



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMACIA



ISADORA RODRIGUES MOTTA TEIXEIRA

**UMA ABORDAGEM SOBRE O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR NO BRASIL**

OURO PRETO

2021

ISADORA RODRIGUES MOTTA TEIXEIRA

**UMA ABORDAGEM SOBRE O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR NO BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal de Ouro Preto, pela disciplina de Elaboração de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC II).

Docente: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela

OURO PRETO

2021

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

T266u Teixeira, Isadora Rodrigues Motta .  
Uma abordagem sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar no  
Brasil. [manuscrito] / Isadora Rodrigues Motta Teixeira. - 2021.  
40 f.: il.: color., tab..

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola  
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Leishmaniose tegumentar americana. 2. Leishmaniose- Tratamento.  
3. Leishmaniose- Medicamentos. I. Ruela, André Luís Morais . II.  
Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.993.161

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Isadora Rodrigues Motta Teixeira**

**Uma abordagem sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar no Brasil**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia

Aprovada em 20 de abril de 2021

**Membros da banca**

Prof. Dr. André Luís Morais Ruela - Orientador Universidade Federal de Ouro Preto  
Dra. Simone Pinto Carneiro - Universidade Federal de Ouro Preto  
Dra. Débora Faria Silva - Universidade Federal de Ouro Preto

André Luís Morais Ruela, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 27/04/2021



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Morais Ruela, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 27/04/2021, às 20:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0160616** e o código CRC **CF25B1F7**.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus com o coração cheio de alegria por estar ao meu lado em cada instante do percurso, pelas oportunidades, discernimentos e graças concedidas. De Deus vem tudo o que sei, tenho e sou!

Eternamente grata aos meus queridos pais, Irene e Antonio por tanto amor e dedicação, por nunca me deixarem desistir, por me ensinarem muitas lições em especial de uma boa educação e por me darem a ferramenta para conquistá-la. Destaco que não houve uma madrugada de estudos que o motivo não fosse orgulhar vocês.

Agradeço meus avós maternos e paternos (*in memoriam*) sempre presentes em meu coração.

Agradeço meu amor, Glaycon, por me acompanhar no finalzinho dessa trajetória com todo apoio, carinho, aconchego e incentivo. Por acreditar em mim e no meu potencial. Gratidão por compartilharmos a vida juntos.

Agradeço meu orientador André, pela compreensão e todo auxílio no desenvolvimento desse trabalho.

Agradeço aos meus amigos e colegas, em especial Carolina, Lucas, Rodrigo, Clara e Jakeline que não me deixaram conhecer a solidão e juntos compartilhamos conhecimentos, sonhos, alegrias e tristezas.

À Escola de Farmácia e Universidade Federal de Ouro Preto pelo ensino público e de qualidade. Espaço que acolhe e possibilita crescimento pessoal e profissional.

## RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é caracterizada como uma doença infecciosa, não contagiosa, que afeta a pele e mucosas com lesões ulceradas. A transmissão da LTA ocorre por meio da picada da fêmea do mosquito vetor infectada por protozoários do gênero *Leishmania*. A *Leishmania* pode migrar pela corrente sanguínea para as mucosas nasal, oral e genital. Possui diferentes manifestações clínicas, a leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose mucocutânea (LM), leishmaniose cutânea difusa e leishmaniose cutânea disseminada, distinguidas a partir da região, aspecto clínico, imunológico e patológico da lesão, além da fisiopatogenia da zona picada e da espécie do agente transmissor. No Brasil, os principais agentes da LTA são a *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis*. O período de incubação da doença no ser humano é em média dois meses, podendo variar de duas semanas a dois anos. O aumento de focos do vetor é favorecido pelo clima chuvoso e quente, por fatores ambientais, como desmatamento e urbanização em áreas impertinentes, o que propicia a aproximação do vetor ao ser humano e conseqüentemente a transmissão da doença. Dessa maneira, populações da zona rural e de periferias do perímetro urbano são consideradas mais vulneráveis. A LTA apresenta baixo índice de óbitos, mas pode causar graves deformidades, afetando a autoestima e o convívio social do paciente. O objetivo deste trabalho consistiu na elaboração de uma revisão de literatura narrativa sobre o tratamento da LTA no Brasil, conduzido por buscas em bases de dados eletrônicos como, Portal Periódicos CAPES, PubMed e SciELO, buscas na página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dados complementares do Ministério da saúde (MS). O tratamento da doença é desafiador, uma vez que os medicamentos disponíveis apresentam significativa toxicidade, além de haver poucos fabricantes com produtos de registros ativos, o que pode ser um risco de desabastecimento. O MS preconiza para a terapêutica da LTA, os antimoniais pentavalentes ( $Sb^{5+}$ ) como primeira linha apesar de apresentarem efeitos adversos graves no sistema cardiovascular, além de disfunções renal, hepática e pancreática; anfotericina B disponibilizada na forma descoxicolato que esta associada à nefrotoxicidade e toxicidade hematológica e na forma lipossomal baseada na incorporação do fármaco em formulações lipídicas direcionadas a célula alvo reduzindo os possíveis efeitos adversos e aumentando eficácia, mas possui como fator limitante o alto custo; e a pentamidina que pode desencadear diabetes insulino dependente. Ambos os fármacos citados são de administração parenteral. Já a pentoxifilina é administrada por via oral, utilizada como opção terapêutica para os casos de LM, em associação ao antimoniato. Recentemente, houve a inserção da miltefosina no Sistema Único de saúde (SUS), um medicamento de uso oral, o que favorece a adesão ao tratamento, com eficácia semelhante e menores efeitos adversos quando comparado com o antimoniato de meglumina. Porém, não foram encontradas informações sobre registros ativos de apresentações contendo pentamidina e miltefosina no Brasil. Nota-se que, com o passar do tempo, houve pouco progresso no tratamento da LTA, uma doença negligenciada e emergente que deve ser tratada como problema de saúde pública, principalmente por afetar predominantemente populações em situação de vulnerabilidade socioeconômica.

**Palavras-chave:** Leishmaniose tegumentar americana; tratamento; antimoniato pentavalente; anfotericina B; miltefosina; pentoxifilina.

