

# Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana\*

## *Treatment of American cutaneous leishmaniasis\**

Edson Borges de Lima<sup>1</sup>  
Jorgeth Oliveira Carneiro da Motta<sup>3</sup>

Claúdia Porto<sup>2</sup>  
Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio<sup>4</sup>

**Resumo:** A leishmaniose tegumentar americana é doença infecciosa da pele e mucosa, cujo agente etiológico é um protozoário do gênero *Leishmania*. Seu tratamento é desafio porque as drogas disponíveis apresentam elevada toxicidade, e nenhuma delas é bastante eficaz. A recidiva, a falha terapêutica em pacientes imunodeprimidos e a resistência ao tratamento são fatores que motivam a busca de uma droga ideal.

Palavras-chave: Antimônio; Leishmaniose cutânea; Leishmaniose cutânea/diagnóstico; Leishmaniose cutânea/terapia

**Abstract:** American cutaneous leishmaniasis is an infectious disease of the skin and mucosa caused by a protozoon of the genus *Leishmania*. Its treatment is a challenge since the drugs available are highly toxic and none is completely effective. Recurrence, therapeutic failure in immunosuppressed patients and treatment resistance are some factors that encourage searching an ideal drug.

Keywords: Antimony; Leishmaniasis, cutaneous; Leishmaniasis, cutaneous /diagnosis; Leishmaniasis, cutaneous /therapy

### INTRODUÇÃO

#### ANTIMONIAIS (Sb)

**Histórico:** o Sb trivalente (Sb III), tártaro emético, foi introduzido no Brasil por Gaspar Vianna em 1912. Sob a forma de antimoniais pentavalentes (SbV), são as drogas de escolha desde 1945 para o tratamento das leishmanioses. Há comercialmente o antimoniato de N-metilglucamina (NMG) (Glucantime), na América Latina e África, e o estibogluconato de sódio (SGS) (Pentostam), nos EUA e Europa. Países como a Índia e a China produzem o SGS. Ambos têm resultados semelhantes nas formas clínicas da leishmaniose tegumentar americana (LTA), com maior toxicidade do SGS importado da China.<sup>1</sup> A eficácia equivalente pode ser explicada pelo fato de serem da mesma classe farmacológica e apresentarem mecanismos de ação e farmacocinética semelhantes. Em 1996 o Ministério da Saúde do Brasil comprou o SGS de fabricação chinesa, que teve eficácia e segu-

rança comparadas às do NMG no tratamento da LC causada pela *Leishmania (V) braziliensis* (L.(V.)b.) Com o NMG a cicatrização foi mais rápida. O SGS causou manifestação de dor abdominal, elevação dos níveis séricos de amilase, cefaléia, mialgia/artralgia, anorexia e exantema maculopapular extenso grave, artralgia grave, extra-sístoles bigeminadas, polimorfas e polifocais, levando à interrupção do tratamento.<sup>2</sup> A osmolaridade estava mais elevada no SGS, sendo incriminada na toxicidade.<sup>3,4</sup>

**Mecanismo de ação:** a estrutura e o mecanismo de ação dos Sb são desconhecidos, sendo prováveis a inibição dos adenosina (ATP) e guanosina trifosfatos (AGP) através da inibição do ciclo do ácido cítrico e da glicólise,<sup>5</sup> e a ativação e conversão do antimônio para a forma trivalente (SbIII). A atividade antileishmânica do Sb também pode ser devida ao estí-

\* Trabalho realizado no Laboratório de Dermatocologia e Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) – Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

<sup>1</sup> Médico dermatologista, ex-residente do Hospital Universitário de Brasília (HUB) - Universidade de Brasília (UnB) - Brasília, (DF), Brasil.

<sup>2</sup> Médica clínica e dermatologista, mestre pela Universidade de Brasília (UnB), preceptora da Residência de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB)- Universidade de Brasília (UnB) - Brasília, (DF), Brasil.

<sup>3</sup> Médica dermatologista, mestre pela Universidade de Brasília (UnB), preceptora da Residência de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) - Universidade de Brasília (UnB) - Brasília, (DF), Brasil.

<sup>4</sup> Professora-associada da Universidade de Brasília (UnB), chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) – Universidade de Brasília (UnB) - Brasília, (DF), Brasil.

mulo do macrófago do hospedeiro.

Parece que o Sb é capaz de alterar o potencial redox tiol da célula induzindo o efluxo de tiol intracelular e inibindo a tripanotiona redutase.<sup>6</sup> Uma enzima específica do parasito, TDR1, pode catalisar a conversão de SbV para Sb III usando glutathione como redutor. A enzima antimônio redutase, ACR2, também reduz o SbV e aumenta a sensibilidade ao mesmo. O tiol, incluindo tiol parasito-específico como glicilcisteína, pode reduzir SbV para Sb III de forma não enzimática. Há possibilidade de que mais de um mecanismo seja responsável pela ativação da droga.

*In vitro*, na infecção de macrófago, o SbV é leishmanicida, mas em modelo animal sua ação depende de fatores como subtipos de células T e citocinas.<sup>7</sup>

Recentemente, o SGS mostrou-se potente inibidor da tirosina fosfatase, levando a incremento na resposta a citocinas.<sup>8</sup> Ambos, SbV e Sb III mediam a fragmentação do DNA nas leishmânias, sugerindo que o Sb aja como no mecanismo da apoptose.<sup>9</sup> Acredita-se que o SbV pode destruir o parasito por mecanismos diretos e indiretos, com ajuda da resposta imune do hospedeiro.

Efeitos colaterais: o NMG apresenta diversos efeitos colaterais tais como artralgia, mialgia, inapetência, náusea, vômito, sensação de plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, insônia, choque pirogênico, edema, hepatite com aumento de transaminases e fosfatase alcalina, insuficiência renal aguda por alteração da liberação do hormônio antidiurético e toxicidade direta sobre as células tubulares, pancreatite e alterações dose-dependentes do eletrocardiograma (ECG), tais como alteração da repolarização ventricular com inversão do segmento ST-T, aumento do intervalo QT (QTc), alterações isquêmicas e extrasístoles bigeminadas, polimorfias e polifocais. Arritmias fatais são raras, existindo poucos casos de morte súbita, provavelmente relacionados a arritmias ventriculares.<sup>10</sup> Pode ocorrer torsades de pointes, coexistindo com hipocalcemia devido à tubulopatia transitória. O mecanismo da toxicidade cardíaca atribuída aos SbV é obscuro. A avaliação do ECG durante o tratamento é indispensável, independente da presença de fatores de risco cardíaco. Parto pré-termo com óbito fetal foi atribuído ao tratamento da LV. Os efeitos colaterais com o uso de 20 mgSbV/kg/dia durante quatro semanas para FM são mais acentuados em pacientes idosos, que são os mais afetados. Portanto, os Sb não são indicados em cardiopatas, nefropatas e hepatopatas.<sup>11-14</sup>

Esquema de tratamento: consiste na administração endovenosa (EV) de 15 a 20mgSbV/kg/ diariamente durante 20 dias para a FC e 30 dias para a FM. A cura varia de 60% a 90% para a FM e FC.<sup>15</sup> Na

Colômbia, o esquema de 10 dias de tratamento teve resposta semelhante ao de 20 dias (61% x 67%). A cura em crianças abaixo de cinco anos foi menor, talvez por diferença imunológica ou da farmacocinética.<sup>16</sup>

A cicatrização das lesões cutâneas e mucosas ocorre entre quatro e seis semanas após o tratamento, assim, a retomada do tratamento deve ser postergada, o que permite recuperação da toxicidade. Em casos de LC tratados com NMG, não houve diferença no tempo de cicatrização entre adultos e crianças, em esquemas intermitentes e ininterruptos, nem entre doses altas e baixas. Entretanto, o tempo de cicatrização nas pernas e nos pés (67,5 x 48,7 dias) foi superior.<sup>17</sup> As recidivas após tratamento bem realizado são freqüentes na FM, constituindo relevante problema.<sup>18-22</sup> O pequeno número de casos observados de LM dificulta obter conclusões sobre a eficácia de novas drogas.<sup>23</sup> Casos de LM refratários ao tratamento com Sb tiveram boa resposta terapêutica quando se associou pentoxifilina ao NMG, tendo como possível explicação a imunomodulação mediante bloqueio do TNF- $\alpha$  causada pela pentoxifilina.<sup>24,25</sup>

