
DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: REVISÃO DE LITERATURA

CHALLENGES AND PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF TEGUMENTARY LEISHMANIOSIS: REVIEW

HOLANDA¹, Vanderlan Nogueira.; SILVA², Welson Vicente da.; NASCIMENTO³, Pedro Henrique do.; OLIVEIRA⁴, Ronaldo Nascimento.; LIMA⁵, Vera Lúcia de Menezes.; FIGUEIREDO⁶, Regina Celia Bressan Queiroz de.
Universidade Federal de Pernambuco
Instituto Aggeu Magalhães – FIOCRUZ-PE
Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

Recebido: 28/11/2018; Aceito: 04/01/2018; Publicado: 09/01/2019

RESUMO

As leishmanioses são doenças prevalentes e negligenciadas que afetam à saúde pública e estão cada vez mais presentes nos países em desenvolvimento. A ampla distribuição dos vetores associada a diversidade de espécies de *Leishmanias* patogênicas ao homem, contribui com o grande número de casos e diversidade de formas clínicas encontradas no Brasil. O presente estudo consiste numa revisão de literatura sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar. Fizeram parte deste estudo 80 produções acadêmicas publicadas nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis nas bases de dados PubMed, Science Direct e Scielo. O tratamento da leishmaniose é realizado desde o início do século XX, mas ainda existem poucas drogas disponíveis. Os medicamentos de primeira linha, antimoniais pentavalentes, já não são tão eficazes e desencadeiam diversos efeitos colaterais. Isso se constitui da principal limitação dos usuários na adesão ao tratamento da leishmaniose. A busca por novos agentes terapêuticos efetivos contra os parasitas e que apresentem baixa toxicidade é uma medida fundamental para evitar maiores índices de letalidade relacionados a leishmaniose.

Palavras-Chave: *Leishmania*. Leishmaniose Cutânea. Antimoniais Pentavalentes.

ABSTRACT

Leishmaniasis are prevalent and neglected diseases that affect public health and are increasingly present in developing countries. The wide distribution of vectors associated with the diversity of pathogenic *Leishmania* species in humans contributes to the large number of cases and the diversity of clinical forms found in Brazil. The present study consists of a review of the literature on the treatment of cutaneous leishmaniasis. This study included 80 academic productions published in Portuguese, English and Spanish, available in the PubMed, Science Direct and Scielo databases. The treatment of leishmaniasis has been done since the beginning of the 20th century, but there are still few drugs available. First-line drugs, pentavalent antimonials, are no longer as effective and trigger several side effects. This is the main limitation of users in adhering to the treatment of leishmaniasis. The search for new therapeutic agents effective against the parasites and that present low toxicity is a fundamental measure to avoid higher lethality rates related to leishmaniasis.

Keywords: *Leishmania*. Cutaneous Leishmaniasis. Pentavalent Antimonyals.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença transmitida por flebotomíneos, causada por espécies de parasitas protozoários e tem três formas clínicas: cutânea, mucocutânea e visceral. O acometimento humano pela leishmaniose é descrito desde a antiguidade, havendo sido relatada a partir do século I d. C. (Lainson, 1997; Coimbra Jr e Santos, 2000; Camargo e Barcinski, 2003; Lainson e Shaw, 2005; Oryan *et al.*, 2008).

A infecção por *Leishmania* ocorre comumente em áreas tropicais e alguns fatores têm contribuído para a sua disseminação em diversos locais como mudanças climáticas, desmatamento, urbanização, imigração de países endêmicos, viagens e etc. No Brasil, há a ocorrência das três formas clínicas da doença, sendo a Leishmaniose Tegumentar (LT) registrada em todas as regiões do País (Brasil, 2017).

A ampla distribuição do vetor associada a diversidade de espécies de *Leishmanias* patogênicas ao homem, contribui com o grande número de casos e diversidade de formas clínicas encontradas no Brasil. Outro fator que está diretamente ligado à incidência de leishmaniose é a existência de reservatórios urbanos, como no caso dos cães e roedores. Esses aspectos têm se tornando desafios no combate a estas parasitoses, sobretudo em países em desenvolvimento. Devido à falta de vacinas disponíveis para humanos, o controle da doença é feito através de medidas sanitárias e, principalmente, tratamento eficaz (Kevric *et al.*, 2015).

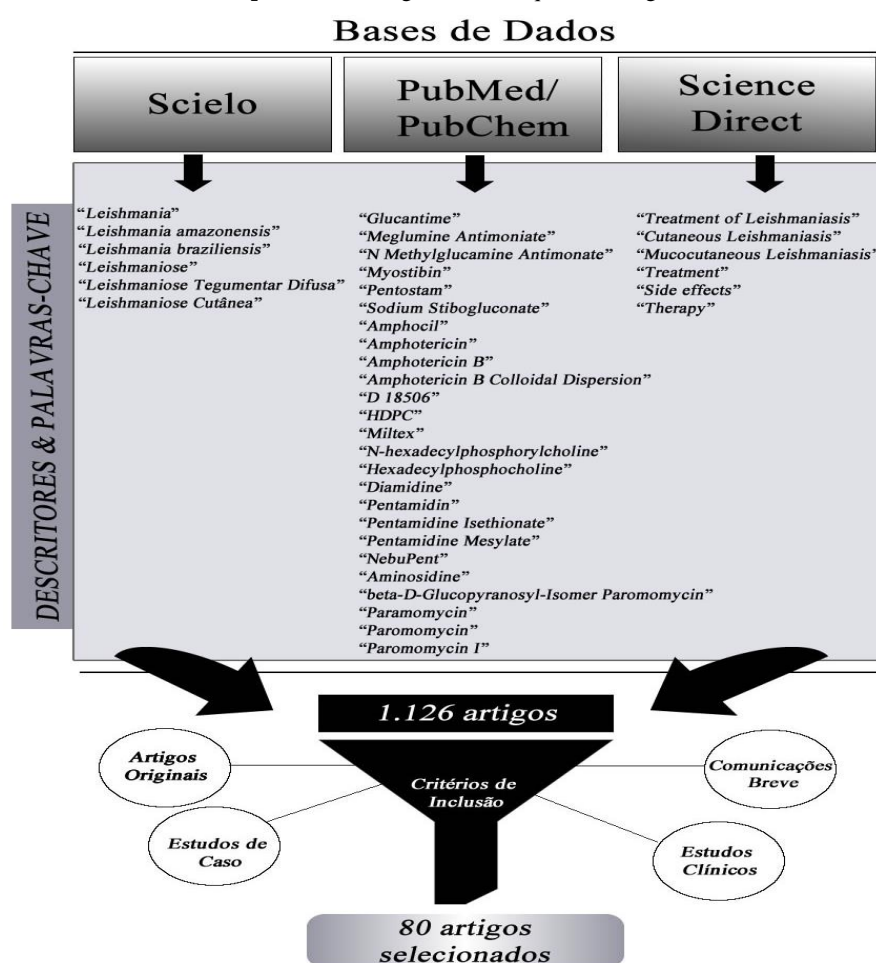
O tratamento da leishmaniose é realizado desde o início do século XX, mas ainda existem poucas drogas disponíveis e provoca uma variedade de efeitos adversos: mialgias e artralhas, cefaleia, náuseas, vômitos, dor abdominal, dor e edema no

local de aplicação do medicamento (Pelissari *et al.*, 2011; Jain e Jain, 2013). A ocorrência de doença cardíaca, como a arritmia, tem sido relacionada ao uso de medicamentos à base de antimônio, drogas de primeira linha para o tratamento leishmaniose, sendo este um dos diversos efeitos colaterais inerentes ao tratamento. Nesse contexto, é de suma importância a busca de novas drogas com potencial leishmanicida e baixa ou nenhuma toxicidade ao ser humano (Goto e Lindoso, 2010; Pelissari *et al.*, 2011; Brasil, 2017).

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo tem natureza bibliográfica com abordagem qualitativa e foi realizado conforme o esquema 1. Fizaram parte deste estudo produções acadêmicas publicadas nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis nas bases de dados PubMed, Science Direct e Scielo.

Esquema 1: Fluxograma da Pesquisa Bibliográfica



Para seleção das publicações, estabeleceu-se como critério de inclusão artigos científicos cujo o tema central era o tratamento da leishmaniose tegumentar e que abordasse um ou mais dos medicamentos atualmente indicados para o tratamento: antimoniais pentavalentes, anfotericina B, miltefosina, pentamidina e paromomicina. Foram excluídos todos os artigos que envolvesse terapias alternativas, de origem natural ou sintética, associada aos fármacos anteriormente citados. Todas as representações de estruturas moleculares presentes neste artigo foram obtidas a partir dos *smiles* (tabela 1), disponíveis no PubChem (National Center for Biotechnology Information - PubChem Compound Database).