## ABSTRACT

American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) is an infectious and non-contagious disease that affects the skin and mucous membranes with ulcerated lesions. The transmission of ATL occurs from the bite of the female mosquito vector infected by protozoa of the *Leishmania* gender. The vector mosquito is called phlebotomine, an invertebrate host infected by the protozoan when it performs blood meal on vertebrate hosts parasitized with the amastigote form. *Leishmania* can migrate through the bloodstream to the nasal, oral and genital mucosa. It has two main clinical manifestations, the cutaneous leishmaniasis (CL) and mucocutaneous leishmaniasis (MCL), which differ from the region of the body as well the clinical, immunological and pathological aspect of the lesion. It also differs from the pathophysiology of the sting area and the transmitting agent. The mean incubation period of the disease in humans is two months, ranging from two weeks to two years. Although ATL has a low death rate, this disease has been caused severe deformities, affecting the patient's self-esteem and social life. The emergence of outbreaks of the vector has been favored by the rainy and hot climate, by environmental factors, such as deforestation and urbanization in impertinent areas. These factors allow the vector to approach the human being and consequently the disease transmission. Then, populations from rural areas and peripheral areas, away from the urban perimeter, have been considered vulnerable. The treatment of ATL remains a challenge, since the available drugs have significant toxicity, in addition to few active manufacturers, with a risk of shortages. The Ministry of Health of Brazil has recommended the following drugs for the treatment of ATL: pentavalent antimonial ( $Sb^{+5}$ ), amphotericin B (liposomal and deoxycholate), pentamidine, all for systemic use. Pentoxifylline in association with meglumine antimoniate has been prescribed as a therapeutic option for cases of MCL. Recently, miltefosine was incorporated to Sistema Único de Saúde as an oral medication for ATL's treatment, increasing patient compliance. Miltefosine has similar efficacy to other drugs used in ATL's treatment, but with lower adverse effects than meglumine antimoniate. However, information was not found concerning registered drugs and available in Brazil with pentamidine and miltefosine. It is highlighted that over the last years, little progress in the treatment of ATL has been achieved. ATL remains a neglected and emerging disease that should be treated as a public health problem, mainly because it affects low-income populations.

**Keywords:** American tegumentary leishmaniasis; treatment; pentavalent antimoniate; amphotericin B; miltefosine; pentoxifylline.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Lista de Figuras

Figura 1 - Flebotomíneo, vetor da leishmaniose .....	13
Figura 2 - Esquema do ciclo de vida da <i>Leishmania</i> .....	14
Figura 3 - Manifestações clínicas da LTA: <b>A.</b> Forma cutânea; <b>B.</b> Forma mucosa. ....	15
Figura 4 - Mapa da região das Américas apresentando casos de LTA.....	16
Figura 5 - Representação esquemática da formulação lipossomal da anfotericina B .....	25

### Lista de Quadros

Quadro 1 - Classificação da leishmaniose cutânea de acordo com suas apresentações clínicas conforme Neves (2005). ....	17
Quadro 2 - Classificação da leishmaniose mucosa de acordo com suas apresentações clínicas conforme Neves (2005). ....	18
Quadro 3 – Resultado da pesquisa no site da Anvisa sobre os medicamentos administrados por via parenteral no tratamento da LTA, com registro ativo. ....	32
Quadro 4 – Resultado da pesquisa no site da Anvisa sobre os medicamentos administrados por via oral no tratamento da LTA, com registro ativo .....	33

### Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características e propriedades físico químicas dos fármacos utilizados no tratamento da LTA.....	30
Tabela 1 - Características e propriedades físico químicas dos fármacos utilizados no tratamento da LTA (continuação).....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABDOC	Anfotericina B convencional
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Disseminada
LM	Leishmaniose Mucosa
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>11</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>4.1. Leishmaniose .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Medicamentos disponíveis .....</b>	<b>20</b>
4.2.1 Antimoniais Pentavalentes de uso Sistêmico .....	21
4.2.2 Pentamidina .....	23
4.2.3 Anfotericina B .....	23
4.2.4 Pentoxifilina .....	26
4.2.5 Miltefosina .....	27
4.2.6 Medicamentos disponíveis .....	28
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, de transmissão vetorial que acomete o homem, provocando úlceras na pele e nas mucosas. É causada por protozoários do gênero *Leishmania* de diversas espécies, pertencentes a família *Trypanosomatidae*. No Brasil foram reconhecidas 7 espécies, das quais 6 pertencem ao subgênero *Viannia* e uma pertence ao subgênero *Leishmania*. As principais espécies do gênero que ocasionam a transmissão da doença no País são *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a LTA constitui umas das 18 doenças tropicais negligenciadas, representando um sério problema de saúde pública em 88 países distribuídos na Ásia, África, Europa e Américas, com registro anual de 1 a 1,5 milhões de casos. A maioria dos casos ocorre na Ásia, África e nas Américas. Nas Américas, a leishmaniose se apresenta muitas vezes na forma clínica cutânea, sendo que no Brasil ela representa cerca de 90% dos casos. Já a leishmaniose mucosa/mucocutânea em alguns municípios representa 3% a 6% dos casos, podendo chegar a 25% em municípios endêmicos e, ainda, tender a cronicidade. Entre as formas clínicas de manifestação, a leishmaniose visceral (LV) é mais grave que a LTA e, se não tratada, tende a levar ao óbito (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2018; VASCONCELOS *et al.*, 2018).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é responsável por registrar as notificações e casos de leishmaniose no Brasil. Os registros são realizados por meio de dados obrigatórios recolhidos pelo SINAN, que apurou durante o período de 2007 a 2014, no Brasil, 996 mortes totais provocadas pela LTA, sendo que, 841 dessas mortes ocorreram por outros fatores e 155 mortes ocorreram em decorrência da LTA (VASCONCELOS *et al.*, 2018).

A LTA é considerada uma doença tropical negligenciada por acometer principalmente populações de classe social baixa, que vivem em situações precárias e com difícil acesso a serviços de saúde. O controle da doença demanda medidas emergenciais, controle do vetor (fêmea de inseto hematófago do gênero *Lutzomyia*, conhecido como mosquito-palha) e disponibilidade terapêutica. Desta maneira, a OMS classifica a LTA como uma das seis doenças infecciosas mais relevantes, pois pode causar deformidades e apresentar elevado coeficiente de detecção. No Brasil, há extensa distribuição de registro de casos da LTA em todo o seu território, o que requer maiores cuidados, uma vez em que constitui de uma

afecção dermatológica com risco de provocar deformidades que culminam no comprometimento da vida psicossocial do indivíduo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Grande parte dos estudos descritos na literatura relacionam a LV com indivíduos imunossuprimidos, principalmente portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), que padecem da doença recém-adquirida ou que foi reativada de uma infecção antiga (BATISTA *et al.*, 2004). Sendo assim, as leishmanioses são de grande relevância como infecção oportunista entre pacientes com infecção por HIV, que residem ou residiram em zonas consideradas endêmicas para essas parasitoses (ALVES, 2004).