O tratamento com Sb tem ainda como desvantagem depender de múltiplas injeções. Os esquemas com SbV têm sido modificados quanto à dose e duração. No Rio de Janeiro, foi mostrada a eficácia de doses baixas e do tratamento intralesional com Sb na LC.<sup>26-29</sup> Portadores de FM leve a moderada no Rio de Janeiro foram submetidos ao tratamento com NMG (5mg SbV/kg/dia IM) entre 30 e 45 dias, com eficácia de 91,4%.<sup>30</sup> Esquema intermitente com SbV, três séries de 10 dias, alternadas com intervalos de 10 dias de descanso, teve cura superior à do esquema contínuo (89,8% x 63,3%). Em condições de campo, o tratamento intermitente foi mais efetivo e teve maior adesão.<sup>31</sup>

A resposta de pacientes ao tratamento com Sb pode variar de acordo com fatores como a cepa do parasito, o estado imunológico do paciente e a forma clínica. Estudos do DNA do parasito têm mostrado sua ampla diversidade, incluindo subespécies de *L.(V.)b.*<sup>32</sup> Variações genéticas de uma espécie podem dar origem a características como diversidade antigênica, da virulência, da patogenicidade e resistência às drogas. Diferenças genéticas e raciais podem ter papel no curso da doença. Acredita-se que a gravidade da doença pode interferir na resposta terapêutica, e algumas espécies de parasitos são mais susceptíveis ao Sb de maneira inata.<sup>33</sup> No Brasil, pacientes com LC infectados com *L.(V.) b.* ou *L.(V.) g.* tratados com 20mg SbV/kg/dia EV ou IM durante 20 dias tiveram cura de 50,8% e 26,3% respectivamente. Foi concluído que a espécie de leishmânia constitui preditor no tratamento com SbV<sup>34</sup> (Quadro I).

**QUADRO 1:** Cura da leishmaniose tegumentar americana tratada com antimonial pentavalente, segundo vários estudos

Antimonial pentavalente Autor	Ano	Cura	
		LC - %	LM - %
Name RQ	2005	80	60
Soto J	2004	80 a > 90	
Azeredo-Coutinho	2002	63,3	
Palácios R	2001	67	
Romero GA	2001	26,3 a 50,8	
Oliveira Neto MP	2000		91,4

### Tratamento de segunda linha

É recomendado em caso de contra-indicações, intolerância e resistência ao Sb.

As drogas usadas na segunda linha de tratamento também apresentam toxicidade, podem não curar e manifestar resistência.

#### Pentamidina

É uma diamidina que se une ao DNA do cinetoplasto do parasito. O mecanismo de ação primário é desconhecido.<sup>35</sup>

Na Guiana Francesa, 4mg/kg/dia, duas doses com intervalo de 48h, na LC teve 100% de cura após o segundo curso, sem efeitos adversos importantes.<sup>36</sup> No Suriname, onde também predomina a *L. (V) g.*, pacientes tratados com mesilato de pentamidina 120mg/dia durante sete dias IM ou isotionato de pentamidina 300mg/semana durante três semanas tiveram taxas de cura de 100% até a sexta semana após a última dose, em ambos os grupos. Boca amarga, náuseas, dor no local da injeção e sintomas cardiorrespiratórios (obstrução nasal, dispnéia, hiperpnéia e palpitações) foram manifestações adversas.

No Brasil, estudo comparando a eficácia do isotionato de pentamidina (4mg/kg/dia), três aplicações, IM, durante uma semana, e NMG 20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias, EV, apontou eficácia semelhante (71,05% e 73,17%, respectivamente) com a vantagem de redução do tempo de tratamento e menor toxicidade cardíaca no grupo pentamidina.<sup>37</sup>

A NMG (20mg SbV/kg/dia EV durante 20 dias) foi mais eficaz do que a pentamidina (2mg/kg em dias alternados/sete injeções) na cura clínica e parasitológica da LC causada por *L. (V) b.* no Peru (78% e 35%, respectivamente).<sup>38</sup>

Pacientes com LM tratados com isotionato de pentamidina 4mg/kg/dia a cada 48 horas, até o total de dois a 3g, tiveram cicatrização das lesões.<sup>39, 40</sup>

Na Colômbia, quatro injeções IM de isotionato de pentamidina 3mg/kg em dias alternados apresentavam cura semelhante à do NMG, com menor custo do tratamento<sup>41</sup> (Quadro II).

#### Anfotericina B (AB)

É antibiótico polieno que interage com o ergosterol da membrana celular, formando poros que alteram a permeabilidade celular e o balanço iônico, causando morte celular. A AB clássica (desoxicolato) é efetiva na LC e LM. Seu uso é limitado pelos efeitos adversos, como anafilaxia, trombocitopenia, dor generalizada, convulsões, calafrio, febre, flebite, anemia, anorexia, diminuição da função tubular renal e hipocalcemia em um terço dos doentes. A AB em lipossoma é incorporada pelo macrófago, onde se abriga o parasito, praticamente não reagindo com o colesterol das células do hospedeiro, aumentando a eficácia e tolerabilidade da droga.<sup>42</sup>

As formulações lipídicas da AB têm baixa nefrotoxicidade e podem ser usadas em doses altas por curto tempo. Há forma lipídica (envolvida por lipossoma unilamelar ou incorporada em um complexo lipídico). Das formulações, o Ambisome (AmB) é eficaz, tem o melhor perfil de segurança e é aprovado pelo FDA, porém o custo limita seu uso. Em LV causada por *L. donovani* em doses de 0,75 a 1mg/kg em dias alternados, entre 15 e 20 dias, apresentou 100% de cura. O Amb em dose única de 15mg/kg foi usado para LV na Índia, tendo 100% de cura, similar ao uso diário de AB convencional 1mg/kg/dia durante 15 dias.<sup>43</sup> A AB desoxicolato na dose de 1mg/kg em dias alternados apresentou eficácia similar a 2mg/kg/dia no calazar e teve melhor tolerância.<sup>44</sup> A AB lipossomal (Amb) é a menos tóxica das preparações lipídicas, com nível tissular permanecendo elevado por vários dias. No Brasil, a AB lipossomal mostrou-se eficaz no tratamento da LM em pacientes refratários ao SbV.<sup>45</sup>

Estudo prospectivo, randomizado, comparou a resposta entre AB lipossomal (1,5mg/kg/dia EV durante cinco dias) e 20mgSbV/kg/dia EV durante 20 dias na LC. Houve 50% e 100% de cura, respectivamente. ABL foi mais segura, e só um paciente apresentou dor lombar.<sup>46</sup>

QUADRO 2: Cura da leishmaniose tegumentar americana tratada com pentamidina, segundo vários estudos

Pentamidina Autor	Ano	Cura	
		LC - %	LM - %
Andersen EM	2005	35	
Paula CDR	2003	71	
Nacher M	2001	100	
Amato V	1998		100
Soto J	1994	similar ao antimônio	
Sampaio RNR	1988		94

## Outras drogas

### Alopurinol

É substrato para várias enzimas da via purina e incorpora-se no ácido nucléico do parasito. Na LV e LC foi ineficaz quando usado isolado. Inibe a xantina oxidase e a produção de reativos do oxigênio úteis na eliminação dos parasitos, o que explica a pouca eficácia quando usado isolado.<sup>47</sup>

Tem ação sinérgica quando associado aos Sb. Na Colômbia a associação de alopurinol ao NMG mostrou-se superior ao NMG isolado na LC (36% e 74%, respectivamente).<sup>48</sup> A associação de alopurinol ao SGS foi superior ao SGS isolado no tratamento da LC (71% e 39%, respectivamente).<sup>49</sup> No Iran, estudo comparando a eficácia de NMG 8mgSbV/kg/dia durante 14 dias, alopurinol 15mg/kg/dia durante 21 dias e NMG associado ao alopurinol concluiu que a associação foi superior às drogas usadas isoladas (24%, 18% e 46%, respectivamente).<sup>50</sup> O NMG associado ao alopurinol foi eficaz em pacientes com LC refratária no Iran.<sup>51</sup>

Em pacientes com LM o uso combinado de alopurinol e SGS não foi superior ao SGS isolado (63,6% e 75%, respectivamente).<sup>52</sup> O alopurinol não se demonstrou eficaz para *L. (V.) b.* em pacientes submetidos à dose de 20mg/kg/dia dividida em três tomadas x NMG 10mgSbV/kg/dia EV durante 20 dias.<sup>53</sup> Em outros estudos realizados na América do Sul (Brasil e Colômbia) foram obtidas taxas de cura inferiores a 44%.<sup>54</sup> Isoladamente, o alopurinol teve cura de 33% na Colômbia.<sup>55</sup> Na dose de 20mg/kg/dia (em quatro tomadas) durante 15 dias, foi eficaz para *L. (V.) panamensis* (80%).