Tabela 1: Dados utilizados na produção das estruturas moleculares dos fármacos de referência para tratamento da Leishmaniose

Nome	PubChem CID	Fórmula Molecular	Canonical Smiles
Meglumine Antimoniate	64953	C ₇ H ₁₈ NO ₈ Sb	CNCC(C(C(C(CO)O)O)O)O.O.[Sb](=O)=O
Sodium Stibogluconate	16683012	C ₁₂ H ₃₆ Na ₃ O ₂₆ Sb ₂ ⁺	C(C(C1C(C(O[Sb](=O)(O1)O[Sb]2(=O)OC(C(C(O2)C(=O)[O-])O)C(CO)O)C(=O)[O-])O)O)O.O.O.O.O.O.O.O.O.O.O.O.[Na+].[Na+].[Na+]
Amphotericin B	5280965	C ₄₇ H ₇₃ NO ₁₇	CC1C=CC=CC=CC=CC=CC=CC(CC2C(C(CC(O2)(CC(CC(C(CCC(CC(CC(=O)O)C(C(C1O)C)C)O)O)O)O)O)O)C(=O)O)O)C3C(C(C(C(O3)C)O)N)O
Miltefosine	3599	C ₂₁ H ₄₆ NO ₄ P	CCCCCCCCCCCCCCCCCOP(=O)([O-])OCC[N+](C)(C)C
Pentamidin	4735	C ₇ H ₇ NO ₂ ou C ₆ H ₄ (CH ₃)NO ₂ ou C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂	C1=CC(=CC=C1C(=N)N)OCCCCOC2=C(C=C(C=C2)C(=N)N
Paromomycin	165580	C ₂₃ H ₄₅ N ₅ O ₁₄	C1C(C(C(C(C1N)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)N)OC3C(C(C(O3)CO)OC4C(C(C(C(O4)CN)O)N)O)O)N

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: GENERALIDADES

A leishmaniose tegumentar constitui um problema de saúde pública em 85 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia), com registro anual de 0,7 a 1,3 milhões de casos novos. É considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das seis mais importantes doenças infecciosas pelo seu alto coeficiente de detecção e a capacidade de produzir deformidades físicas, metabólicas e funcionais (Moncayo e Silveira, 2017). Nas Américas, peças de cerâmica denominadas de *huaco* (figura 1) datadas de 400 a 900 anos d.C., retratam nativos com deformações faciais, compatíveis com o que é observado na Leishmaniose Mucocutânea (LMC), confirmando indícios de que a infecção em humano é antiga (Ashmead, 1900; Rabello, 1925; Tello, 1938; Herrero, 1956; Altamirano-Enciso *et al.*, 2003).

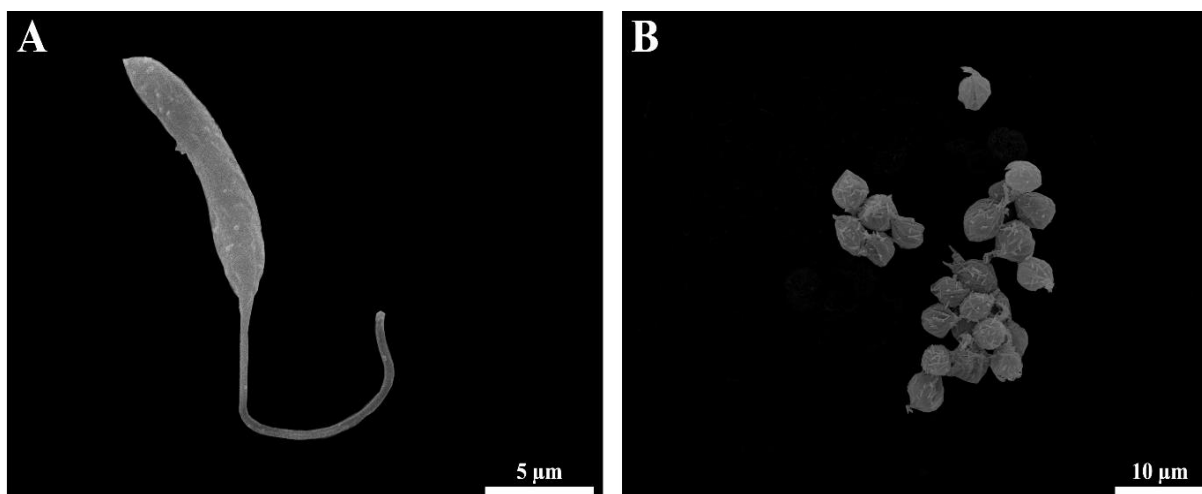
Figura 1: *Huaco mochica* apresentando lesão sugestiva de Leishmaniose Mucocutânea



Fonte: (Rabello, 1925; Tello, 1938; Herrero, 1956; Altamirano-Enciso *et al.*, 2003).

Protozoários do gênero *Leishmania* são parasitos intracelulares obrigatórios e, de forma geral, apresentam duas formas: promastigota, presente nos insetos vetores, e amastigota, presente no hospedeiro vertebrado (figura 2). As principais espécies patogênicas estão descritas na tabela 2. Existem aproximadamente 20 espécies que são responsáveis pelas infecções em humanos e 10 apresentam grande importância para a saúde pública (Akhoundi *et al.*, 2016; Cotton, 2017).

Figura 2 – Formas Promastigota e Amastigota de *Leishmania* spp.



Legenda: Microscopia Eletrônica de Varredura. Forma promastigota (a) e amastigota (b) de *Leishmania* spp.

Tabela 2: Principais Espécies de *Leishmania* de acordo com região e manifestação clínica associada

Região	Complexo	Espécies	Manifestação clínica
Velho Mundo	<i>Leishmania donovani</i>	<i>L. donovani</i>	CL, VL, PKLD, ML (raro)
		<i>L. infantum</i>	CL, VL (crianças), PKLD, ML (raro)
		<i>L. chagasi</i>	CL, VL (crianças), PKLD, ML (raro)
	<i>Leishmania tropica</i>	<i>L. tropica</i>	CL, ML (raro), VL (raro)
		<i>L. major</i>	CL, ML (raro)
		<i>L. aethiopica</i>	CL, DCL
Novo Mundo	<i>Leishmania mexicana</i>	<i>L. mexicana</i>	CL, DCL (raro)
		<i>L. amazonensis</i>	CL, DCL, ML, VL (raro), PKLD (raro)
		<i>L. venezuelensis</i>	CL, DCL (raro)
	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	CL, ML, VL
		<i>L. guyanensis</i>	CL, ML

		<i>L. panamensis</i>	CL, ML
		<i>L. peruviana</i>	CL

Legenda: CL: leishmaniose cutânea; DCL: leishmaniose cutânea difusa; ML: leishmaniose mucocutânea; VL: leishmaniose visceral; PKLD: leishmaniose dermatológica pós-kalazar. Fonte: adaptada de Steverding (2017).

A infecção por parasitos do gênero *Leishmania* se inicia no momento em que o hospedeiro invertebrado realiza o repasto sanguíneo. Durante a picada, o inseto injeta a saliva que contém elementos que evitam a coagulação, importante para o processo de alimentação sanguínea do vetor. Nesta etapa, promastigotas metacíclicos são liberados e entram na pele do hospedeiro por regurgitação, resultando na rápida infiltração de células e substancial recrutamento de macrófagos no local da infecção (Natesan e Bischof, 2017).

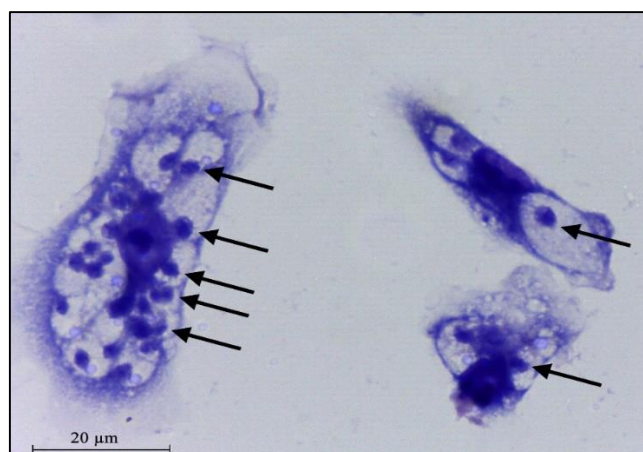
As *Leishmanias* atingem a pele do hospedeiro mamífero e, inicialmente, invadem os neutrófilos, macrófagos e outros tipos de células como fibroblastos também podem ser infectados. Nas células do sistema fagocítico mononuclear existe o reconhecimento por adesão, seguido por sinalização e invasão e estas células se tornam espécies de “cavalos de Tróia”, ao ficarem repletas de parasitos, sendo o macrófago a principal célula relacionada ao estabelecimento final e amplificação da infecção (McClellan *et al.*, 2005).