No Brasil, os medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde (MS) para o tratamento da LTA são limitados àqueles contendo os fármacos antimoniato de meglumina, isetionato de pentamidina, anfotericina B e, recentemente, a pentoxifilina e miltefosina. Com base nisso, este trabalho buscou elaborar uma revisão narrativa de modo a demonstrar que poucos avanços na terapêutica da LTA foram alcançados nos últimos anos, sendo a doença ainda é caracterizada como negligenciada e emergente. De modo específico, o trabalho propõe estudar as formulações disponíveis comercialmente, discutindo a farmacotécnica, as propriedades biofarmacêuticas e farmacológicas destes medicamentos, bem como a disponibilidade de medicamentos genéricos e a sua inclusão na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) correlacionadas à sua disponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) (CONITEC, 2018).

## 2 OBJETIVOS

- Elaborar uma revisão de literatura sobre as estratégias terapêuticas disponíveis no Brasil para o tratamento da LTA, abordando a toxicidade e eficácia dos medicamentos empregados;
- Avaliar as diferentes formas da LTA, considerando desde a forma de contágio até a evolução das diferentes formas clínicas e suas complicações;
- Estabelecer um comparativo entre os medicamentos comerciais disponíveis para tratamento da LTA com ênfase no perfil de segurança, aspecto econômico e características farmacotécnicas e biofarmacêuticas.

### 3 METODOLOGIA

Estudo realizado para elaboração de revisão bibliográfica narrativa, que foi conduzido por buscas nas bases de dados eletrônicas Portal Periódicos CAPES, PubMed e SciELO. Foram utilizados nos mecanismos de busca a combinação dos seguintes termos no início da pesquisa: “leishmaniose tegumentar”, “complicações”, “tratamento” e “medicamentos”, publicados em português e inglês. O critério de inclusão foram publicações considerando abordagens sobre medicamentos aprovados e inseridos na prática clínica, com registro e, portanto, passíveis de comercialização ou distribuição pelo SUS. Ainda mais, medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que possam ser usados no Brasil, incluindo informações sobre sua farmacocinética, farmacodinâmica, toxicidade e efeitos adversos. A coleta de dados procedeu-se a partir da seleção de 23 artigos publicados em periódicos e 05 livros, incluindo a Farmacopeia Brasileira 6<sup>o</sup> ed., para a revisão narrativa. Em seguida, foi realizada uma leitura seletiva com análise crítica e feita extração de informações de interesse.

Também foram realizadas buscas na página da Anvisa em fevereiro de 2021 para consultar os medicamentos indicados para o tratamento da LTA no Brasil, incluindo as bulas. Consultaram-se os medicamentos que estão com registro ativo, e também foram consultados os medicamentos indicados como marca referência por esta agência reguladora. De forma complementar, a pesquisa também incluiu dados do Ministério da Saúde quanto às diretrizes terapêuticas, aos medicamentos disponibilizados no SUS e à vigilância da LTA.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão narrativa, elaborou-se um levantamento bibliográfico sobre as estratégias terapêuticas disponíveis no Brasil para o tratamento da LTA, buscando atualidades sobre o tema. Para isso, uma abordagem sobre a toxicidade e eficácia dos medicamentos foi realizada, baseando-se nos medicamentos preconizados nas diretrizes atuais. Além disso, discutiram-se as diferentes formas da doença, considerando o contágio até a sua evolução para diferentes formas clínicas e complicações, o que é caracterizado como um fator agravante, pois provoca transtornos psíquicos e sociais nos indivíduos acometidos.

### 4.1. LEISHMANIOSE

As leishmanioses são consideradas doenças negligenciadas por acometerem principalmente populações de baixa renda, persistindo como relevante problema de saúde pública, com consideráveis taxas de incidência e prevalência no País. São consideradas doenças não contagiosas, causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, que são transmitidos por meio de vetores flebotomíneos infectados (PELISSARI et al., 2011; CONITEC, 2018). Especificamente, os vetores são as fêmeas de mosquitos hematófagos denominados flebotomíneos (Figura 1), insetos pertencentes à ordem Diptera, família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, gênero *Lutzomyia*, conhecidos regionalmente como mosquito-palha, tatuquira, birigui e outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

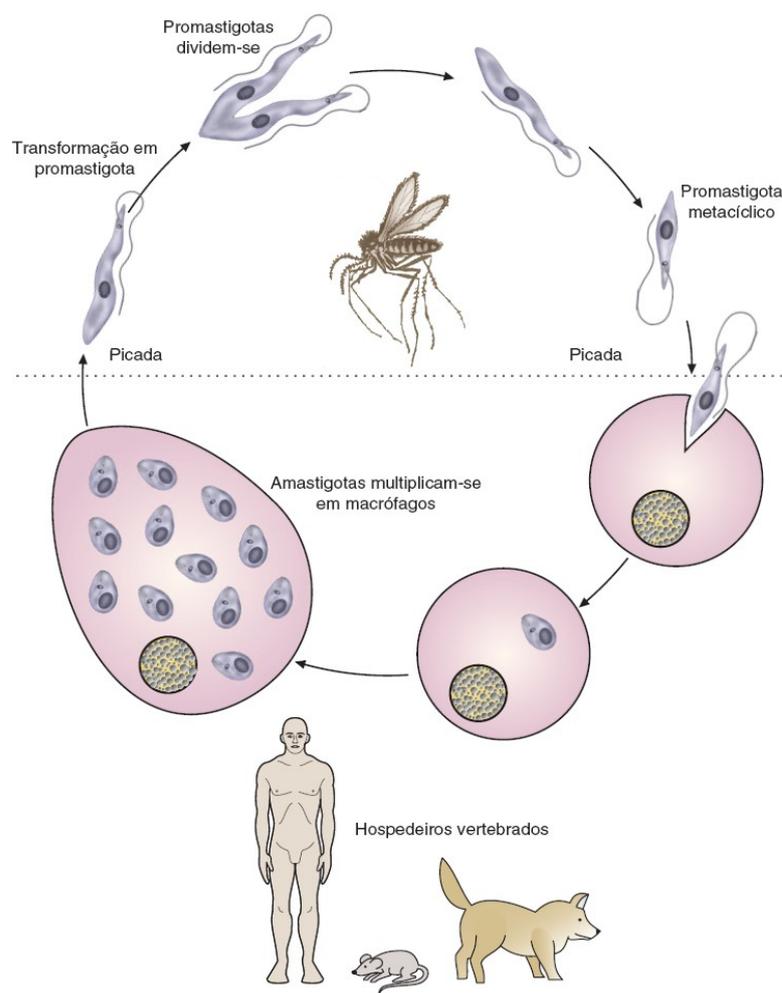
Figura 1 - Flebotomíneo, vetor da leishmaniose