### Paramomicina (aminosidine / momicin)

É antibiótico aminoglicosídeo usado no tratamento da LV e LC. Apresenta nefro e ototoxicidade.

Na leishmânia, afeta a atividade mitocondrial. Por via parenteral tem mostrado eficácia tanto isolado quanto combinado ao SbV para LV. Na Índia e no Quênia teve resultado promissor com cura de 90% para LV na dose de 15mg/kg/dia durante 20 dias, incluindo casos refratários ao Sb.<sup>56</sup> Na dose de 12mg/kg/dia durante três semanas teve cura de 50 e

60% em LC na Colômbia e América Central, respectivamente.<sup>57</sup>

O uso em pomada a 15% de paramomicina com 12% de metil benzethonium (MB – agente facilitador da penetração cutânea) durante 20 dias foi efetivo na LC experimental (*L. major*) (77% x 27% do placebo).<sup>58</sup> Na Guatemala, a administração, em LC, de paramomicina 15% e 12% MB, duas vezes/dia durante 20 dias curou 91,4% x 39,4% do placebo.<sup>59</sup> Para *L. major* e *L. (L.) mexicana* foi recomendada paramomicina 15% com 12% MB duas vezes/dia durante 10 dias. Recentemente, usada com 15% de gentamicina 0,5% durante 20 dias, teve cura de 64% na LC na Colômbia.<sup>60</sup>

### Miltefosine (derivados alquil-lisofosfolipídicos)

O miltefosine (hexadecilfosfocolina), edelfosine (ET-OCH) e ilmofosine (BM 14.440) são derivados alquil-lisofosfolipídicos, antiproliferativos, sintetizados para tratar câncer. A ação antileishmânia é desconhecida. Possivelmente inibem o mecanismo ésterremodelação, na síntese de fosfatidilcolina, na transdução de sinal e homeostase do cálcio.<sup>61</sup> Foram ativos, in vitro, contra promastigotas e amastigotas de *L. donovani*, com eficácia maior nas amastigotas. Isso se explica porque essas drogas acentuam a citotoxicidade dos macrófagos, causando a morte do parasito na célula, pelo estímulo do estresse oxidativo dos macrófagos e estímulo do consumo de glicose celular produzindo reativos do oxigênio como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e superóxido O<sub>2</sub>. O miltefosine inibe a síntese de RNA em 96,32%, de DNA em 73,46%, e de proteínas em 83,97%; o edelfosine deprime a síntese de DNA em 57,85%, de RNA em 73,22% e de proteínas em 68,02%; ilmofosine inibe a síntese de DNA em 40,32%, de RNA em 73,72% e de proteínas em 65,60%. A síntese de RNA é a primeira a ser inibida seguida pela síntese de proteínas e por último de DNA. A efetividade dos alquil-lisofosfolipídios depende do tempo de contato com a célula.<sup>62</sup> O miltefosine é o mais ativo, especialmente na inibição da síntese de RNA. Foi aprovado em março de 2002 para o trata-

mento oral da LV na Índia depois de sucesso em ensaios clínicos, com cura superior a 95% na dose de 2,5mg/kg/dia durante quatro semanas.<sup>63-66</sup>

No tratamento de LC, estudo aberto e não controlado na Colômbia onde predomina *L.(V) p.*, pacientes receberam 2,5mg/kg/dia entre três e quatro semanas, com cura de 94%.<sup>67</sup> Posteriormente, em estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado e multicêntrico com miltefosine 2,5mg/kg/dia, oral durante 28 dias para LC na Colômbia e Guatemala;<sup>68</sup> na Colômbia, onde a *L.(V) p.* é comum, a cura foi 91% para o miltefosine, e 38% para o placebo. Na Guatemala, onde a *L.(V) b.* e *L.(L.) m.* são comuns, a cura foi de 53% e 21% para miltefosine e placebo, respectivamente. Náuseas foram os principais efeitos adversos (40%), vômitos (32%), um a dois episódios. Houve elevação discreta da creatinina no grupo miltefosine. As transaminases não se alteraram. Sua limitação é a teratogenicidade.

No Brasil, o miltefosine foi usado na LC causada por *L. (L.) a.* em camundongos, apresentando resultados iguais aos da NMG.<sup>69</sup>

### Antifúngicos

Representados pelos imidazóis, que incluem o cetoconazol, itraconazol e fluconazol e as alilaminas (terbinafina).

Imidazóis (cetoconazol, itraconazol e fluconazol) e terbinafina

Exercem sua ação bloqueando a síntese de ergosterol. A leishmânia lembra um fungo quanto à síntese de ergosterol na membrana celular, enquanto os mamíferos têm colesterol. Os azóis inibem a 14- $\alpha$ -demetilase, enzima-chave na síntese de esterol.

Cetoconazol, itraconazol e fluconazol foram submetidos a vários ensaios para LV e LC com resultados controversos. O cetoconazol em doses de 200 a 400mg/dia obteve cura de 70% para *L. major* e foi ineficaz para *L. tropica* e *L. aethiopica*.<sup>70</sup>

Cetoconazol 600mg/dia durante 28 dias, SGS 20mgSbV/kg/dia durante 20 dias e placebo para *L. (V) p.* obtiveram cura de 76%, 68% e nula, respectivamente. Em estudo posterior, o uso do cetoconazol 600mg/dia durante 28 dias e de SGS 20mgSbV/kg/dia durante 20 dias para LC (*L. (V) b.*) teve cura de 30% e 96%, respectivamente.<sup>71</sup> Concluiu-se que a associação do itraconazol com outras drogas antileishmânia não se mostrou mais eficaz do que o itraconazol isolado. Em pacientes com LC causada por *L. major*, o itraconazol não se mostrou superior ao placebo, com cura de 59%, 53,3%, 59% e 44,3%, respectivamente.<sup>72, 73</sup> Outros estudos mostraram resultados discordantes, com cura de 73%, 75% e 78% na LC.<sup>74-76</sup> A terbinafina age através da inibição da enzima escalo epoxidase. Foi menos eficaz do que o cetoconazol e o itraconazol

para a LTA em humanos.<sup>77, 78</sup>

Na Arábia Saudita, em doses de 250 a 500mg/dia durante quatro semanas, houve cura de 28,5%.<sup>79, 80</sup> Há relato de sucesso de paciente HIV com LC localizada.<sup>81</sup>

### Azitromicina

Estudo *in vitro* e em camundongos mostrou eficácia contra *L. (L.) amazonensis (L.(L) a)*, *L (V) braziliensis (L.(V) b)* e *L cbagasi*.<sup>82, 83</sup>

Em estudo realizado em Manaus, onde a espécie *L.(V) g.* é predominante, teve baixa eficácia na LC, e foram observados efeitos colaterais como diarreia, dor abdominal, cefaléia e náuseas. Na LC, em Minas Gerais, teve cura de 85% sem recidiva durante 14 meses após tratamento.<sup>84</sup>

Em três pacientes idosos com LM associada à cardiopatia crônica, foi usada por via oral, em dose e diária de 500mg durante 10 dias, em três séries com intervalo de um mês, com boa resposta, sem efeitos colaterais.<sup>85</sup>

Associada ao SbV na LC Experimental causada por *L. (L.) a.*, não teve mais eficácia maior que o SbV isolado.

### Imiquimod (IMIQ)

A imidazoquinolina, aprovada para tratamento de verrugas genitais, estimula os linfócitos T helper 1 com aumento da produção de TNF-alfa, IFN-gama e IL-12 (resposta Th1). *In vitro* estimula a produção de NO pelo macrófago com diminuição do número de parasitos, apresentando atividade antileishmânia via ativação macrofágica em modelos experimentais.

