12, janeiro 2023.

MARSDEN, Philip. Mucosal leishmaniasis. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Brasília, 80, 6, 859-876, janeiro 1986.

MATHA, Kevin. The advantages of nanomedicine in the treatment of visceral Leishmaniasis: between sound arguments and wishful thinking. **Expert Opinion on Drug Delivery**, França, 18, 4, 417-487, dezembro 2020.

MATOS, A.P.S. A review of current treatments strategies based on paromomycin for leishmaniasis. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Rio de Janeiro, 27,1-8, junho 2020.

MENDES, Luciana. Association of miltefosine with granulocyte and macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon region: A randomized and controlled trial. **International Journal of Infectious Diseases**, Brasil,103, 358-363, novembro 2020.

MENGSTIE, Tiget. Assessment of serum amylase, lipase and associated factors among patients with visceral leishmaniasis treated with sodium stibogluconate/paromomycin at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. **PloS One**, Etiópia, 16, 10, 1-15, outubro 2021.

MOKNI, M. Cutaneous leishmaniasis. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**, Tunísia, 146,3, 232-246, março 2019.

MUSA, Ahmed. Paromomycin and Miltefosine Combination as an Alternative to Treat Patients With Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: A Randomized, Controlled, Multicountry Trial. **Clinical Infectious Diseases**, Sudão, 76, 3, 1177-1185, setembro 2022.

NAFARI, Amir. Nanoparticles: New agents toward treatment of leishmaniasis. **Parasite Epidemiology and Control**, Irã, 10, 1-10, maio 2020.

NIEVA, Briones. An appraisal of the scientific current situation and new perspectives in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropical**, Argentina, 221, 1-14, setembro 2021.

OLIVEIRA, Dara. Immunological Aspects of Dermotropic and viscerotropic

leishmaniasis. **Revista Unimontes Científica**, Minas Gerais, 23, 2, 1-14, setembro 2021.

PALIC, Semra. An update on the clinical pharmacology of miltefosine in the treatment of leishmaniasis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, 59, 1-6, outubro 2021.

Pan American Health Organization (PAHO/WHO). **Leishmanioses: Informe epidemiológico das Américas**. nº 11, dezembro 2022.

PRADHAN, S. Treatment Options for Leishmaniasis. **Clinical and Experimental Dermatology**, Índia, 47, 516-521, setembro 2021.

PRASANNA, Pragma. Current status of nanoscale drug delivery and the future of nano-vaccine development for leishmaniasis – A review. **Biomedicine e Pharmacotherapy**, Índia, 141, 1-18, julho 2021.

REITHINGER, Richard. Cutaneous leishmaniasis. **The Lancet, Infectious diseases**, EUA, 7, 9, 581-596, setembro 2007.

ROATT, Bruno. Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Minas Gerais, 104, 21, 8965-8977, agosto 2020.

RODRIGUES, Vasco. Regulation of immunity during visceral *Leishmania* infection. **Parasites & Vectors**, Paris, 9, 118, 1-13, março 2016.

ROSSI, Matteo. How to master the host immune system? *Leishmania* parasites have the solutions! **International Immunology**, 30,3, 103-111, março 2018.

SANTIAGO, Alexandre. Leishmaniasis treatment, current therapy limitations and new alternative requirements: A narrative review. **Research, Society and Development**, Bahia, 10, 7, 1-11, junho 2021.

SASIDHARAN, Santanu. Leishmaniasis: where are we and where are we heading? **Parasitology Research**, Índia, 120, 1541–1554, abril 2021.

SILVA, Leonardo. Survey of two cases of visceral leishmaniose in the municipality of Caruaru – PE from 2012 to 2020. **Research, Society and Development**, Pernambuco, 11, 6, 1-8, abril 2022.

SILVA, Vanessa. Considerations about leishmaniasis and the current scenario for the development of new treatments. **Revista de Patologia Tropical**, Pernambuco, 50, 4, 255-264, dezembro 2021.

SILVEIRA, Fernando. Reviewing the trajectory of American visceral leishmaniasis in Brazilian Amazon: from Evandro Chagas to the current days. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Pará, 7, 15-22, dezembro 2016.

SOARES, Charmante. A Systematic Review of Drug-Carrying Nanosystems Used in the Treatment of Leishmaniasis. **ACS Infectious Diseases**, Brasil, 9, 3, 423-449, fevereiro 2023.

SONI, Vandana. Chapter 8 - Novel Therapeutic Approaches for the Treatment of Leishmaniasis. **Biomaterials and Bionanotechnology: Advances in Pharmaceutical Product Development and Research**. Índia: Elsevier, 263-300, junho 2019.

SRIDHARAN, Kannan. Comparative assessment of interventions for treating cutaneous leishmaniasis: A network meta-analysis of randomized clinical trials. **Acta Tropica**, 220, 1-14, maio 2021.

TIWARI, Neeraj. Leishmaniasis control: limitations of current drugs and prospects of natural products. **Discovery and Development of Therapeutics from Natural Products Against Neglected Tropical Diseases**, Índia, 293-350, 2019.

URIBE-RESTREPO, Andrés. Eligibility for Local Therapies in Adolescents and Adults with Cutaneous Leishmaniasis from Southwestern Colombia: A Cross-Sectional Study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Colombia, 100, 2, 306-310, janeiro 2019.