Fonte: Diretoria de Vigilância Epidemiológica

As principais espécies envolvidas com a transmissão da LTA no Brasil são *L. whitmani*, *L. intermedia*, *L. umbratilis*, *L. wellcomei*, *L. flaviscutellata* e *L. migonei* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Os flebotomíneos são os hospedeiros invertebrados que são infectados pelo protozoário quando realizam o repasto sanguíneo em hospedeiros vertebrados parasitados pela forma amastigota (Figura 2). Uma variedade de mamíferos como roedores, marsupiais silvestres, animais domésticos e o homem são hospedeiros vertebrados do protozoário, que podem ser infectados quando fêmeas do vetor no processo de repasto sanguíneo inoculam formas promastigotas metacíclicas que parasitam os macrófagos (Figura 2) (NEVES *et al.*, 2005).

Figura 2 - Esquema do ciclo de vida da *Leishmania*.



Fonte: Ferreira (2021)

É importante destacar que existe um grande espectro de manifestações clínicas das leishmanioses. A forma mais grave é denominada como LV, sendo classificada como crônica e sistêmica, podendo levar a morte em mais de 90% dos casos se não tratada (PELLISSARI *et al.*, 2011; CONITEC, 2018).

A LTA possui diferentes formas de manifestação. Segundo Ferreira (2021), as formas da LTA classificam-se como leishmaniose tegumentar localizada ou cutânea (forma mais comum), leishmaniose cutânea difusa, leishmaniose cutaneomucosa e leishmaniose disseminada. Já Neves (2005), por outro lado, classifica as manifestações clínicas da LTA de acordo com os quadros 1 e 2.

A leishmaniose cutânea (LC) é caracterizada como uma infecção delimitada na derme com epiderme ulcerada, comumente indolor, que surge na área picada pelo vetor. A leishmaniose mucosa (ou mucocutânea) (LM) é caracterizada como uma infecção da derme,

com presença de úlceras, lesões metastáticas, passível de afligir cartilagens, bem como acometer mucosas das vias aéreas superiores, habitualmente secundária à lesão cutânea (Figura 3). Tais formas de manifestações clínicas são distinguidas baseando-se na região, aspecto clínico, imunológico e patológico da lesão, além da fisiopatogenia da zona picada e do agente transmissor, como descrito nos quadros 1 e 2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Figura 3 - Manifestações clínicas da LTA: **A.** Forma cutânea; **B.** Forma mucosa.



Fonte: Murback (2011)

Em síntese, a evolução da lesão ulcerada da LTA em suas formas clínicas, a LC e LM, são caracterizadas pelos seguintes estágios: estágio nodular, com epiderme intacta, infiltrado de macrófagos e abundância de parasitos; estágio de ulceração inicial superficial com infiltrado de linfócitos e macrófagos; estágio de úlcera profunda, com presença de processo inflamatório, lesões satélite e poucos parasitos. Após a cicatrização das lesões, ocorre leve fibrose dérmica e ausência de parasitos (NEVES, 2005).

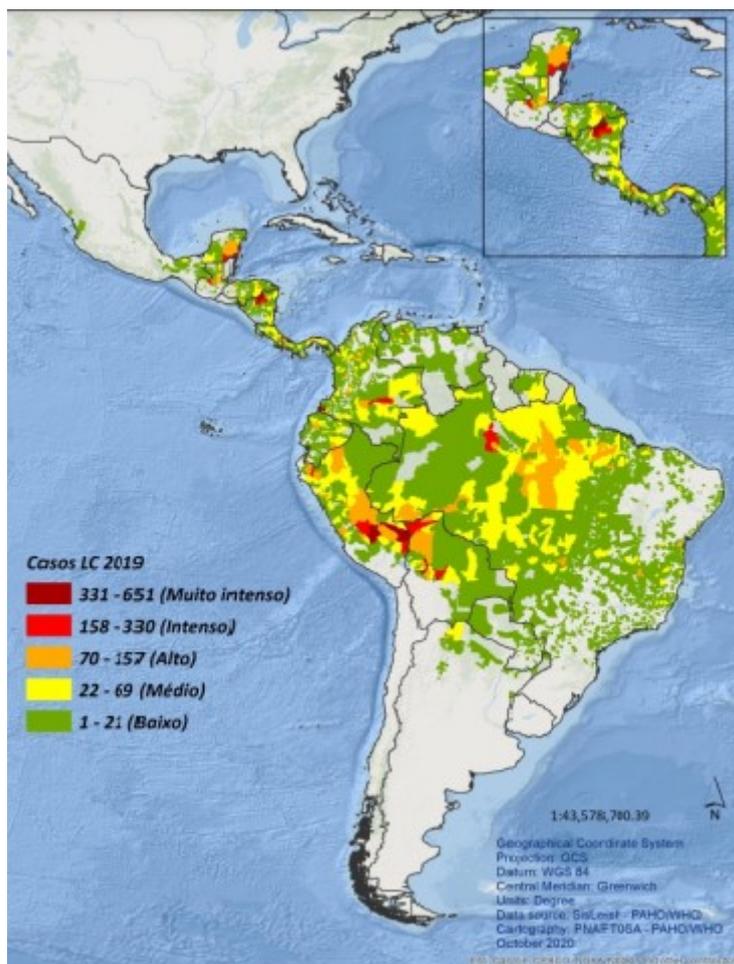
A forma cutânea é o tipo mais comum de leishmaniose de acordo com a CONITEC (2018), responsável por mais de 90% dos casos. Segundo o Ministério da saúde (2017), enquanto a manifestação clínica da LTA não depende apenas da espécie de *Leishmania* envolvida, mas também envolve o estado imunológico do indivíduo infectado. A doença apresenta baixo índice de óbitos, mas pode causar graves deformidades, impactando na autoestima, no convívio social e na capacidade laboral dos pacientes. No Brasil, no período de 2000 a 2009, foi registrada uma média de 24.684 casos confirmados de LTA no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Existe também a infecção inaparente, que é assintomática, fundamentada por testes sorológicos em casos sem lesão atual e antecedente de LTA, comumente encontrada em habitantes de áreas endêmicas em investigação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A LTA é considerada pela OMS como uma das seis mais importantes doenças infecciosas pelo seu alto coeficiente de detecção e a capacidade de produzir deformidades. 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 milhão de casos novos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2019).