Na LC do Velho Mundo, o IMIQ creme aplicado três vezes por semana cicatrizou lesões que após oito semanas recidivaram.<sup>86</sup> Em estudo recente, no Peru, pacientes receberam NMG 20mgSbV/kg/dia IM ou EV e foram randomizados para aplicar IMIQ 5% creme ou o veículo em dias alternados durante 20 dias. Houve cicatrização mais rápida no grupo que recebeu IMIQ com cicatrizes de boa aparência cosmética, o que faz o tratamento combinado com a droga ser vantajoso em pacientes com lesões faciais.<sup>87</sup> Em estudo realizado na Síria (*L. major* e *L. tropica* e, menos freqüente, *L. infantum*), não houve boa resposta.<sup>88</sup> Foi também eficaz, associado ao SbV em LC por *L.(V)p.* resistente ao SbV, em estudo pequeno não controlado.

O IMIQ usado em associação com a terapia convencional parece atuar sinergicamente.

### Outros tratamentos

#### Termoterapia

Pacientes portadores de LC (predomínio de *L. (V) b.*), foram randomizados para receber, NMG, 850mg/dia durante 15 dias ou calor local gerado por radiofreqüência (50°C, 30s), três vezes (intervalos de

sete dias), ou placebo.<sup>89</sup> As curas clínica e parasitológica foram 73%, 73% e 27%, respectivamente. No México, em estudo não controlado, pacientes com LC (*L. (L.) m.*) foram submetidos a 50°C por 30s (corrente de alta frequência em aplicação única) e tiveram cura de 90%.<sup>90</sup>

### Crioterapia (Crio)

Todas as espécies de leishmânias são termosensíveis e acredita-se que a crionecrose induza resposta imune liberando antígenos na circulação e causando a regressão de lesões a distância. A crio foi recomendada para lesões com menos de 1cm, em dois ciclos de 20s, uma ou duas sessões com intervalo de três semanas. No Egito e Israel, ciclo de crio com duração de 30-60s curou clínica e parasitologicamente em quatro ou cinco semanas, sem cicatriz. Nos Emirados Árabes a combinação de crio com Sb intralesional (IL) teve cura de 100% em seis semanas. Na Jordânia (*L. tropica* e *L. major*) foram tratados doentes com crio (nitrogênio líquido, dois ciclos de 15-20s com 1m de descongelamento) em três sessões com intervalo de 21 dias, com sucesso.

A crio associada ao NMG IL foi mais eficaz do que o uso isolado de cada um, no tratamento da LC (90,9% para os que receberam a associação, 57,15% para a crio, e 55,63% para o NMG IL.<sup>91</sup> Em Atenas doentes com LC foram tratados com crio, usando nitrogênio líquido como criógeno, spray aberto, dois ciclos de 10-30s de congelamento (tempo menor na face), margem de 1-2mm, intervalos de 21 dias. Houve boa resposta e bons resultados cosméticos.

Resultados discordantes foram obtidos na LC do Velho Mundo, com taxa de cura de 27%, hipopigmentação e lesões satélites em alguns casos.

### Antimônio intralesional (SbV IL)

É usado visando minimizar os efeitos colaterais sistêmicos. A dose varia de um a 3ml (em dias alternados ou semanal) com branqueamento da base da lesão. SGS IL curou entre 68 e 100% da LC do Velho Mundo. O NMG em dose de 0,2 a 1ml semanal, dependendo do tamanho da lesão, até a cicatrização ou até 20 semanas, usado em pacientes na Turquia, foi eficaz em 97,2%.<sup>92</sup> Na Arábia Saudita, o SGS IL teve taxa de cura entre 72% e 99,2%. Dor e hiperpigmentação local foram os efeitos adversos.<sup>93, 94</sup> Em estudo randomizado na LC, os pacientes foram tratados com paramomicina tópica ou NMG IL semanal, e a cura foi de 16,6% e 41,7%, respectivamente.<sup>95</sup> Em estudo semelhante em que o agente etiológico era a *L. major*, foram curados 66% pacientes com NMG IL e 68% com paramomicina.<sup>96</sup> Quando o SGS IL foi comparado a crio com nitrogênio líquido, a resposta foi melhor com SGS IL (92% x 78%).<sup>97</sup>

### Drogas recém-descobertas

Foram promissoras em modelos animais in vivo os bifosfonatos (pamidronato e risedronato), licochalcone A e derivados, propilquinolinas e o posoconazol.

### Bifosfonatos

Interferem com o metabolismo pirofosfato, parecendo que o alvo é a farnesil pirofosfato sintase, enzima-chave na biossíntese isoprenóide.<sup>98</sup> São usados nas doenças ósseas como osteoporose e têm atividade contra leishmânia em modelos experimentais.<sup>99, 100</sup>

O pamidronato (bifosfonato) usado cinco dias em LC experimental (BALB/C) curou as lesões e negativamente amastigotas no exame histopatológico, cultura e PCR.<sup>99</sup>

*Maesa balansae*, planta vietnamita, teve excelente resultado na IV e LC experimentais, porém, toxicidade inaceitável.<sup>101</sup>

Três substâncias extraídas do líquen, β-metil orselinato de metila, orselinato de n-butila e orselinato de n-propila foram leishmanicidas para *L. (L.) a.* e *L. (V.) b.*, *in vitro*, sendo a última mais eficaz.<sup>102</sup>

Novas dermaseptinas (peptídeos) extraídos da *Phyllomedusa hypochondrialis* (Amphibia) foram mais efetivas que o SbV na lise de promastigotas de *L. (L.) a.*<sup>103</sup>

### Fatores que influenciam na resposta terapêutica

Podem ser relativos ao parasito ou hospedeiro e à droga. Relativos ao parasito: sensibilidade à droga espécie-dependente, resistência adquirida pela leishmânia, critérios laboratoriais de cura parasitológica. Relativos ao hospedeiro: estado imune e vinculados à droga: propriedades farmacocinéticas e uso de novas drogas eficazes.

### Resistência medicamentosa (RM)

A LTA, em geral, é zoonótica, e por isso a RM adquirida não tem grande importância. Usar as mesmas drogas no tratamento de infecção canina e humana pode aumentar a RM. A RM secundária (RMS) pode estar vinculada ao hospedeiro como baixa adesão ao tratamento pela toxicidade do fármaco, via parenteral, pobreza, local de residência, imunodepressão (HIV), e vinculada ao parasito como carga parasitária e variação da sensibilidade espécie-específica da leishmânia à droga.

Surgem mutantes resistentes quando os parasitos são expostos a baixas concentrações da droga por períodos prolongados. Drogas com vida média prolongada desenvolvem mais resistência secundária. O SbV é excretado na primeira fase (T2 2h) 99%. Na segunda fase (T2 56h) é excretado o Sb III. O miltefo-

sine tem vida média longa de 150 a 200h. Essa característica aumenta a possibilidade de resistência secundária.<sup>104</sup> Ainda não há marcadores moleculares para avaliar RM; o único método disponível é o modelo amastigota-macrófago.

Medidas preventivas devem ser estimuladas, contra a RMS, como a aderência ao tratamento, o uso de drogas potentes em doses e tempo adequados e a combinação de drogas com diferentes perfis farmacocinéticos e de toxicidade. A associação de drogas com diferentes mecanismos de ação foi adotada para evitar RMS em infecções, como a hanseníase e a malária. A terapia combinada deve ser especialmente considerada nos pacientes co-infectados pelo HIV.<sup>105, 106</sup>

Drogas com efeito sinérgico são representadas pelo Sb associado à paramomicina ou ao alopurinol. A primeira associação (Sb e paramomicina) é menos atrativa pelo uso injetável. Em quatro relatos de associação alopurinol e azol, imunodeprimidos com LV (três HIV e um transplantado) tiveram cura prolongada.<sup>107, 108</sup>

### Mecanismo de RM ao Sb

É preocupante a ocorrência de RM ao SbV. Em Bihar, Índia, o percentual varia de 30 a 60% para a LV, mas na América do Sul é desconhecido.