O parasita se liga à célula do hospedeiro através do flagelo ou corpo celular. A adesão envolve estruturas importantes já descritas na ultraestrutura da *Leishmania*, tais como, lipofosfoliglicanos (LPGs) e a glicoproteína Gp63, que se ligam a receptores do complemento, receptores de manose e receptores de fibronectina. O macrófago realiza a fagocitose através da formação de pseudópodes, permitindo que o parasita se ligue à superfície celular e então, é internalizado num vacúolo, denominado de vacúolo parasitóforo (VP) (Ueno e Wilson, 2012).

No VP, o promastigota se diferencia em amastigota, seguido pela fusão de lisossomos da célula hospedeira com o VP. Alguns amastigotas se aderem à membrana do vacúolo, enquanto outros permanecem livres e se proliferam, se dividindo rapidamente. Através de alguns estudos, foi visto que durante a infecção por *L. amazonensis*, os amastigotas se multiplicam dentro de um VP muito grande (figura 3), que contém muitos parasitas ligados à membrana, já nas espécies do subgênero *Viannia*, os amastigotas permanecem segregados dentro de um pequeno VP. Após um intenso processo de multiplicação ocorre a ruptura da membrana do macrófago, liberando os amastigotas no tecido (Stuart *et al.*, 2008).

Esses amastigotas podem invadir outros macrófagos, retomando a multiplicação ou serem ingeridos por outro flebotomíneo durante o repasto sanguíneo, dando continuidade ao ciclo. A ocorrência de flebotomíneos em países tropicais está relacionada ao aumento no número de casos de leishmaniose nesses locais, além de outros fatores associados como o perfil subclínico da doença e concentração de casos nas áreas pobres do mundo (Stuart *et al.*, 2008; Ueno e Wilson, 2012).

Figura 3 – Amastigotas no interior de Macrófagos Peritoneais



Legenda: amastigotas dentro do VP – setas pretas

Estima-se que existam aproximadamente 12 milhões de indivíduos infectados e que, a cada ano, 2 milhões de novos casos são confirmados, cuja maioria se relaciona às formas cutânea e mucocutânea. Isso faz da leishmaniose a segunda principal doença causada por protozoários, ocasionando cerca de 20.000 a 30.000 mortes por ano (Den Boer *et al.*, 2011; Alvar, Velez, *et al.*, 2012).

A infecção por *Leishmania* é comumente relacionada a ocorrência em áreas tropicais e outros fatores também têm contribuído para a sua disseminação em diversas áreas como: mudanças climáticas, desmatamento, urbanização, imigração de países endêmicos, viagens turísticas e de trabalho e etc. No Brasil, há a ocorrência das três formas clínicas da leishmaniose, sendo a Leishmaniose Tegumentar (LT) registrada em todas as regiões, destacando os principais estados para cada região: Amazonas, Pará, Rondônia e Tocantins (Norte), Maranhão, Bahia e Ceará (Nordeste), Minas Gerais e São Paulo (Sudeste), Goiás (Centro-Oeste) e Paraná (Sul) (Saúde, 2007; De Lima Cunha *et al.*, 2018).

A ampla distribuição do vetor associada a diversidade de espécies de *Leishmanias* patogênicas ao homem, contribui com o grande número de casos e diversidade de formas clínicas encontradas no Brasil. Esses aspectos têm se tornando desafios no controle e combate à leishmaniose, sobretudo em países em desenvolvimento (Kevric *et al.*, 2015).

Leishmaniose Cutânea

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) também denominada de Leishmaniose Cutânea (LC), foi descrita pela primeira vez no Velho Mundo pelos pesquisadores Lewis e Cunningham, em 1876. No Brasil, essa doença é comumente ocasionada através de infecção com as espécies: *L. guyanensis*, *L. braziliensis* e *L. amazonensis* (Soares *et al.*, 2017). A manifestação dermatológica da leishmaniose ocorre em áreas do corpo expostas a picadas do inseto, podendo acometer mais de uma área quando não tratada (Hoyos *et al.*, 2016; Torres-Guerrero *et al.*, 2017).

As regiões mais acometidas são: orelhas (hélice e anti-hélice), nariz, lábio superior, bochechas, pernas, mãos e antebraços. O período de incubação pode variar, desde 1 a 4 semanas, até vários anos e a lesão inicial caracteriza-se por inchaço e aumento da temperatura local. Na região da picada, forma-se uma pápula assintomática eritematosa, com prurido reportado e tamanho variável, de 1 a 10 mm de diâmetro. Após 2 dias, a lesão inicial se transforma em vesícula, evolui para pústula e por fim resulta na formação de úlcera, seja de forma espontânea ou após algum trauma mecânico, assumindo uma morfologia ulcerosa de bordas nodulares, grossas ou pontudas. O quadro clínico é normalmente afebril com adenopatia regional (Seidelin, 1912).

A LC pode curar espontaneamente em até 4 anos, quando isso acontece, a cura progride da periferia para o centro da lesão. A cicatrização espontânea deixa uma placa com pigmentação irregular e cicatrizes retráteis, bem como deformidade local devido à grande extensão do dano tecidual. Por outro lado, quando não há uma resposta imune celular do hospedeiro frente à infecção por espécies de *Leishmania* que causam a LC, pode haver uma piora do quadro e estabelecimento da Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD) (Arenas Guzmán, 2013).

Leishmaniose Cutânea Difusa

A LCD resulta da disseminação do parasito através dos tecidos e fluidos corporais, como linfa e sangue. Esse tipo de acometimento cutâneo resulta na ocorrência de múltiplas lesões, numa extensa área da pele, com exceção ao couro cabeludo e, às vezes, com acometimento de mucosas. Normalmente, a LCD se inicia com a ocorrência de nódulos eritematosos enrijecidos e placas verrucosas marrom-avermelhadas que podem aparecer no rosto e progredir para outras áreas como nádegas e mucosas. Os indivíduos acometidos apresentam também febre, linfadenopatia acentuada e obstrução das vias aéreas quando a mucosa está afetada. Não há relatos de cura espontânea dessa forma clínica (Reithinger *et al.*, 2007; Torres-Guerrero *et al.*, 2017). Além da forma difusa, foi visto que a LC localizada também pode evoluir para Leishmaniose Mucocutânea (LM). Em

países como Bolívia, Brasil e Peru, 90% dos casos de LTA apresentam essa variante clínica e está mais associada às espécies do complexo *L. braziliensis* (Miranda Gómez e González Barea, 2007).

Leishmaniose Mucocutânea

Na LM, o acometimento de mucosa é frequentemente observado na região da nasofaringe. A lesão se inicia lentamente e muitas vezes não ocasiona nenhum desconforto inicial. Em alguns casos, ocorrem prurido e inchaço moderado e, posteriormente, evolução para úlceras bem delimitadas que se espalham para outras áreas como: lábios, cavidade oral, faringe e laringe. Essas úlceras desencadeiam muito desconforto quando estão num estado mais avançado, sendo relatado dor e até caquexia em casos extremos. Quando não realizado o tratamento adequado, as úlceras adquirem aspecto necrótico e ocorre destruição parcial ou total de tecidos cartilaginosos e linfadenopatia acentuada, podendo resultar na morte (Khezzani e Bouchemal, 2017; Torres-Guerrero *et al.*, 2017).

O acometimento cutâneo, seja difuso ou mucoso, não é um sinal patognomônico da leishmaniose, não podendo ser utilizado de forma isolada na clínica para o diagnóstico da infecção por *Leishmania*. Apesar dos avanços científicos, o diagnóstico efetivo da leishmaniose não é uma tarefa fácil pois é necessária a associação de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais para estabelecimento de um diagnóstico preciso (Gomes *et al.*, 2008).

DIAGNÓSTICO

Dentre as ferramentas disponíveis para diagnóstico das leishmanioses, os testes imunológicos (Tabela 3) recebem destaque pela praticidade e precisão e tem sido observado que, em alguns casos, tais métodos são a única forma de diagnóstico antes do início da terapia com medicamentos anti-leishmania. A associação de ferramentas imunológicas e de biologia molecular facilita o estabelecimento de uma análise mais rápida e precisa, além de se mostrar útil na diferenciação dos casos de infecção por *Leishmania* spp. (Souza *et al.*, 2013).