Os países mais notificados no ano de 2019 foram Brasil (15.484), Colômbia (5.907), Peru (5.349), Nicarágua (3.321) e Bolívia (2.052), que juntos representam 77% dos casos na Região. A figura 4 demonstra a incidência e densidade de casos de LTA no continente americano em 2019. Nota-se que no Brasil, a região norte exibe maiores evidências de transmissão (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2020).

Figura 4 - Mapa da região das Américas apresentando casos de LTA.



Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde (2020)

Quadro 1 - Classificação da leishmaniose cutânea de acordo com suas apresentações clínicas conforme Neves (2005).

<b>Classificação clínica da leishmaniose cutânea</b>	<b>Características</b>	<b>Agente etiológico</b>
<b>Forma cutânea localizada</b>	Úlcera única ou múltipla com tendência a cura espontânea.	<i>Leishmania braziliensis</i> <i>Leishmania amazonensis</i> <i>Leishmania guyanensis</i>
<b>Forma cutânea disseminada</b>	Múltiplas lesões papulares (centenas) de aspecto acneiforme que acomete várias partes do corpo, principalmente face e tronco.	<i>Leishmania braziliensis</i> <i>Leishmania amazonensis</i> <i>Leishmania guyanensis</i>
<b>Forma recidiva cútis</b>	Ativação da lesão pelas bordas após cicatrização.	<i>Leishmania braziliensis</i> <i>Leishmania amazonenses</i>
<b>Forma cutânea difusa</b>	Lesão única de evolução lenta com desenvolvimento de placas e múltiplas nodulações não ulceradas que reveste áreas cutâneas.	<i>Leishmania amazonenses</i>

Fonte: Neves (2005).

Segundo o Ministério da Saúde (2017), a LTA é uma das afecções dermatológicas que merece maior atenção no Brasil, devido à sua magnitude, assim como pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano, e também pelo envolvimento psicológico, no campo social e econômico.

A LTA é uma doença relacionada com a pobreza. Ela afeta os mais pobres entre os pobres e está associada à desnutrição, deslocamento, condições precárias de habitação, analfabetismo, discriminação de gênero, deficiência do sistema imunológico e falta de recursos. Também está ligada a mudanças ambientais, como o desmatamento, construção de barragens, novos esquemas de irrigação e urbanização e migração de acompanhamento de pessoas não imunes a áreas endêmicas (CONITEC, 2018, p. 6).

Quadro 2 - Classificação da leishmaniose mucosa de acordo com suas apresentações clínicas conforme Neves (2005).

<b>Classificação clínica da leishmaniose mucosa</b>	<b>Características</b>	<b>Agente etiológico</b>
<b>Forma mucosa tardia</b>	Forma mais comum. Lesões associada às lesões cutâneas múltiplas ou de longa duração.	<i>Leishmania braziliensis</i>
<b>Forma mucosa sem lesão cutânea prévia</b>	Isolada clinicamente, associada a infecções subclínicas ou discretas lesões não ulceradas, sem percepção de cicatrizes.	<i>Leishmania braziliensis</i>
<b>Forma mucosa concomitante</b>	Forma incomum. Pode se relacionar com imunodeficiência. Lesão na mucosa ocorre à distância concomitantemente a lesão cutânea ativa.	<i>Leishmania braziliensis</i>
<b>Forma mucosa contígua</b>	Propagação direta de lesão cutânea localizada próxima a orifícios naturais, para a mucosa das vias aerodigestivas.	<i>Leishmania braziliensis</i> <i>Leishmania amazonensis</i>
<b>Forma mucosa primária</b>	Causada pela picada do agente transmissor na mucosa de lábios genitais.	<i>Leishmania braziliensis</i>

Fonte: Neves (2005).

Após a contaminação, pela picada do mosquito vetor, o período de incubação no homem ocorre na média de dois meses, podendo variar em períodos mais curtos ou mais longos, em uma faixa de duas semanas a dois anos.

A suscetibilidade da LTA é universal, sendo que a infecção e a doença não conferem imunidade ao paciente. Entretanto, populações da zona rural e de periferias do perímetro urbano são consideradas mais vulneráveis e afetadas pela doença. Entre os fatores que influenciam isso, pode-se destacar o crescimento desordenado da urbanização, mudanças do meio ambiente e do clima, redução de investimento na área da saúde pública e educação, inconstância em ações de controle, ambientação do vetor aos locais de intervenção humana, tal como o crescimento de depósitos de lixo urbano. Outros fatores que podem ser citados para a maior disseminação da LTA são: a redução de estudos relacionados aos vetores da doença; o aumento da incidência de comorbidades que podem levar ao imunocomprometimento, tal como a infecção pelo HIV; o difícil controle da doença em áreas urbanas com deficiência de saneamento básico e moradia e com pessoas vivendo em condições de desnutrição (GONTIJO *et al.*, 2004).

De acordo com o Ministério da Saúde (2017), pode-se dizer que atualmente, no Brasil, a LTA apresenta três padrões epidemiológicos característicos:

- Silvestre – É uma zoonose de animais silvestres. A transmissão ocorre em área de vegetação primária, que pode acometer o ser humano quando entra em contato com este ambiente, ocorrendo a epizootia.
- Ocupacional e lazer – A transmissão está associada ao desmatamento para construção de estradas, usinas hidrelétricas, construção de povoados, extração de madeira, atividades agropecuárias, realização de treinamentos militares e ecoturismo.
- Rural e periurbano em áreas de colonização – Este padrão está associado ao processo migratório, à ocupação de encostas e aos aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais.

A LC, conforme o Ministério da Saúde (2017), representa a manifestação clínica mais frequente, com lesões exclusivamente cutâneas que tendem à cicatrização. Normalmente, são únicas ou em pequeno número, mas em alguns casos, mais raros, as lesões podem ser numerosas, caracterizando a leishmaniose cutânea disseminada (LCD). Ainda mais, as lesões podem apresentar aspectos variados e a infecção secundária bacteriana resultar em um aspecto de lesões mais inflamadas, dolorosas e purulentas. Alguns indivíduos curam precocemente a lesão, mesmo sem procurar atendimento médico. Outros continuam por meses com a lesão e o processo de cicatrização é muito lento.