São mecanismos prováveis de RM: a redução da transformação do SbV em SbIII, a formação de conjugado entre o Sb e o tiol intracelular (tripanotione) por conjugase/transferase não identificadas, e a extrusão do Sb pelo elevado nível de ABC transportadores.

O Sb é pró-droga. Para tornar-se ativo, tem que entrar na célula do hospedeiro, cruzar a membrana fagolisossomal, passar pela transformação de SbV em III e agir nas amastigotas intracelulares. Parasitos na forma amastigota reduzem SbV em SbIII.<sup>109</sup> Outros estudos sugerem que a redução ocorre no macrófago.<sup>110</sup> Parece ocorrer tanto no parasito quanto no macrófago. Perda na atividade da redutase pode levar à RM, e as leishmânias resistentes diminuem a entrada ou incrementam o efluxo do Sb, com consequente redução no meio intracelular.<sup>111</sup> Uma bomba para efluxo de metais está presente na membrana plasmática das leishmânias, que reconhece o Sb conjugado com tiol como glutatona e tripanotiona. Nas células dos mamíferos o sistema de efluxo associado ao tiol é mediado por transportadores ABC da família ABCC (MPR). Estes estão envolvidos em RM aos metais bem como em multidroga-resistência.<sup>112</sup> Dois transporta-

dores da família ABCC estariam envolvidos ao Sb na RM. O primeiro, PGPA (MRPA), localizado na membrana da organela intracelular,<sup>113</sup> e o segundo representado pelo PRP1. Ambos os sistemas de efluxo reconhecem o Sb conjugado com tiol. Um incremento no tiol total (cisteína, glutatona e tripanotiona) é observado nas leishmânias resistentes ao Sb.<sup>114</sup> Esse incremento é mediado por diferentes genes envolvidos na síntese de glutatona ou poliaminas, dois bloqueadores da união da tripanotiona, indicando que, reduzindo os níveis celulares de tripanotiona, é possível reduzir ou reverter a RM. Essa teoria teve suporte quando a RM foi revertida com o uso de sulfoximine butionina e difluorometilornitina (dois inibidores da glutatona) em associação com o Sb.

Não se sabe se a RM parasitária é genética ou adquirida pela falta de susceptibilidade intrínseca para subpopulações de parasitos. A RM ao Sb leva longo tempo para surgir, sugerindo que várias mutações são requeridas para encontrar um fenótipo resistente.

Quanto à AB, é a droga antileishmânia mais eficaz. RMP a AmB ainda não foi identificada, e a RMS ocorreu em pacientes co-infectados pelo HIV.<sup>115</sup> A redução na sensibilidade à AmB parece ser devida à alteração no esterol da membrana plasmática do ergosterol para o precursor colest-5, 7, 24-trien-3 $\beta$ -ol.<sup>116</sup>

### CONCLUSÃO

No Brasil, os casos de LTA têm aumentado, e o tratamento é a grande arma de combate devido à complexidade de sua epidemiologia. É doença negligenciada, e o investimento em seu tratamento é desprezível. Foi permitido, assim, que a droga de primeira escolha seja, até hoje, o Sb, introduzido no início do século passado, tóxico e injetável, portanto com propriedades inadequadas a uma população de doentes predominante rural. Os estudos das drogas existentes são controversos, porque não há um protocolo padronizado com variáveis constantes.

A NMG é a droga de primeira linha no tratamento da doença, sendo as de segunda escolha a pentamidina e a anfotericina B usadas em caso de intolerância, contra-indicações e resistência ao uso do SbV. É indispensável avaliação cardíaca, renal e hepática, sendo o NMG mais cardiotoxico, e as duas outras mais nefrotóxicas.

A RM ao Sb é ameaçadora, e a tendência atual é testar a terapia combinada, visando também aumentar a eficácia do tratamento. □

## REFERÊNCIAS

1. Deps PD, Viana MC, Falqueto A. Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de N-metilglucamina e do Estibogluconato de Sódio BP88® no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33: 535-43.
2. Oliveira MC, Amorin RFB, Freitas RA. A fatal case of mucocutaneous *leishmaniasis* after pentavalent antimonial use. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38: 258-60.
3. Saldanha AC, Romero GA, Merchan-Hamann E, Magalhaes AV, Macedo V de O. A comparative study between sodium stibogluconate BP 88R and meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous *leishmaniasis*. I. The efficacy and safety. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32:383-7.
4. Saldanha AC, Romero GA, Guerra C, Merchan-Hamann E, Macedo V de O. Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous *leishmaniasis* treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:383-8.
5. Koff AB, Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:693-708.
6. Ouellette M, Drummel-Smith J, Papadopoulos B. *Leishmaniasis*: drugs in the clinic, resistance and new developments. *Drug Resist Updat.* 2004;7:257-66.
7. Murray HW. Clinical and experimental advances in treatment of visceral *leishmaniasis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2185-97.
8. Pathak MK, Yi T. Sodium stibogluconate is a potent inhibitor of protein tyrosine phosphatases and augments cytokine responses in hemopoietic cell lines. *J Immunol.* 2001;167:3391-7.
9. Sudhandiran G, Shaha C. Antimonial-induced increase in intracellular Ca<sup>2+</sup> through non-selective cation channels in the host and the parasite is responsible for apoptosis of intracellular *Leishmania* donovani amastigotes. *J Biol Chem.* 2003; 278:25120-32.
10. Sampaio RNR, Neto Faria EM, Sampaio JHD, Ferreira de Freitas LC, Marsden PD. Morte súbita causada por glucantime. *An Bras Dermatol.* 1988;63:35-7.
11. Gasser RA, Magil AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of *leishmaniasis*. *Clin Infect Dis.* 1994;18:83-90.
12. Viguer MTC, Errazti IE, Ridocci FS, Esteban E, Fernandez AF, Cuesta GE. Torsades de pointes during treatment of *leishmaniasis* with meglumine antimoniate. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:533-5.
13. Silveira BP, Araújo Sobrinho J, Leite LF. Premature birth after the use of pentavalent antimonial: case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:523-5.
14. Amato VS, Oliveira LS, Silva ACM. Um caso de leishmaniose cutâneo-mucosa tratado com sucesso com baixa dose de antimonial pentavalente. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998;31:221-4.
15. Name RQ, Borges KT, Nogueira LSC, Sampaio JHD, Tauil PL, Sampaio RNR. Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF Brasil. *An Bras Derm.* 2005;80:249-54.
16. Palácios R, Osório LE, Grajales LF, Ochoa, MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous *leishmaniasis* due to *Leishmania* Viannia species. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:187-93.
17. Schubach A de O, Marzochi KB, Moreira JS, Schubach TM, Araujo ML, Vale AC, et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous *leishmaniasis* treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:213-17.
18. Oliveira MRF, Macedo VO, Carvalho M, Barral A, Marotti JG, Bittencourt A, et al. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* em três braços, Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1995;28:325-32.
19. Marsden PD. Mucosal *leishmaniasis* ("espúndia" Escmel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986;80:859-76.
20. Sampaio RNR, Marsden PD. Mucosal *leishmaniasis* unresponsive to pentavalent antimonial therapy successfully treated with ambisome. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997;91:77-87.
21. Sampaio RNR, Lindoso MSR, Marsden AC. Um caso de leishmaniose causada por *Leishmania* Viannia *Braziliensis* refrataria aos tratamentos convencionais com glucantime e pentamidina. *An Bras Dermatol.* 1991;66:75-6.
22. Sampaio RNR, Duarte JH, Marsden PD. Pentavalent antimonial treatment in mucosal *leishmaniasis*. *Lancet.* 1985;1:1097-7.
23. Romero GAS, Lessa HA, Orge MGO. Tratamento da leishmaniose mucosa com sulfato de aminosidine: resultados de dois anos de acompanhamento. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998;31:511-6.
24. Lessa HA, Machado P, Lima F, Cruz AA, Bacellar O, Guerreiro J, et al. Successful treatment of refractory mucosal *leishmaniasis* with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:87-9.
25. Báfica A, Oliveira F, Freitas LAR, Nascimento EG, Barral A. American Cutaneous Leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-Methylglucamine antimoniate plus pentoxifylline. *Inter J Dermatol.* 2003;2:203-7.
26. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C. High and low doses of antimony ( Sb<sup>3+</sup> ) in american cutaneous *leishmaniasis*. A five-years follow-up study of 15 patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996;91:207-9.
27. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C. A low-dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis: extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:651-5.
28. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous *leishmaniasis* with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania* (V) *braziliensis* transmission. *Int J Dermatol.*