Tabela 3: Vantagens e Limitações nos testes imunológicos utilizados no diagnóstico das leishmanioses

Método	Antígeno	Vantagem	Limitação
<i>Reação Intradérmica de Montenegro</i>	Mataram parasitas inteiros	Baixo custo e detecção de imunidade a células T	Não pode detectar casos de leishmaniose visceral em alguns estágios da doença. Não é possível diferenciar entre infecção e doença, nem doença ativa e progressiva. Risco de recorrência.
<i>Ensaio imunoabsorvente ligado a enzimas (ELISA)</i>	Moléculas Recombinantes	Baixo custo e alta sensibilidade e especificidade	Sensibilidade e especificidade é altamente dependente do antígeno usado
<i>Imunofluorescência</i>	Mataram parasitas inteiros	Alta sensibilidade e especificidade	Processo laborioso consome de tempo e custo. Necessidade de pessoal treinado para realizar o teste.
<i>Citometria de fluxo</i>	Foram testadas moléculas recombinantes e / ou parasitas inteiros mortos	Melhor sensibilidade e especificidade quando comparado com todos os outros métodos. Pequena quantidade de sangue. Pode diferenciar entre infecção e doença e pacientes curados.	Custo associado a reagentes e equipamentos. Poucos estudos ainda.
<i>Teste Rápido de Anticorpos</i>	Moléculas Recombinantes	Baixo custo, pequena quantidade de sangue, rápido	Sensibilidade e especificidade é altamente dependente do antígeno usado
<i>Teste de aglutinação direta</i>	Mataram parasitas inteiros	Baixo custo, pequena quantidade de sangue	Necessidade de um longo tempo de incubação, técnicos de

		laboratório bem treinados, custo do antígeno e antigênico controlado de qualidade
--	--	---

Fonte: (De Paiva-Cavalcanti *et al.*, 2015).

A reação intradérmica de Montenegro tem sido utilizada como técnica auxiliar no diagnóstico das formas cutâneas e apresenta-se positivo em áreas endêmicas com infecções subclínicas, porém o teste também tem algumas limitações, por exemplo, é negativo em casos de lesões recentes, na LCD e em pacientes imunodeprimidos. Na LC, a utilização da imunofluorescência indireta associada ao teste intradérmico de Montenegro ou técnica parasitológica pode fornecer um diagnóstico diferencial (Brito *et al.*, 2000; Szargiki *et al.*, 2009; Alves *et al.*, 2013).

A maior parte das técnicas imunológicas empregadas na busca de anticorpos anti-*Leishmania* baseiam-se em reações com ensaio de imunoabsorvente vinculado a enzimas (ELISA). Diversos antígenos foram identificados com potencial para uso diagnóstico: a proteína K-39 recombinante de *Leishmania*; glicoproteínas recombinantes ou purificadas: gp63, gp70 e gp72; proteína A2, todas específicas para o gênero *Leishmania*. Esta última proteína está presente em amastigotas e algumas pesquisas sugerem que ela também pode ser utilizada no rastreamento da leishmaniose canina (Carvalho *et al.*, 2002; Gomes *et al.*, 2008; Srivastava *et al.*, 2013).

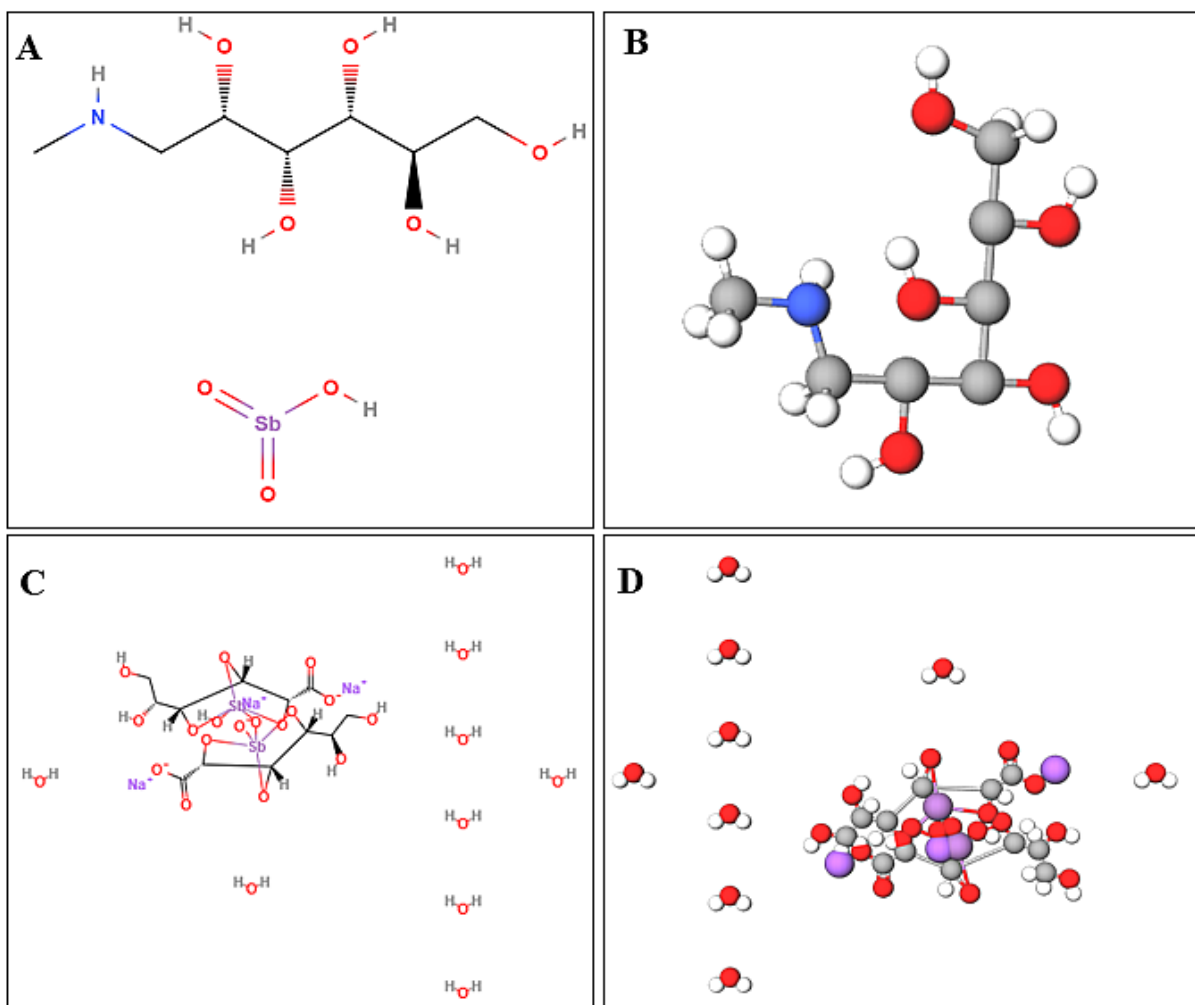
Na rotina laboratorial, inúmeros kits comerciais têm sido utilizados pela facilidade de manuseio e interpretação de resultados. Os testes rápidos para leishmaniose são baseados na detecção de anticorpos específicos, no soro ou no sangue periférico de um indivíduo com leishmaniose, a exemplo disso tem-se o TRALd (Rapid Antibody Test **Leishmania donovani**). Esse teste é composto das proteínas recombinantes, rK39 e K26, fixadas em papel de nitrocelulose e pode ser utilizado como teste confirmatório quando associado a outro princípio destino, seja imunofluorescência indireta ou ELISA. O diagnóstico correto associado às medidas terapêuticas eficientes são ferramentas essenciais no controle da leishmaniose (Gomes *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2011).

MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

Antimoniais Pentavalentes

Um dos primeiros antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose foi sintetizado em 1941 a partir do uso de tricloreto e penta de antimônio, $SbCl_3$ e $SbCl_5$ respectivamente, como reagentes (Gailliot, 1941). Com o passar do tempo tem sido descrita outras formas de se obter o antimônio, com a utilização de novos reagentes, a exemplo: ácido antimônico H_3SbO_4 , hexahidroxiantimoniato de potássio $KSb(OH)_6$ e pentóxido de antimônio Sb_2O_5 (Joan e Concepcio, 1994; Demicheli *et al.*, 2003).

Os antimoniais pentavalentes (Sb^V) são compostos derivados do metal pesado antimônio (Sb), estão presentes nas formas de estibogluconato de sódio ou antimoniato de meglumina e são utilizados para o tratamento das formas clínicas de leishmaniose (Vásquez *et al.*, 2006). No Brasil, os medicamentos à base de antimônio (figura 4) são utilizados como primeira escolha no tratamento da leishmaniose, inclusive para indivíduos infectados pelo HIV. A dosagem recomendada para tratamento da forma cutânea é de 20 mg/Kg, durante 20 dias com administração intramuscular ou intravenosa (Brasil, 2017). Dependendo do número e extensão das lesões é possível fazer aplicação tópica. Essa última forma de administração tem se mostrado menos tóxica por não desencadear reações sistêmicas, apesar das limitações (Bastos *et al.*, 2016).

Figura 4: Antimoniais Pentavalentes Empregados no Tratamento das Leishmanioses

Legenda: Estrutura molecular do Antimoniato de Meglumina representada em linhas (a) e bola e bastão (b). Estrutura molecular do Estibogluconato de Sódio representada em linhas (c) e bola e bastão (d).