A localização intracelular das formas amastigotas no hospedeiro mamífero determina que anticorpos sejam ineficazes para o controle da infecção. Além de não terem influência no destino da infecção, os níveis de anticorpos circulantes são diretamente proporcionais à gravidade da doença e à atividade da infecção. Os títulos de anticorpos específicos são mais altos nas formas graves, multiparasitárias, como a LCD e a LV. Embora os níveis de anticorpos específicos na LM sejam mais baixos do que os encontrados na LCD, eles são superiores aos observados na LC. Os níveis de anticorpos tendem a ser baixos ou indetectáveis na LC não complicada. Considerando-se exclusivamente esta forma clínica, os níveis de anticorpos antileishmania são mais altos nos casos com lesões múltiplas que nos com lesão única. Após a cura clínica, os títulos dos testes sorológicos tendem a cair rapidamente (em poucos meses) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A manifestação da doença em uma determinada área depende basicamente da presença do vetor susceptível e de um hospedeiro/reservatório igualmente susceptível. A possibilidade

de que o ser humano, principalmente crianças desnutridas, venha em alguns casos a ser fonte de infecção pode conduzir a um aumento na complexidade da transmissão das leishmanioses (GONTIJO *et al.*, 2004).

De modo habitual e frequente, a LTA aflige a pele e mucosas, possui baixa recuperação natural com impactos psicossociais, além de registro de óbitos. À vista disso, a terapêutica é crucial, principalmente como método de controle para essa enfermidade e evitar deformações (RODRIGUES, 2020).

#### 4.2 MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS

A terapêutica da LTA é desafiadora, uma vez que os medicamentos disponíveis apresentam toxicidade significativa e os critérios de cura são complexos. Mesmo seguindo o protocolo clínico recomendado em diretrizes específicas, é frequente a ocorrência de recidivas, podendo haver comprometimento mucoso.

Os principais medicamentos disponíveis para o tratamento da LTA estão na forma de formas farmacêuticas sólidas e líquidas. Sendo, as sólidas compreendidas por comprimidos e cápsulas, contendo princípio ativo e adjuvantes, possuem melhor estabilidade físico-química, facilidade na administração e precisão na dosagem, porém não é possível ajustar a dose no produto final. Já as líquidas são apresentadas como soluções e suspensões injetáveis estéreis, ambas atribuídas à administração por via parenteral, utilizadas principalmente quando é desejável resposta rápida, quando o princípio ativo é inativado por outra via de administração ou incompatível com outro tipo de forma farmacêutica (AULTON E TAYLOR, 2016).

Normalmente, o medicamento de primeira escolha no tratamento da LTA são os antimoniais pentavalentes (antimoniato de meglumina na forma de soluções injetáveis), utilizados há décadas para tratar leishmanioses, e que atualmente são preconizados pela OMS em dosagens entre 10 a 20mg/Sb<sup>+5</sup>/Kg/dia, durante 20 a 30 dias. Porém, apresentam a desvantagem de provocar efeitos colaterais graves no sistema cardiovascular, além de poderem ocasionar alterações hepáticas e renais. Outra desvantagem desse medicamento é a administração por via parenteral (intravenosa - IV ou intramuscular - IM), devendo o paciente ser direcionado a uma unidade de saúde para receber a injeção. Dessa forma, há relatos frequentes de casos de abandono ou interrupção do tratamento pelos pacientes. Em casos de resistência aos antimoniais, intolerância ou contraindicações, os medicamentos de segunda escolha são as formulações contendo pentamidina e a anfotericina B, esta última estando

disponível nas formas para administração parenteral denominada desoxicolato de sódio e lipossomas, que diferem expressivamente quanto ao custo e incidência de efeitos adversos. Por isso, a escolha do tratamento deve levar em consideração a avaliação cardíaca, hepática e renal do paciente, ao mesmo tempo em que se avalia o custo do tratamento de acordo com os fatores socioeconômicos regionais (LIMA *et al.*, 2007).

Em comparativo ao preconizado pela OMS, no Brasil, o MS preconiza para a terapêutica da LTA, os antimoniais pentavalentes ( $Sb^{5+}$ ), anfotericina B (lipossomal e desoxicolato), pentamidina, todas de uso sistêmico e recentemente a pentoxifilina como opção terapêutica para os casos de LM, em associação ao antimoniato (CONITEC, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Recentemente, houve a inserção da miltefosina no SUS, um medicamento que possui eficácia semelhante e com menores efeitos prejudiciais quando comparado com o antimoniato de meglumina. Também possui benefício de ser um fármaco de uso oral, o que favorece melhor adesão ao tratamento, formulada em cápsulas é comercializada em duas concentrações: 10mg e 50mg (CONITEC, 2018).

Na literatura, outros fármacos considerados como alternativas possíveis são o alopurinol e imidazólicos, além de tratamentos locais como termoterapia, crioterapia, paromomicina tópica e imiquimode (RODRIGUES, 2020).

#### 4.2.1 Antimoniais Pentavalentes de uso Sistêmico

No Brasil sua forma comercial é a Glucantime® (antimoniato de meglumina) solução injetável com ampolas de 5 ml de solução composta por 81 mg de  $Sb^{5+}$  por ml, de uso intravenoso (IV) ou intramuscular (IM). Conforme as recomendações da OMS e MS é o fármaco de primeira escolha no tratamento LTA, com exceção de casos especiais que envolvam idosos, gestantes, pacientes com comorbidades ou coinfeção, pois demanda tratamento diferente, como a utilização de terapêutica local e anfotericina B. É uma formulação simples, na forma de solução estéril, contendo o metabissulfito de potássio e sulfito de sódio como agentes antioxidantes e a água para injetáveis como solvente.

Sua ação se dá de modo direto e indireto. O modo direto ocorre por interação do fármaco com o parasito (RODRIGUES, 2020).

Parece que o antimônio é capaz de alterar o potencial redox tiol da célula induzindo o efluxo de tiol intracelular e inibindo a tripanotona redutase. Uma enzima específica do parasito, TDR1, pode catalisar a conversão de antimônio V para

antimônio III usando glutatona como redutor. A enzima antimônio redutase, ACR2, também reduz o antimônio V e aumenta a sensibilidade ao mesmo. O tiol, incluindo tiol parasito-específico como glicilcisteína, pode reduzir antimônio V para antimônio III de forma não enzimática. Há possibilidade de que mais de um mecanismo seja responsável pela ativação da droga. (LIMA et al, 2007, p. 112).

O modo indireto baseia-se na modulação da resposta imune do hospedeiro a partir do uso do antimônio, aumentando a atividade fagocítica de neutrófilos e monócitos; e citocinas pró-inflamatórias como TNF alfa, interleucinas beta, 6 e 8 (RODRIGUES, 2020).