- 1997;36:463-8.
29. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C. Treatment of American cutaneous *leishmaniasis*: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol*. 1997;45:496-9.
  30. Oliveira Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Gonçalves-Costa SC, Souza CFS, et al. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime<sup>®</sup>) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000; 42:321-5.
  31. Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous *leishmaniasis* in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:477-81.
  32. Cupolillo E, Momem H, Grimaldi Jr G. Genetic diversity in natural populations of New World Leishmania. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998;93:663-8.
  33. Grogl M, Thomson TN, Franke ED. Drug resistance in *leishmaniasis*: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:117-26.
  34. Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO. Comparison of cutaneous *leishmaniasis* due to *Leishmania (V) braziliensis* and *L. (V) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65: 456-65.
  35. Fries DS, Fairlamb AH. Antiprotozoal agents. *Burger's medical chemistry*. In: Drug discovery. 6th ed. New York: John Wiley and Sons; 2002. p. 1033 – 87.
  36. Nacher M. Influence of clinical presentation on the efficacy of short course of pentamidine in the treatment of cutaneous *leishmaniasis* in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol*. 2001;95:331-6.
  37. Paula CDR, Sampaio JHD, Cardoso DR, Sampaio RNR. Estudo comparativo de eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mg SbV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da Leishmaniose tegumentar americana. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:365-71.
  38. Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verastegui C, et al. Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous *leishmaniasis*. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 72:133-7.
  39. Sampaio RNR, Marsden PD, Soares SKP, Rosa AC, Netto EM, Magalhães AV. Tratamento com pentamidina de seis casos de forma mucosa de leishmaniose tegumentar. *An Bras Dermatol*. 1988;63:439-42.
  40. Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato Neto V, Duarte M. Traitment par iséthionate de pentamidine de la leishmaniose muqueuse. *Ann Dermatol Venereol*. 1998;125:492-5.
  41. Soto J. Successful treatment of Colombian cutaneous *leishmaniasis* with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;50:107-11.
  42. Roberts WL. Fatty acid and sterol metabolism: potential antimicrobial targets in apicomplexam and trypanosomatid parasitic protozoa. *Mol Biochem Parasitol*. 2003;126:129-42.
  43. Thakur CP. A single high dose treatment of kala-azar with Ambisome (amphotericin B lipid complex): a pilot study. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17:67-70.
  44. Mishra M. Amphotericin versus sodium stibogluconate in first-line treatment of Indian kala-azar. *Lancet*. 1994;344:1599-600.
  45. Sampaio RNR, Marsden PD. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfotericina B lipossomal. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30:125-8.
  46. Motta JOC. Estudo comparativo da resposta imunológica e clínica entre a anfotericina B lipossomal e o N-metil Glucamina em pacientes com a forma localizada da leishmaniose tegumentar americana (LTA) [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2006.
  47. Sampaio RNR, Marsden PD. Mucosal *leishmaniasis* unresponsive to pentavalent antimonial therapy successfully treated with ambisome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997; 91:77-87.
  48. Martinez S, Marr JJ. Allopurinol in the treatment of american cutaneous *leishmaniasis*. *N Engl J Med*. 1992; 326:741-4.
  49. Martinez S, Gonzalez M, Vernaza ME. Treatment of cutaneous *leishmaniasis* with allopurinol and stibogluconate. *Clin Infect Dis*. 1997; 24:165-9.
  50. Esfandiarpour I, Alavi A. Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous *leishmaniasis*. *Int J Dermatol*. 2002, 41:521-4.
  51. Momeni AZ, Aminjavaheri M. Successful treatment of non-healing cases of cutaneous *leishmaniasis*, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol. *Eur J Dermatol*. 2003;13:40-3.
  52. Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz M, La Rosa A, Campos P, Campos M, et al. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous *leishmaniasis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;25: 677-84.
  53. Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC. Allopurinol treatment in human Leishmania braziliensis infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1984; 78:419-20.
  54. Saenz RE, Paz HM, Johnson CM, Marr JJ, Nelson DJ, Pattishall KH, et al. Treatment of American cutaneous *leishmaniasis* with orally administered allopurinol riboside. *J Infect Dis*. 1989;160:153-8.
  55. Velez I, Agudelo S, Hendrickx E, Puerta J, Grogl M, Modabber F. Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous *leishmaniasis*. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126:232-6.
  56. Thakur CP, Kanyok TP, Pandey AK, Sinha GP, Messick C, Olliaro P. Treatment of visceral *leishmaniasis* with injectable paromomycin (aminosidine). An open-label randomized phase-II clinical study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:432-3.
  57. Soto J, Grogl M, Berman J, Olliaro P. Limited efficacy of injectable aminosidine as single-agent therapy for Colombian cutaneous *leishmaniasis*. *Trans R Soc Trop*

- Med Hyg. 1994; 88:695-8.
58. El-On J. Topical treatment of Old World cutaneous *leishmaniasis* caused by *Leishmania major*: a double-blind control study. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27: 227-31.
  59. Arana BA, Mendoza CE, Rizzo NR, Kroeger A. Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous *leishmaniasis* with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65:466-70.
  60. Soto J. Treatment of cutaneous *leishmaniasis* with a topical antileishmanial drug (WR279396): phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66:147-51.
  61. Croft SL. Antiprotozoal activities of phospholipids analogues. *Mol Biochem Parasitol.* 2003;126:165-72.
  62. Azzouz S, Maache M, Garcia RG, Osuma A. Leishmanicidal Activity of Edelfosine (ET-OCH), Miltefosine (Hexadecilfosocolina) and Ilmofosine (BM 14.440). *Pharmacol Toxicol.* 2005; 96:60-5.
  63. Sundar S, Rosenkaimer K, Makharia MK. Trial of oral miltefosine for visceral *leishmaniasis*. *Lancet.* 1998; 352:1821-3.
  64. Jha TK, Sundar S, Thakur CP. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral *leishmaniasis*. *N Engl J Med.* 1999; 341:1795-800.
  65. Sundar S, Jha, TK, Thakur CP. Oral miltefosine for Indian visceral *leishmaniasis*. *N Engl J Med.* 2002; 347:1739-46.
  66. Bhattacharya SK, Jha TK, Sundar S. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral *leishmaniasis* in India. *Clin Infect Dis.* 2004;38:217-21.
  67. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:E57-61. Epub 2001 Sep 5.
  68. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for New World cutaneous *leishmaniasis*. *Clin Inf Dis.* 2004; 38:1266-72.
  69. Sampaio RNR, Costa FAV, Lucas IC. Estudo comparativo entre o uso de miltefosina oral e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *An Bras Derm.* 2006; 81(Supl 2): S116.
  70. Weinrauch L, Livshin R, el-On J. Ketoconazole in cutaneous *leishmaniasis*. *Br J Dermatol.* 1987; 117:666-8.
  71. Saenz RE, Paz H, Berman JD. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous *leishmaniasis*. *Am J Med.* 1990; 89:34-4.
  72. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous *leishmaniasis* caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med.* 2002; 346:891-5.
  73. Al-Fouzan AS, Al Saleh QA, Najem NM, Rostom AI. Cutaneous *leishmaniasis* in Kuwait. Clinical experience with itraconazole. *Int J Dermatol.* 1991; 30:519-21.
  74. Dogra J. Cutaneous *leishmaniasis* in India: evaluation of oral drugs (dapsone versus itraconazole). *Eur J Dermatol.* 1992; 8:568-9.
  75. Van den Enden E, Van Gompel A, Stevens A, Vandeghinste N, Le Ray D, Gigase P, et al. Treatment of cutaneous *leishmaniasis* with oral itraconazole. *Int J Dermatol.* 1994;33:285-6.
  76. Sampaio RNR, Takano GH, Malacarne AC, Pereira TR, de Magalhaes AV. In vivo Terbinafine inefficacy on cutaneous *leishmaniasis* caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in C57BL/6 mice. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36:531-3.
  77. Khalil EA, Nur NM, Zijlstra EE, El-Hassan AM, Davidson RN. Failure of a combination of two antifungal drugs, terbinafine plus itraconazole, in Sudanese post kala-azar dermal *leishmaniasis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996;90:187-8.
  78. Bahamdan KA, Tallab TM, Johargi H, Nourad MM, Ibrahim K, el Sherbini AH, et al. Terbinafine in the treatment of cutaneous *leishmaniasis*: a pilot study. 1997; 36:59-60.
  79. Momeni AZ, Jalayer T, Emamjomeh M, Bashardost N, Ghassemi RL, Meghdadi M, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole: randomized, double-blind study. *Arch Dermatol.* 1996;132:784-6.
  80. Gonzalez-Ruperez J, Javaloyas de Morlius M, Moreno Carazo A. Remission of localized cutaneous leishmaniasis in a HIV-positive patient using systemic terbinafine. *J Am Acad Dermatol.* 1997;194:85-6.
  81. Oliveira-Silva F, Pontes LA, Rabello A. In vitro activity of azithromycin against new world *Leishmania species*. Abstract Book of Third World Congress on Leishmaniosis. Palermo, Sicília-Itália: Editora do Instituto Zooprofilático Experimental da Sicília; 2005. 36-36.
  82. Sampaio RNR, Lucas IC, Velloso A. Estudo comparativo entre azitromicina e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose cutânea causada por *Leishmania amazonensis* em camundongos. *An Bras Dermatol.* 2006;81(Supl 2):S116.
  83. Prata A, Silva-Vergara ML, Costa L. Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous *leishmaniasis*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;665-9.
  84. Silva-Vergara ML, Silva LA, Maneira FR. Azithromycin in the treatment of mucosal *leishmaniasis*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2004;46:175-7.
  85. Seeberger J, Daoud S, Pammer J. Transient effect of topical treatment of cutaneous *leishmaniasis* with imiquimod. *Int J Dermatol.* 2003;42:576-9.
  86. Miranda-Verastegui C, Llanos-Cuentas A, Arevalo I, Ward BJ, Matlashewski G. Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous *leishmaniasis* in Peru. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1395-403.
  87. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(Supl):S12- 7.
  88. Navin TR, Arana BA, Arana FE, de Merida AM, Castillo AL, Pozuelos JL. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimoniate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous *leishmaniasis* in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42:43-50.
  89. Velasco-Castrejon O, Walton BC, Rivas-Sanchez B, Garcia MF, Lazaro GJ, Hobart O, et al. Treatment of cutaneous *leishmaniasis* with localized current field