Por apresentar administração endovenosa, a rápida distribuição dos antimoniais é instantânea e em menos de 72h ocorre a excreção da droga pelos rins. Essa rápida eliminação resulta na necessidade de se estabelecer aplicações de doses de forma contínua para que o composto permaneça nos sistemas fisiológicos, garantindo assim sua eficácia. Em até sete dias, os limiar máximo de antimônio é atingido nos tecidos, possibilitando a eliminação dos parasitos (Limongi e Corbett, 1973; Magill, 2013). O mecanismo de ação dos Sb^V ainda não está bem elucidado, entretendo existe na literatura algumas sugestões de como estes compostos podem agir: interferindo no sistema óxido redutor e/ou formação de radicais tóxicos e ligações com estruturas glicídicas e nucleares (Bastos *et al.*, 2016).

Uma das formas de ação dos antimoniais é através da interação inibitória da enzima Superóxido Dismutase (SOD). A inibição da SOD resultaria no aumento de radicais livres, ocasionando desequilíbrio oxidativo ao protozoário, levando-o a morte (Bangs *et al.*, 2001). Tem sido destacado na literatura que parasitas tripanossomatídeos, em especial *Leishmania* spp., são vulneráveis ao estresse oxidativo e geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) devido ao comprometimento mitocondrial associado (Aliança *et al.*, 2014; Menna-Barreto e De Castro, 2014). Outra hipótese é que o Sb^V é um pró-fármaco e sofre redução nos sistemas fisiológicos, formando Sb^{III}, com maior grau de toxicidade ao parasita (Dorea *et al.*, 1987; Demicheli *et al.*, 1999; Rath *et al.*, 2003).

Além da via oxidativa, estudos também sugerem que os Sb^V formam complexos com nucleotídeos e glicoconjugados com porções glicídicas de manose e guanosina 5'-difosfato-D-manose. A interação com nucleotídeos

resultaria na inibição da enzima topoisomerase, interferindo no ciclo celular e metabolismo do protozoário (Chakraborty e Majumder, 1988), já a ligação a glicoproteína poderia interferir na virulência do parasito. Alguns dos alvos descritos também são encontrados em humanos, ampliando as possibilidades de efeitos tóxicos indesejáveis com a terapia a base de antimônio (Chai *et al.*, 2005).

Os efeitos colaterais ocasionados pelo Sb^V são diversos e têm sido extensivamente descritos na literatura desde o início da terapia medicamentosa. O Manual da Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (Brasil, 2017), destaca que durante o tratamento podem ocorrer um ou vários dos seguintes sintomas: artralgia, mialgia, náuseas, vômitos, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, tontura, edema e insuficiência renal aguda. Apesar da eficácia comprovada em alguns casos, estudos mostram que mesmo após aplicação do esquema terapêutico em doentes, não há remissão da lesão e parasitemia, podendo levar os usuários destes medicamentos à morte (Oliveira *et al.*, 2005; Cerino e Silveira, 2007).

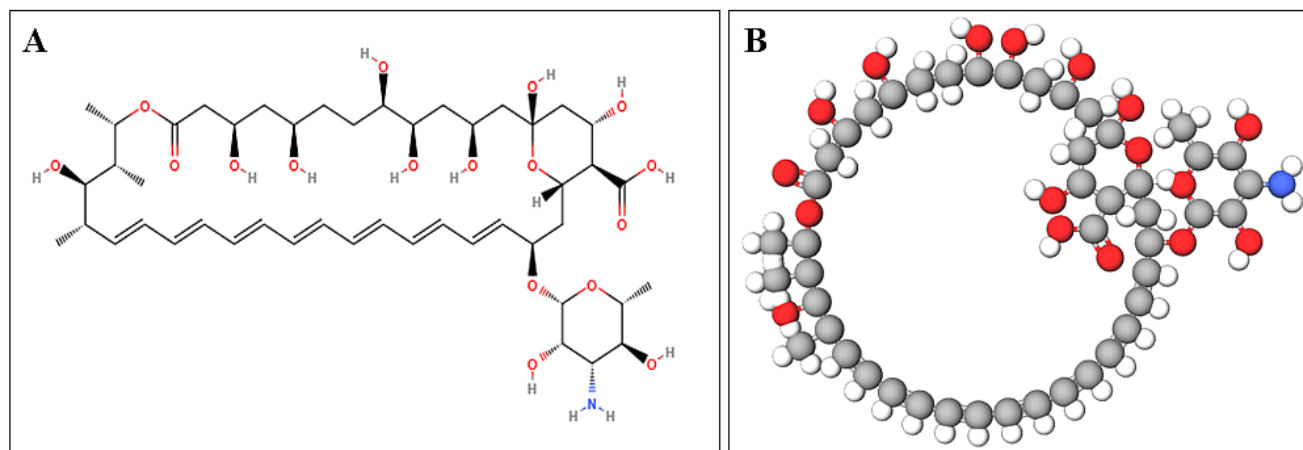
Na dose utilizada para o tratamento, o antimonial pode atingir o limiar tóxico e resultar em cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, sendo necessária a modificação do tratamento (Brasil, 2017). A toxicidade cardíaca é um dos fatores determinantes na avaliação dos efeitos colaterais das drogas de referência para o tratamento das leishmanioses, pois podem gerar danos irreversíveis. Foi observado que 43% dos indivíduos que fizeram uso do antimoniato de meglumina e 54% dos que fizeram uso do estibogluconato de sódio, 20 mg/Sb^V/Kg/dia por 20 dias, respectivamente, apresentaram alterações eletrocardiográficas (Saldanha *et al.*, 2000).

Os rins são os principais responsáveis pela eliminação dos antimoniais pentavalentes da corrente sanguínea e a redução da capacidade de concentração urinária é o principal efeito nefrotóxico. Em um estudo onde foi avaliada a função renal de 11 pacientes com LM tratados com antimonial pentavalentes (40 mg/Sb^V/Kg/dia), aplicado a cada 12 horas por 30 dias contínuos, foi observada a ocorrência de insuficiência renal associada a diminuição da taxa de filtração glomerular e diminuição da capacidade de concentração urinária, alterações nos níveis de enzimas hepáticas e eletrocardiográficas, resultando na interrupção do esquema terapêutico (Sampaio *et al.*, 1997).

Também tem sido demonstrada a lesão hepática em indivíduos que fazem uso dos antimoniais pentavalentes. Num ensaio clínico randomizado onde foram avaliadas eficácia e toxicidade do estibogluconato de sódio e antimoniato de N-metil glucamina, foi observado o aumento das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), além de amilase e lipase, mesmo quando a dose terapêutica foi de 15 mg/Sb^V/Kg/dia, dose mínima sugerida pelo Ministério da Saúde, durante 20 dias (Deps *et al.*, 2000). Mesmo com a eficácia comprovada na maioria dos casos, a resistência aos antimoniais pentavalentes tem sido reportada e é cada vez mais frequente. Nos casos onde há resistência aos fármacos de primeira linha, à base de antimônio, sugere-se o tratamento com drogas de segunda linha, com destaque para a Pentamidina e Anfotericina B (Sampaio e Marsden, 1997).

Anfotericina B

A Anfotericina B (AB) é um antibiótico poliênico e antifúngico, isolada pela primeira vez de culturas de *Streptomyces nodosus*. Apresenta amplo espectro de ação, é utilizada no tratamento de infecções fúngicas generalizadas e se constitui de um dos fármacos de segunda linha para o tratamento das leishmanioses (Laniado-Laborín e Cabrales-Vargas, 2009; Neves *et al.*, 2011). A AB (figura 5) foi descoberta em 1956 e seu mecanismo de ação consiste na interação com lipídeos de membrana, formando poros que alteram a permeabilidade e fluxo iônico e resulta na morte celular. Também há evidências de que a AB induz o estresse oxidativo e consequente aumento de radicais livres, podendo esta ser uma dos mecanismos de ação do fármaco (Andrews *et al.*, 2014).