Destaca-se que a terapêutica com antimoniatos pela desvantagem de apresentar muitos efeitos adversos, como artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, fraqueza, cefaleia, tontura, febre e reações cutâneas. Também foram reportados graves distúrbios cardíacos, hepáticos, pancreáticos, renais ou hematológicos, que demandam alteração ou suspensão do tratamento. Por causa desses fatores, a fim de melhorar a segurança do tratamento é recomendado à realização de exames laboratoriais e eletrocardiograma, uma vez por semana durante o período terapêutico com esse fármaco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Outra desvantagem na utilização desse medicamento é a dependência de múltiplas injeções que desfavorecem a adesão ao tratamento. Por isso, os esquemas do tratamento têm sido modificados quanto à dose e duração. Isto se deve ao fato que, cada paciente tem uma resposta ao tratamento com antimoniais que pode variar de acordo com fatores como a cepa do parasito, o estado imunológico do paciente e a forma clínica. (De LIMA *et al*, 2007; RODRIGUES, 2020).

De acordo com a literatura as taxas de cura variam entre 60-90% e se relacionam com o espaço geográfico e a espécie de *Leishmania* (De LIMA *et al*, 2007; RODRIGUES, 2020).

Segundo Lima e colaboradores (2007), a cicatrização das lesões cutâneas e mucosas pode ocorrer entre quatro e seis semanas após o tratamento. Dessa forma, a retomada do tratamento deve ser postergada, o que permite ao paciente menor acometimento pelos efeitos tóxicos do tratamento. Em casos de LC tratados com Glucantime<sup>®</sup>, não houve diferença no tempo de cicatrização entre adultos e crianças, em esquemas intermitentes e ininterruptos, nem entre doses altas e baixas. Em caso de contraindicações, intolerância e resistência aos antimoniais, o tratamento de segunda linha é o mais indicado. O fármaco de segunda escolha é o isotionato de pentamidina. Segundo Lima (2007, p. 113), estudo comparativo entre o isotionato de pentamidina 4mg/kg/dia, três aplicações, IM, por uma semana, e o Glucantime 20mg SbV/kg/dia por via endovenosa, durante vinte dias, demonstrou eficácia semelhante

(71,05% e 73,17% respectivamente). Porém, a pentamidina apresentou menor toxicidade cardíaca e menor tempo da terapêutica.

#### 4.2.2 Pentamidina

A pentamidina pertence à classe das diamidinas, é apresentada como isetionato (Di-B-Hidroxietano Sulfonato) de pentamidina. Apresenta-se em frasco ampola contendo 300 mg do sal, administrado por via injetável (IM ou IV). Também apresenta considerável toxicidade, podendo apresentar limitada eficácia no tratamento da LTA e podendo haver manifestação de resistência. Sabe-se que seu mecanismo de ação ocorre por inibição dos processos de replicação e transcrição, através da união entre a diamidina e o DNA do cinetoplasto do parasito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; RODRIGUES, 2020).

Os efeitos adversos mais comuns são dor, induração e abscessos estéreis na aplicação por via IM. Também ocorrem náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaleia, hipotensão, lipotímias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. Não é aconselhado ultrapassar uma dose total de 2 g em pacientes durante tratamento de *diabetes mellitus* tardio, pois pode ocasionar hipoglicemia em decorrência de toxicidade em células pancreáticas (De LIMA *et al*, 2007; RODRIGUES, 2020). Deste modo, possui contraindicação em casos de *diabetes mellitus*, intolerância à glicose, gestação, aleitamento, crianças menores de um ano, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças cardíacas ou hipersensibilidade aos componentes do medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

#### 4.2.3 Anfotericina B

De acordo com Lima *et al*, (2007), outro fármaco utilizado tratamento da LTA, também de segunda escolha é o agente antimicrobiano anfotericina B. Este fármaco tem como mecanismo interagir com o ergosterol da membrana celular, formando poros que alteram a permeabilidade celular e o balanço iônico, causando morte celular. A terapêutica com anfotericina B está associada a efeitos adversos graves, como nefrotoxicidade e toxicidade hematológica. Esse fármaco possui diferentes preparações comerciais, como a formulação convencional, Anforicin B, que é administrada na forma de dispersão coloidal com desoxicolato de sódio, pois a anfotericina B é praticamente insolúvel em meio aquoso com

pH neutro, o que dificulta sua infusão intravenosa. A anfotericina B (Quadro 3) apresenta-se na forma de pó líofilo injetável. É a formulação mais simples, que contém o desoxicolato de sódio como um agente para auxiliar na dispersão do ativo na preparação reconstituída. Nesta formulação, o fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, hidróxido de sódio e ácido clorídrico são usados como agentes para ajuste de pH da preparação. Porém sua toxicidade estimulou o desenvolvimento de alternativas mais modernas e associadas à maior eficácia e menor toxicidade. Por isso, a incorporação do fármaco em lipossomas e formulações lipídicas foi realizada com o propósito de vetorizar a anfotericina B às células-alvo, aumentando a eficácia do fármaco e reduzindo seus possíveis efeitos indesejáveis (DORA & SOUZA, 2005; FALCI & PASQUALOTTO, 2015).

As formulações de anfotericina B desenvolvidas com carreadores lipídicos que estão disponíveis comercialmente são: Ambisome<sup>®</sup>, que consiste em lipossomas unilamelares em escala nanométrica; e Abelcet<sup>®</sup>, constituída por lipídios complexados com anfotericina B. A formulação denominada Amphocil<sup>®</sup>, formada por um complexo estável de anfotericina B e sulfato de coleslerila sódica não está mais disponível no País (DORA & SOUZA, 2005).

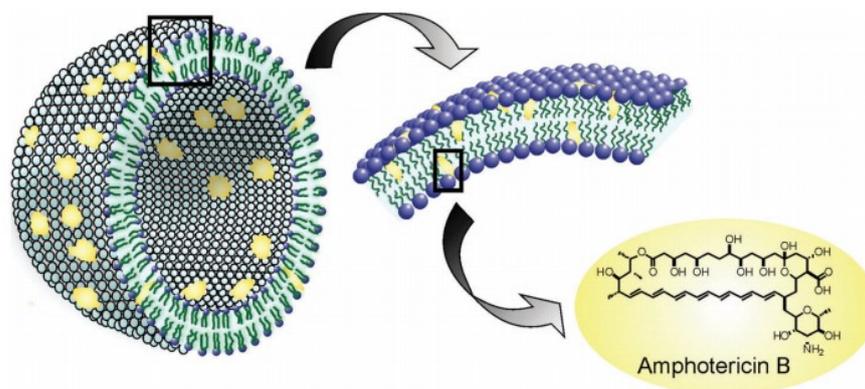
De acordo com Dora & Souza (2005, p. 189), estudos em animais e humanos demonstraram redução significativa de toxicidade renal e hematológica com o uso dessas novas formulações em relação à anfotericina B convencional (ABDOC).