- (radio frequency) in Tabasco, Mexico Am J Trop Med Hyg. 1997;57:309-12.
90. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous *leishmaniasis*. Int J Dermatol. 2004;43:281-3.
  91. Uzun S, Durdu M, Culha G, Allahverdiyev AM, Memisoglu HR. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous *leishmaniasis*: recent experience in Turkey. J Parasitol. 2004;90:853-9.
  92. Fari RM, Jarallah JS, Khoja TA, al-Yamani MJ. Intralesional treatment of cutaneous *leishmaniasis* with sodium stibogluconate antimony. Int J Dermatol. 1993;32:610-2.
  93. Tallab TM, Bahamdah KA, Mirdad S, Johargi H, Mourad MM, Ibrahim K, et al. Cutaneous *leishmaniasis*: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. Int J Dermatol. 1996;35:594-7.
  94. Faghihi G, Tavakoli-kia R. Treatment of cutaneous *leishmaniasis* with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. Clin Exp Dermatol 2003; 28:13-6.
  95. Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A. Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous *leishmaniasis* caused by *L. major*. Eur J Dermatol. 2005;15:85-7.
  96. Gurei MS, Tatli N, Ozbilge H, Erel O, Seyrek A, Kocuyigit A, et al. Efficacy of cryotherapy and intralesional pentostam in treatment of cutaneous leishmaniasis. J Egypt Soc Parasitol. 2000;30:169-76.
  97. Martin MB. Bisphosphonates inhibit the growth of *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum*: as potential route to chemotherapy. J Med Chem. 2001;44:909-16.
  98. Rodrigues N. Radical cure of experimental cutaneous *leishmaniasis* by the bisphosphonate pamidronate. J Infect Dis. 2002;186:138-40.
  99. Yardley V. In vivo activities of farnesyl pyrophosphate synthase inhibitors against *Leishmania donovani* and *Toxoplasma gondii*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:929-31.
  100. Olliaro P. Developments in the treatment of leishmaniasis and trypanosomiasis. Expert Opin Emerg Drugs. 2002;7:1-7.
  101. Urdapilleta AAA. Atividade de substâncias isoladas de líquens sobre formas promastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis* e *Leishmania (V.) braziliensis* [dissertação]. Brasília DF: Universidade de Brasília; 2006.
  102. Brand GD, Leite JRSA, Mandel SMS, Mesquita DA, Silva LP, Prates MV, et al. Novel dermaseptin from *Phyllomedusa hypochondrialis* (Amphibia). Biochem Biophys Res Comm 2006; 347 (3): 739-46.
  103. Bryceson A. A policy for *leishmaniasis* with respect to the prevention and control of drug resistance. Trop Med Int Health. 2001;6:874-82.
  104. Sundar S, Rai M. Advances in the treatment of leishmaniasis. Curr Opin Infect Dis. 2002;15:593-8.
  105. Ouellette M. Biochemical and molecular mechanisms of drug resistance in parasites. Trop Med Int Health. 2001;6:874-82.
  106. Raffi F. Use of an itraconazole/allopurinol combination for the treatment of visceral *leishmaniasis* in a patient with AIDS. Clin Infect Dis. 1995;21:1338-9.
  107. Torrus D. Fluconazole plus allopurinol in treatment of visceral *leishmaniasis*. J Antimicrob Chemother. 1996;37:1042-3.
  108. Shaked-Mishan P. Novel intracellular SbV reducing activity correlates with antimony susceptibility in *Leishmania donovani*. J Biol Chem. 2001;276:3971-6.
  109. Sereno D, Cavaleyra M, Zemzoumi K, Maquaire S, Ouassiss A, Lemesre JL. Anexically grown amastigotes of *Leishmania infantum* used as an in vitro model to investigate the pentavalent antimony mode of action. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:3097-102.
  110. Brochu C. Antimony uptake systems in the protozoan parasite *Leishmania* and accumulation differences in antimony-resistant parasites. Antim Agent Chem. 2003; 47:3073-9.
  111. Dey S, Ouellette M, Lightbody J, Papadopoulou B, Rosen BP. An ATP-dependent As (III)-glutathione transport system in membrane vesicles of *Leishmania tarentolae*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93:2192-7.
  112. Chen ZS, Mutoh M, Sumizawa T, Furukawa T, Haraguchi M, Tani A, et al. Reversal of heavy metal resistance in multidrug-resistant human KB carcinoma cells. Biochem Biophys Res Commun. 1997; 236:586-90.
  113. Légaré D, Richard D, Mukhopadhyay R, Stierhof YD, Rosen BP, Haimeur A, et al. The *Leishmania* ABC protein PGPA is an intracellular metal-thiol transporter ATPase. J Biol Chem. 2001;276:26301-7.
  114. Haimeur A. The MRP related and BCRP/ABCG2 multidrug resistance proteins: biology, substrate specificity and regulation. Curr Drug Metab. 2004; 5:21-53.
  115. Di Giorgio C, Faraut-Gambarelli F, Imbert A, Minodier P, Gasquet M, Dumon H, et al. Flow cytometric assessment of amphotericin B susceptibility in *Leishmania infantum* isolates from patients with visceral *leishmaniasis*. J Antimicrob Chemother. 1999;44:71-6.
  116. Mbongo N, Loiseau PM, Billion MA, Robert-Gero M. Mechanism of amphotericin B resistance in *Leishmania donovani* promastigotes. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:352-7.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Raimunda N. R. Sampaio

SHIS QI 25, conjunto 02, casa 01 - Lago Sul,  
71 660 220 Brasília DF Brasil.