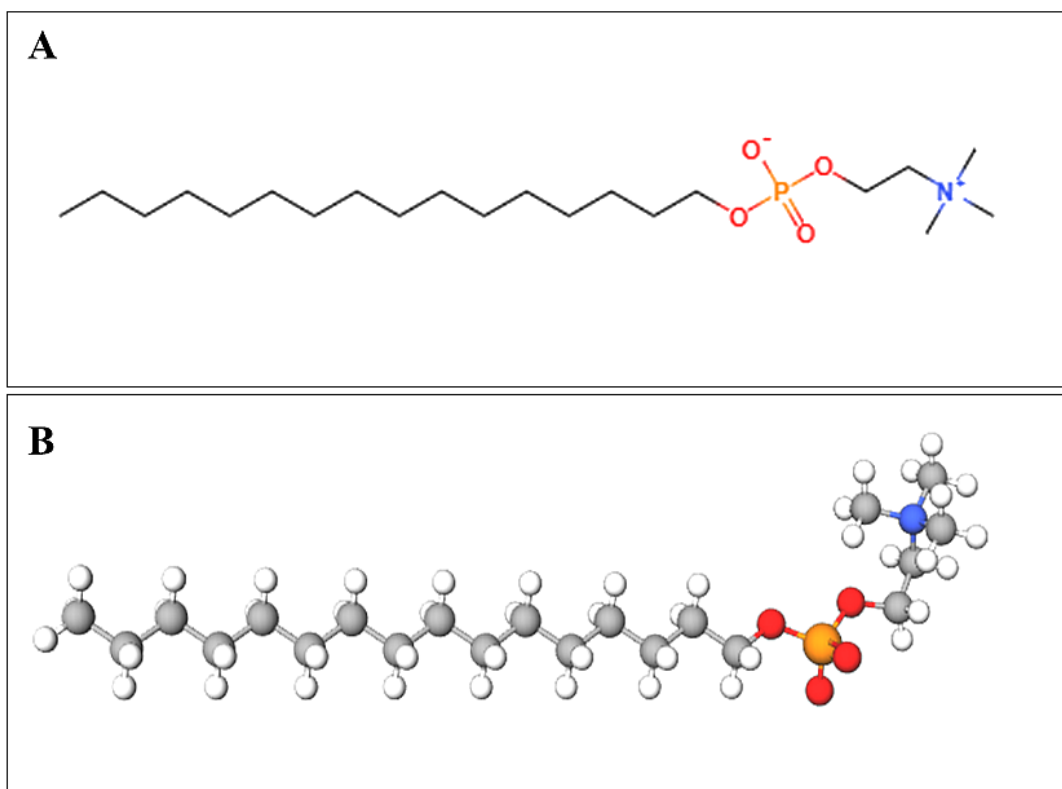
Figura 5: Estrutura Química da Anfotericina B**Legenda:** Estrutura molecular da Anfotericina B representada em linhas (a) e bola e bastão (b).

A AB é uma molécula anfipática e sua solubilidade aquosa se dá pela formulação com deoxicolato de sódio e carreadores lipídicos associados (Mesa-Arango *et al.*, 2012). A absorção no trato gastrointestinal (TGI) é baixa e resulta na necessidade de aplicação endovenosa, em alguns casos. Quando a AB é administrada por infusões endovenosas (0,5 a 1 mg/kg), pode atingir concentrações plasmáticas que variam de 1 a 1,5 µg/mL, se ligando a proteínas e se difundindo maciçamente pelos tecidos. A concentração plasmática pode reduzir até 75% após 24 horas, sendo a via urinária uma das principais na redução dos níveis sistêmicos de AB. Apesar de efetiva, na maior parte dos casos de leishmaniose é necessária a internação hospitalar para aplicação da AB, limitando seu uso (Neves *et al.*, 2011; Brasil, 2017).

Assim como os medicamentos de primeira linha, a base de antimônio, a AB também apresenta severos efeitos colaterais, tornando necessário o monitoramento do seu uso devido à alta incidência de febre, vômitos, hipertensão, e mais gravemente, acometimento renal agudo (Montserrat-Capella *et al.*, 2013). Tais reações adversas estão relacionadas a liberação de TNF- α e IL-6 e estudos demonstraram a ocorrência de doença cardíaca durante o uso da AB, como também anemia, neutropenia, plaquetopenia e toxicidade hepática (Ellis *et al.*, 1992; Lemke *et al.*, 2005; Laniado-Laborín e Cabrales-Vargas, 2009; Falci e Pasqualotto, 2015).

Miltefosina, Paromomicina e Pentamidina

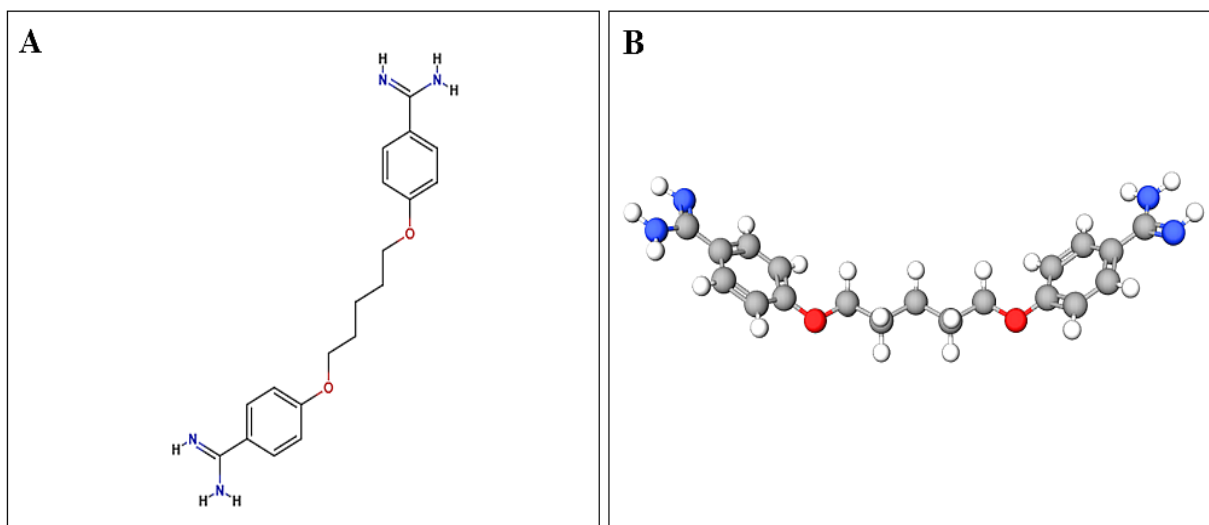
Outros medicamentos têm mostrado potencial contra parasitas do gênero *Leishmania*, como a miltefosina, paromomicina e pentamidina. A miltefosina (figura 6) apresenta efeito deletério na membrana de promastigotas de *Leishmanias*, interagindo com fosfolípidios e interferindo no metabolismo do inositol, ativação da fosfolipase, proteína cinase C e outras vias mitogênicas, resultando em apoptose (Croft *et al.*, 1987; Verma e Dey, 2004; Iqbal *et al.*, 2016).

Figura 6: Estrutura Química da Miltefosina

Legenda: Estrutura molecular do Miltefosina representada em linhas (a) e bola e bastão (b).

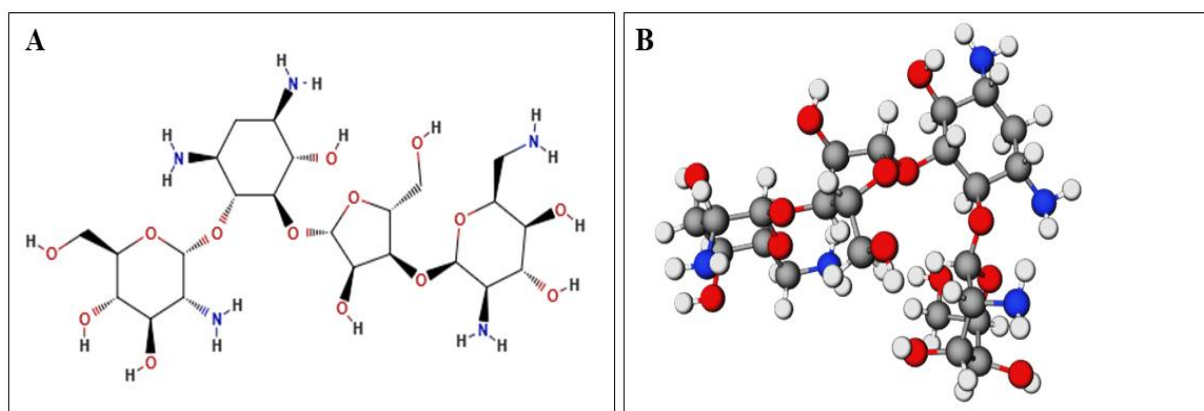
A miltefosina pertence ao grupo das alquifofocolinas e apresenta atividades biológicas comprovadas: ação antineoplásicas, antiparasitária, antiviral e antibacteriana (Gontijo *et al.*, 2015). Inicialmente, o fármaco foi planejada para o tratamento contra o câncer e posteriormente, após comprovado o seu efeito sobre formas parasitárias de *Leishmania*, foi sugerida para o tratamento da leishmaniose cutânea quando os indivíduos acometidos não respondessem positivamente ao tratamento com os antimoniais (Sundar *et al.*, 2002; Fernández *et al.*, 2014). Apesar de não ter o mecanismo de ação bem estabelecido, estudos sugerem que o fármaco interfere no metabolismo lipídico, na síntese de proteínas e desencadeia apoptose. A miltefosina é disponibilizada como medicamento veterinário na Europa e recentemente foi liberada sua comercialização no Brasil (Dorlo *et al.*, 2012; Ponte-Sucre *et al.*, 2017).

A pentamidina (figura 7) é utilizada como segunda linha nos casos não responsivos aos medicamentos à base de antimônio e apresenta efeitos adversos graves principalmente em pacientes com disfunção hepática, renal, hipertensão ou hipotensão, hiperglicemia ou hipoglicemia, leucopenia, trombocitopenia ou anemia. Estudos sugerem que o fármaco interfere na incorporação de nucleotídeos e de ácidos nucleicos do RNA e DNA e impede a fosforilação oxidativa, impedindo a síntese de ácidos nucleicos, fosfolípidios e proteínas (Alvar, Vélez, *et al.*, 2012; Brasil, 2017).

Figura 7: Estrutura Química da Pentamidina

Legenda: Estrutura molecular do Antimoniato de Meglumina representada em linhas (a) e bola e bastão (b).

A Paromomicina (figura 8), também constitui uma opção de tratamento de segunda linha contra as leishmanioses. Esta droga é utilizada contra infecções bacterianas e parasitária. Não diferente dos demais, efeitos adversos como disfunção hepática, erupções cutâneas, prurido local e ototoxicidade têm sido relacionados ao medicamento (Iqbal *et al.*, 2016).

Figura 8: Estrutura Química da Paromomicina

Legenda: Estrutura molecular da Paromomicina representada em linhas (a) e bola e bastão (b).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leishmaniose é uma doença prevalente negligenciada que afeta à saúde pública de forma evidente e está cada vez mais presente nos países em desenvolvimento. Esta parasitose ocorre em mais de 80 países e é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a segunda doença infecciosa causada por protozoário mais importante no mundo, devido ao índice de letalidade e possibilidade de produzir deformidades físicas, funcionais e metabólicas.

O tratamento da leishmaniose é realizado desde o início do século XX, mas ainda existem poucas drogas disponíveis. Os medicamentos de primeira linha, antimoniais pentavalentes, já não são tão eficazes, uma vez que a resistência dos parasitos a estas drogas tem sido relatada. Além da resistência, também têm sido relatados os diversos efeitos colaterais resultantes do tratamento e isso se constitui da principal limitação dos usuários na adesão à terapia anti-leishmania. Somada às

severas consequências ocasionadas pela parasitose, os indivíduos podem desenvolver pancreatite, falência renal, doenças hepática e cardíaca, em virtude da alta toxicidade das drogas disponíveis.

O aumento do número de casos de leishmaniose no Brasil é notório, sobretudo na região Nordeste. Dessa forma, é importante destacar que o tratamento adequado é fundamental para minimizar as consequências da doença e os impactos na saúde pública. Por se constituir de uma doença negligenciada, há pouco investimento na busca de novos agentes terapêuticos, contribuindo para que mesmo com diversos efeitos colaterais já relatados e comprovados, os antimoniais pentavalentes permaneçam como escolha no tratamento da doença. Frente a este contexto, é de suma importância à busca por novas drogas com potencial leishmanicida e baixa ou nenhuma toxicidade ao ser humano.

REFERÊNCIAS

AKHOUNDI, M. et al. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004349-e0004349, 2016.

ALIANÇA, A. et al. The in Vitro Biological Activity of the Brazilian Brown Seaweed *Dictyota mertensii* against *Leishmania amazonensis*. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 14052, 2014.

ALTAMIRANO-ENCISO, A. J.; MOREIRA, J. S.; SCHUBACH, A. O. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. **História**, v. 10, n. 3, p. 853-882, 2003.

ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PloS one**, v. 7, n. 5, p. e35671-e35671, 2012.

ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PloS one**, v. 7, n. 5, p. e35671, 2012.

ALVES, C. F. et al. American tegumentary leishmaniasis: effectiveness of an immunohistochemical protocol for the detection of *Leishmania* in skin. **PloS one**, v. 8, n. 5, p. e63343-e63343, 2013.

ANDREWS, K. T.; FISHER, G.; SKINNER-ADAMS, T. S. Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 4, n. 2, p. 95-111, 2014.

ARENAS GUZMÁN, R. D. **Atlas diagnóstico y tratamiento**: México: McGraw-Hill Interamericana Editores 2013.

ASHMEAD, A. S. **Pre-columbian lupus (uta) and its surgical treatment by amputation of nose and upper lip, as represented on the Huacos pottery of Peru**. Journal, 1900.

BANGS, J. D. et al. In vitro cytotoxic effects on *Trypanosoma brucei* and inhibition of *Leishmania major* GP63 by peptidomimetic metalloprotease inhibitors. **Molecular and biochemical parasitology**, v. 114, n. 1, p. 111-117, 2001.

BASTOS, M. M. et al. Quimioterapia Antileishmania: Uma Revisão da Literatura. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, 2016.

BRASIL. **Manual da Vigilância da Leishmaniose Tegumentar**. TRANSMISSÍVEIS, D. D. V. D. D. Brasil: Ministério da Saúde (Recurso Eletrônico). 1: 189 p. 2017.

BRITO, M. E. et al. Identification of potentially diagnostic *Leishmania braziliensis* antigens in human cutaneous leishmaniasis by immunoblot analysis. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, v. 7, n. 2, p. 318-321, 2000.

CAMARGO, L. M. A.; BARCINSKI, M. A. Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. **Ciência e Cultura**, v. 55, n. 1, p. 34-37, 2003.

CARVALHO, F. A. A. et al. Diagnosis of American visceral leishmaniasis in humans and dogs using the recombinant *Leishmania donovani* A2 antigen. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 43, n. 4, p. 289-295, 2002.

CERINO, D. A.; SILVEIRA, T. G. V. Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante tratamento com antimonial pentavalente American cutaneous leishmaniasis with fatal outcome during pentavalent antimoniate treatment. **An Bras Dermatol**, v. 82, n. 3, p. 269-71, 2007.

CHAI, Y. et al. Complexation of antimony (SbV) with guanosine 5'-monophosphate and guanosine 5'-diphospho-d-mannose: Formation of both mono- and bis-adducts. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n. 12, p. 2257-2263, 2005/12/01/ 2005.

- CHAKRABORTY, A. K.; MAJUMDER, H. K. Mode of action of pentavalent antimonials: Specific inhibition of type I DNA topoisomerase of Leishmaniadonovani. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 152, n. 2, p. 605-611, 1988/04/29/ 1988.
- COIMBRA JR, C. E. A.; SANTOS, R. V. Saúde, minorias e desigualdade: algumas teias de inter-relações, com ênfase nos povos indígenas no Brasil. **Ciência & saúde coletiva**, v. 5, p. 125-132, 2000.
- COTTON, J. A. The expanding world of human leishmaniasis. **Trends in parasitology**, v. 33, n. 5, p. 341-344, 2017.
- CROFT, S. et al. The activity of alkyl phosphorylcholines and related derivatives against Leishmania donovani. **Biochemical pharmacology**, v. 36, n. 16, p. 2633-2636, 1987.
- DE LIMA CUNHA, J. C. et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado do Ceará, Brasil, no Período de 2007 a 2016. **Cadernos ESP**, v. 11, n. 2, p. Pág. 10-17, 2018.
- DE PAIVA-CAVALCANTI, M. et al. Leishmaniasis diagnosis: an update on the use of immunological and molecular tools. **Cell & bioscience**, v. 5, p. 31-31, 2015.
- DEMICHELI, C. et al. Physico-chemical characterization of meglumine antimoniate. **Biomaterials**, v. 12, n. 1, p. 63-66, 1999.
- DEMICHELI, C. et al. Pentavalent organoantimonial derivatives: two simple and efficient synthetic methods for meglumine antimoniate. **Applied organometallic chemistry**, v. 17, n. 4, p. 226-231, 2003.
- DEN BOER, M. et al. Leishmaniasis impact and treatment access. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 10, p. 1471-1477, 2011.
- DEPS, P. D. et al. Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de N-metil-glucamina e do estibogluconato de sódio BP88© no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 33, n. 6, p. 535-43, 2000.
- DOREA, J. et al. Antimony accumulation in hair during treatment of leishmaniasis. **Clinical chemistry**, v. 33, n. 11, p. 2081-2082, 1987.
- DORLO, T. P. C. et al. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 11, p. 2576-2597, 2012.
- ELLIS, M. E. et al. Double-blind randomized study of the effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 36, n. 1, p. 172-179, 1992.
- FALCI, D. R.; PASQUALOTTO, A. C. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. **Clinical and biomedical research. Porto Alegre. Vol. 35, n. 2,(2015), p. 65-82**, 2015.
- FERNÁNDEZ, O. L. et al. Miltefosine and antimonial drug susceptibility of Leishmania Viannia species and populations in regions of high transmission in Colombia. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 5, p. e2871, 2014.
- GAILLIOT, P. Process for the manufacture of new organic antimony compounds.(Société des usines chimiques de Rhone-Poulenc). **GB Patent**, p. 533-354, 1941.
- GOMES, Y. M. et al. Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: Biotechnological advances. **The Veterinary Journal**, v. 175, n. 1, p. 45-52, 2008/01/01/ 2008.
- GONTIJO, V. S. et al. Leishmanicidal, antiproteolytic, and mutagenic evaluation of alkyltriazoles and alkylphosphocholines. **European journal of medicinal chemistry**, v. 101, p. 24-33, 2015.
- GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 8, n. 4, p. 419-433, 2010.
- HERRER, A. Antigüedad de la leishmaniasis tegumentaria en America. **Rev Bras Malariol Doencas Trop**, v. 8, p. 187-93, 1956.
- HOYOS, C. L. et al. Epidemiology of American Tegumentary Leishmaniasis and Trypanosoma cruzi Infection in the Northwestern Argentina. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 8, 2016.
- IQBAL, H. et al. Therapeutic modalities to combat leishmaniasis, a review. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 6, n. 1, p. 1-5, 2016.