Tel: +55 61 33671331; Fax: +55 61 33673825;

E-mail: rsampaio@unb.br

## Questões e resultados das questões

1. Marque a exceção na listagem de prováveis mecanismos de ação dos antimoniais pentavalentes.
  - a) Inibição de adenosina (ATP) e guanosina trifosfato (AGP) através da inibição do ciclo do ácido cítrico e da glicólise
  - b) Ativação e conversão para a forma antimonial trivalente, letal para o parasito
  - c) Ativação do macrófago do hospedeiro: mecanismos diretos e indiretos
  - d) Inibição da xantina oxidase e conseqüentemente de produtos reativos do oxigênio úteis na eliminação dos parasitos
2. A avaliação eletrocardiográfica durante o tratamento com antimoniais pentavalentes é indispensável. A/as principais alterações encontradas no ECG são:
  - a) Fibrilação atrial
  - b) Taquicardia supraventricular
  - c) Repolarização ventricular, inversão do segmento S-T e aumento do intervalo QT
  - d) Bradicardia
3. São consideradas drogas de segunda escolha para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana:
  - a) Alopurinol e pentamidina
  - b) Anfotericina B e pentoxifilina
  - c) Anfotericina B e pentamidina
  - d) Miltefosine e anfotericina B lipossomal
4. Marque a exceção na listagem de efeitos colaterais freqüentes observados no tratamento da leishmaniose tegumentar americana com os antimoniais pentavalentes.
  - a) Exantema súbito, diarréia e meningite
  - b) Artralgia, mialgia e pancreatite
  - c) Insuficiência renal aguda, hepatite medicamentosa e inapetência
  - d) Vômitos, dor abdominal e cefaléia
5. Não é efeito adverso da anfotericina B (desoxicolato)
  - a) Anafilaxia
  - b) Teratogênese
  - c) Trombocitopenia
  - d) Convulsões
6. A eficácia e a tolerabilidade da anfotericina B lipossomal quando comparadas às da anfotericina B clássica (desoxicolato) se deve a(ao):
  - a) Sua associação ao lipossoma sendo incorporada diretamente pelo macrófago, sítio de infecção intracelular, interagindo diretamente com o ergosterol do parasito, praticamente não reagindo com o colesterol do hospedeiro
  - b) Uso como substrato para várias enzimas da via purina e seletiva incorporação aos nucleotídeos intermediários e ácidos nucléicos do parasito
  - c) Inibição da xantina oxidase e conseqüentemente de produtos reativos do oxigênio úteis na eliminação dos parasitos
  - d) Inibição da síntese de proteínas pela união à subunidade 30S do ribossomo
7. O miltefosine é derivado das/dos:
  - a) Aminoglicosídeos
  - b) Diamidinas
  - c) Aliquil-lisofosfolipídeos
  - d) Imidazóis
8. O mecanismo de ação atribuído ao miltefosine é:
  - a) Provavelmente afetar o transporte mitocondrial de elétrons
  - b) Possivelmente, inibir a éster-remodelação na síntese de fosfatidilcolina e na tradução de sinal e homeostase do cálcio
  - c) Inibir a C14--demetilase e as alilaminas, agindo através da inibição da enzima escaleno epoxidase
  - d) Induzir linfócitos T-helper 1 com aumento da produção de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-12
9. O/os principais efeitos adversos limitantes para o uso do miltefosine é/são:
  - a) Náuseas
  - b) Vômitos
  - c) Teratogenicidade
  - d) Artralgias
10. Marque a exceção ou as exceções na listagem de fatores que influenciam a eficácia terapêutica da leishmaniose tegumentar americana.
  - a) Diferenças na sensibilidade espécie-dependente da leishmânia
  - b) Estado imune do hospedeiro
  - c) Propriedades farmacocinéticas da droga
  - d) Via de administração venosa ou intramuscular dos antimoniais
11. Marque a exceção na listagem de possíveis fatores que influenciam a resistência secundária aos antimoniais.
  - a) Imunodepressão
  - b) Toxicidade à droga
  - c) Sexo do paciente
  - d) Pobreza
12. Marque a exceção na listagem de medidas preventivas contra o surgimento da resistência secundária às drogas.

- a) Melhorar a aderência do paciente ao tratamento  
 b) Usar drogas potentes com doses e tempo adequados  
 c) Uso combinado de drogas com diferentes perfis farmacocinéticos e de toxicidade  
 d) Usá-las em baixas doses e por tempo prolongado evitando os efeitos tóxicos
13. Marque a exceção na listagem de prováveis mecanismos de resistência aos antimoniais.
- a) Alteração no esterol da membrana plasmática do ergosterol para o precursor colest-5, 7, 24-trien-3 $\beta$ -ol  
 b) Redução da transformação do composto pentavalente em trivalente  
 c) Formação de conjugado entre o metal com tiol intracelular (tripanotione) por conjugase/transferase não identificadas  
 d) Extrusão do metal por elevado nível de ABC transportadores
14. Durante o tratamento da leishmaniose tegumentar americana com N-metil glucamina, o distúrbio hidroeletrólítico mais grave devido à tubulopatia transitória é:
- a) Hipernatremia  
 b) Hipocalemia  
 c) Hiper magnesemia  
 d) Hipocalcemia
15. Os efeitos cardiotoxicos e nefrotóxicos observados com o uso do antimonial pentavalente durante quatro semanas (dose recomendada para o tratamento da forma mucosa) são mais acentuados em:
- a) gestantes  
 b) idosos  
 c) prematuros  
 d) atópicos
16. O esquema de tratamento recomendado para a leishmaniose tegumentar americana consiste na administração endovenosa de 15 a 20mg SbV/kg/dia de antimonial pentavalente diariamente durante:
- a) 10 dias para forma cutânea e 30 dias para forma mucosa  
 b) 15 dias para forma cutânea e 20 dias para forma mucosa  
 c) 20 dias para forma cutânea e 30 dias para forma mucosa  
 d) 30 dias para forma cutânea e 30 dias para forma mucosa
17. Sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar americana, assinale a alternativa correta:
- a) A cicatrização das lesões cutâneas e mucosas ocorre uma ou duas semanas após descontinuar o uso do antimônio  
 b) A paramomicina por via parenteral tem-se mostrado ineficaz quando usada isolada ou quando combinada ao SbV para a leishmaniose visceral e tegumentar americana  
 c) É impossível achar que a crionecrose induza uma resposta imune como resultado da liberação de antígenos celulares na circulação causando a regressão de lesões em sítios distantes da lesão tratada  
 d) As formulações lipídicas da anfotericina B apresentam baixa nefrotoxicidade e permitem doses altas em curto tempo intervalo de tempo
18. Em relação à crioterapia, assinale a alternativa incorreta:
- a) A crioterapia associada ao antimoniatto de N-metil glucamina mostrou-se menos eficaz do que a crioterapia ou o antimônio isolados, no tratamento da leishmaniose tegumentar americana  
 b) Todas as espécies de leishmânias são marcadamente termossensíveis  
 c) É recomendado para lesões inferiores a 1cm dois ciclos de 20 segundos em uma ou duas sessões com intervalo de três semanas  
 d) Não foram observados efeitos adversos sistêmicos
19. Sobre o tratamento do antimônio intralesional, assinale a alternativa correta:
- a) As aplicações são realizadas diariamente até a cicatrização da lesão  
 b) Aplica-se volume de um a 5ml devendo ser obtido branqueamento parcial da base da lesão  
 c) É usado com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais sistêmicos da terapia antimonial parenteral para a forma cutânea  
 d) As aplicações são realizadas mensalmente até a cicatrização da lesão
20. Sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar americana com a anfotericina B lipossomal, assinale a alternativa que corresponde ao fator principal que limita seu uso:
- a) Monoterapia [favor confirmar pertinência das duas últimas emendas]  
 b) Cardiotoxicidade  
 c) Teratogênese  
 d) Alto custo
17. Sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar

**GABARITO**

Fototerapia – aplicações clínicas. An Bras Dermatol. 2007;82(1):7-21.

- |       |       |
|-------|-------|
| 1. A  | 11. B |
| 2. C  | 12. A |
| 3. D  | 13. C |
| 4. C  | 14. C |
| 5. A  | 15. B |
| 6. C  | 16. B |
| 7. D  | 17. D |
| 8. C  | 18. C |
| 9. A  | 19. A |
| 10. B | 20. D |

*Como citar este artigo:* Lima EB, Porto C, Motta JCO, Sampaio RNR. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. An Bras Dermatol.2007;82(2):