- JAIN, K.; JAIN, N. K. Novel therapeutic strategies for treatment of visceral leishmaniasis. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 23, p. 1272-1281, 2013/12/01/ 2013. ISSN 1359-6446.
- JOAN, F.; CONCEPCIO, M. New procedure for the preparation of antimonic acid derivatives applicable in the treatment of canine leishmaniasis. **ES Patent 2.050**, v. 614, 1994.
- KEVRIC, I.; CAPPEL, M. A.; KEELING, J. H. New World and Old World Leishmania Infections: A Practical Review. **Dermatologic Clinics**, v. 33, n. 3, p. 579-593, 2015/07/01/ 2015.
- KHEZZANI, B.; BOUCHEMAL, S. Demographic and spatio-temporal distribution of cutaneous leishmaniasis in the Souf oasis (Eastern South of Algeria): Results of 13 years. **Acta Tropica**, v. 166, p. 74-80, 2017.
- LAINSON, R. Leishmania e leishmaniose, com particular referência à região Amazônica do Brasil. **Revista Paraense de Medicina**, v. 11, n. 1, p. 29-40, 1997.
- LAINSON, R.; SHAW, J. J. New world leishmaniasis. 2005.
- LANIADO-LABORÍN, R.; CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. **Revista iberoamericana de micología**, v. 26, n. 4, p. 223-227, 2009.
- LEMKE, A.; KIDERLEN, A.; KAYSER, O. amphotericin B. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 68, n. 2, p. 151-162, 2005.
- LIMONGI, J.; CORBETT, C. Em Farmacodinâmica. **Corbett, CE, ed**, 1973.
- MAGILL, A. J. Pentavalent Antimony. In: MAGILL, A. J.; HILL, D. R., *et al* (Ed.). **Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease (Ninth Edition)**. London: W.B. Saunders, 2013.
- MCCLEAN, P. et al. Molecular and cellular biology animations: development and impact on student learning. **Cell Biology Education**, v. 4, n. 2, p. 169-179, 2005.
- MENNA-BARRETO, R. F. S.; DE CASTRO, S. L. The double-edged sword in pathogenic trypanosomatids: the pivotal role of mitochondria in oxidative stress and bioenergetics. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.
- MESA-ARANGO, A. C.; SCORZONI, L.; ZARAGOZA, O. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. **Frontiers in microbiology**, v. 3, p. 286, 2012.
- MIRANDA GÓMEZ, O.; GONZÁLEZ BAREA, I. Leishmaniasis cutánea. **Revista Cubana de Medicina Militar**, v. 36, p. 0-0, 2007.
- MONCAYO, Á.; SILVEIRA, A. C. Current epidemiological trends of Chagas disease in Latin America and future challenges: epidemiology, surveillance, and health policies** This paper did not receive any financial support. In: (Ed.). **American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition)**: Elsevier, 2017.
- MONTSERRAT-CAPELLA, D.; CHO, M.; LIMA, R. A segurança do paciente e a qualidade em serviços de saúde no contexto da América Latina e Caribe. **BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Assistência Segura: Uma reflexão teórica aplicada à prática. Brasília (DF): Anvisa**, p. 13-7, 2013.
- NATESAN, H.; BISCHOF, J. C. Multiscale thermal property measurements for biomedical applications. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 3, n. 11, p. 2669-2691, 2017.
- NEVES, L. O. et al. Estudo clínico randomizado comparando antimoniato de meglumina, pentamidina e anfotericina B para o tratamento da leishmaniose cutânea ocasionada por *Leishmania guyanensis*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, p. 1092-1101, 2011.
- OLIVEIRA, G. G. S. et al. Characterization of novel *Leishmania infantum* recombinant proteins encoded by genes from five families with distinct capacities for serodiagnosis of canine and human visceral leishmaniasis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 85, n. 6, p. 1025-1034, 2011.
- OLIVEIRA, M. C. et al. Óbito em caso de leishmaniose cutâneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38, n. 3, p. 258-260, 2005.
- ORYAN, A. et al. Morphologic changes due to cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice experimentally infected with *Leishmania major*. **Journal of Applied Animal Research**, v. 34, n. 1, p. 87-92, 2008.

- PELLISSARI, D. M. et al. Tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 1, p. 107-110, 2011.
- PONTE-SUCRE, A. et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 12, p. e0006052, 2017.
- RABELLO, E. Contribuição ao estudo da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Origens, histórico e sinonímia. Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphilographia**, v. 1, p. 3-31, 1925.
- RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, p. 550-555, 2003.
- REITHINGER, R. et al. Cutaneous leishmaniasis. **The Lancet infectious diseases**, v. 7, n. 9, p. 581-596, 2007.
- SALDANHA, A. C. R. et al. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88© e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: Toxicidade bioquímica e cardíaca/Comparative study between sodium stibogluconate BP 88© and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment: Biochemical and cardiac toxicity. 2000.
- SAMPAIO, R. N. et al. Avaliação da tolerância e nefrotoxicidade do antimônio pentavalente administrado na dose de 40mg Sb v/kg/dia, de 12/12h, por 30 dias na forma cutâneo-mucosa de leishmaniose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 6, p. 457-463, 1997.
- SAMPAIO, R. N. R.; MARSDEN, P. D. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfotericina B liposomal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 2, p. 125-128, 1997.
- SAÚDE, M. D. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana**: 71 p. 2007.
- SEIDELIN, H. Leishmaniasis and Babesiasis in Yucatan. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 6, n. 2, p. 295-300, 1912/07/31 1912.
- SOARES, V. B. et al. Vigilância epidemiológica da leishmaniose tegumentar: análise territorial local. **Rev. Saúde Pública**, v. 51, p. -, 2017.
- SOUZA, A. P. et al. Towards a more precise serological diagnosis of human tegumentary leishmaniasis using Leishmania recombinant proteins. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e66110, 2013.
- SRIVASTAVA, P. et al. Molecular and serological markers of Leishmania donovani infection in healthy individuals from endemic areas of Bihar, India. **Tropical Medicine & International Health**, v. 18, n. 5, p. 548-554, 2013.
- STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. **Parasites & vectors**, v. 10, n. 1, p. 82, 2017.
- STUART, K. et al. Kinetoplastids: related protozoan pathogens, different diseases. **The Journal of clinical investigation**, v. 118, n. 4, p. 1301-1310, 2008.
- SUNDAR, S. et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 22, p. 1739-1746, 2002.
- SZARGIKI, R. et al. Comparison of serological and parasitological methods for cutaneous leishmaniasis diagnosis in the state of Paraná, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 13, p. 47-52, 2009.
- TELLO, C. **Arte antiguo peruano: album fotográfico de las principales especies arqueológicas de cerámica existentes en los Museos de Lima**. 1938.
- TORRES-GUERRERO, E. et al. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, p. 750-750, 2017.
- UENO, N.; WILSON, M. E. Receptor-mediated phagocytosis of Leishmania: implications for intracellular survival. **Trends in parasitology**, v. 28, n. 8, p. 335-344, 2012.
- VÁSQUEZ, L. et al. Pharmacokinetics of experimental pentavalent antimony after intramuscular administration in adult volunteers. **Current Therapeutic Research**, v. 67, n. 3, p. 193-203, 2006/05/01/ 2006.
- VERMA, N. K.; DEY, C. S. Possible mechanism of miltefosine-mediated death of Leishmania donovani. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 48, n. 8, p. 3010-3015, 2004.

¹ Laboratório de Lipídios e Aplicação de Biomoléculas em Doenças Prevalentes e Negligenciada – LABDPN, Departamento de Bioquímica, Centro de Biociências – Universidade Federal de Pernambuco, e, Laboratório de Biologia Celular de Patógenos – LBCP, Departamento de Microbiologia, Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ-PE. E-mail: vanderlan.nogueira@gmail.com

² Laboratório de Biologia Celular de Patógenos – LBCP, Departamento de Microbiologia, Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ-PE.

³ Laboratório de Biologia Celular de Patógenos – LBCP, Departamento de Microbiologia, Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ-PE.

⁴ Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos, Departamento de Química Orgânica – Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE.

⁵ Laboratório de Lipídios e Aplicação de Biomoléculas em Doenças Prevalentes e Negligenciada – LABDPN, Departamento de Bioquímica, Centro de Biociências – Universidade Federal de Pernambuco.

⁶ Laboratório de Biologia Celular de Patógenos – LBCP, Departamento de Microbiologia, Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ-PE.