A formulação clássica de anfotericina B (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 grande parte dos doentes. A anfotericina B em lipossomas é uma alternativa terapêutica de alto custo, com equivalência de eficácia e menor toxicidade comparada à formulação desoxicolato.

De acordo com Marques (2019), o medicamento Ambisome<sup>®</sup> é fundamentado na nanotecnologia, com o desenvolvimento de lipossomas que se mantiveram estáveis a 37 °C no fluxo sanguíneo, sem desorganização de sua estrutura fosfolipídica. Nesta formulação, o fármaco é inserido em uma estrutura vesicular, composta por dupla camada lipídica de lipossomas unilamelares, constituídos por fosfatidilcolina de soja hidrogenada e diastearoil fosfatidilcolina estabilizada com colesterol. De maneira que, a carga lipídica negativa do lipossoma interage com o grupo amina (catiônico) do fármaco e permite sua inserção na vesícula lipossomal conforme demonstrado na Figura 5. Dessa forma, ainda segundo Marques (2019), os componentes da formulação estão na forma de pó estéril liofilizado que originam

lipossomas de aproximadamente 80 nm de diâmetro quando reconstituídos em água no momento da administração.

Figura 5 - Representação esquemática da formulação lipossomal da anfotericina B



Fonte: Gutiérrez *et al.* (2015)

Essa formulação lipossomal é fagocitada por macrófagos após administração sistêmica por via intravenosa. A fagocitose dos lipossomas pelos macrófagos é uma estratégia de vetorização do fármaco, pois este é o local onde se abriga o parasita. A partir disso, a eficácia da anfotericina B aumenta, reduzindo os efeitos adversos do fármaco. Entretanto, se faz necessário dose-teste do fármaco devido a relatos de reações anafiláticas. De forma geral, estas formulações lipossomais têm menor nefrotoxicidade que a anfotericina B desoxicolato e podem ser usadas em doses altas por curto tempo. Com base no exposto, o MS considera a anfotericina B desoxicolato como tratamento de primeira escolha em pacientes com LTA com coinfeção por HIV, exceto maiores de 50 anos, gestantes, pacientes com comorbidades cardíacas, hepáticas ou renais. Nesses casos citados, o MS recomenda a forma lipossomal como primeira escolha de tratamento. Como descrito, embora os efeitos adversos sejam semelhantes entre a anfotericina B lipossomal e a anfotericina B desoxicolato, a intensidade e frequência destes é reduzida a partir da administração da formulação lipossomal. Porém, em ambos os casos se recomenda administração em ambiente hospitalar. Estudos apontaram expressiva taxa de cura na terapêutica da LTA com o uso de anfotericina B lipossomal, com valores de 80-100% (De LIMA *et al.*, 2007; DORA & SOUZA 2005; RODRIGUES, 2020).

Sendo assim, pode-se afirmar que a terapêutica utilizando as formulações de anfotericina B vetorizadas em lipídios é vantajosa, principalmente para os pacientes que não se adequam à formulação convencional. O maior fator limitante do uso das formulações baseadas em nanotecnologia (complexo lipídico e lipossomas unilamelares) é o seu alto custo.

#### 4.2.4 Pentoxifilina

A pentoxifilina possui forma farmacêutica sólida, comprimido revestido de liberação prolongada com 400 mg de fármaco, pertence ao grupo dos vasodilatadores periféricos de características hemorreológicas, também possui atividade em processos inflamatórios, com ação inibitória sobre o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Ocorreu recentemente implantação de tal fármaco como alternativa terapêutica para quadros de LM, combinado ao antimoniato, de acordo com a Portaria nº 67, de 19 de novembro de 2015, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS). (ALMEIDA & SANTOS, 2011; CONITEC, 2015).

Estudos mostraram que o fármaco atua como imunomodulador no tratamento da LTA, porém não deve ser utilizado de maneira isolada e sim em associação com o antimoniato de meglumina, segundo as recomendações da OMS e do MS, que também preconiza a sua não utilização em coinfeção pelo HIV, imunossuprimidos e portadores de insuficiência renal, hepática ou cardíaca. Quando comparado com terapias tradicionais, o tempo de cura é menor, além de reduzir a toxicidade da terapêutica com o antimoniato, resultando em melhoria na taxa de recuperação. A eficácia deste tratamento é influenciada conforme a localidade e espécie de *Leishmania* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; RODRIGUES, 2020).

Possui efeitos adversos como rubor facial com sensação de calor e distúrbios gastrintestinais, como sensação de pressão gástrica, plenitude, náusea, vômito ou diarreia (RODRIGUES, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017).

Conforme apresentado no Quadro 4, a pentoxifilina é o ativo usado no tratamento da LTA com mais opções disponíveis, havendo quatro medicamentos atualmente com registro ativo no País. O medicamento referência (EMS S/A) e o genérico (GERMED) contêm a mesma composição qualitativa de excipientes. Os excipientes que compõe o núcleo do comprimido de liberação prolongada são povidona (aglutinante), hipromelose (forma a matriz de liberação prolongada), celulose microcristalina (diluente), estearato de magnésio (lubrificante). O revestimento é composto de álcool polivinílico (solvente), dióxido de titânio (pigmento), macrogol (formador de película), talco (deslizante), corante laca vermelho eritrosina (corante). O medicamento similar da União Química possui composição diferente, sendo o núcleo composto de povidona (aglutinante), hipromelose (forma a matriz de liberação prolongada), celulose microcristalina (diluente), estearato de magnésio (lubrificante) e

dióxido de silício (deslizante). O revestimento é composto de dióxido de titânio (pigmento), macrogol (formador de película), talco (deslizante), corante eritrosina (corante). Os dados do medicamento genérico da FURP não foram encontrados.

#### 4.2.5 Miltefosina

A miltefosina é um agente antineoplásico, foi desenvolvido para tratar metástases cutâneas em carcinomas mamários. Posteriormente, estudos demonstraram eficácia e segurança na terapêutica das leishmanioses. Sua ação se dá por atividade na membrana celular da *Leishmania* resultando em apoptose. (CONITEC, 2018).

A inserção da miltefosina no SUS representa um avanço terapêutico em razão de ser o primeiro fármaco efetivo disponível para o tratamento de pacientes por via oral. Pode ser usado em pacientes com diagnóstico confirmado de LTA, apresentando-se em formulações do tipo cápsulas (em doses de 10mg e 50mg), é comercializada como Miltex©, forma genérica e Impavido© pelo laboratório Paladin no Canadá. Assim, o tratamento é favorecido em regiões de difícil acesso a serviços de saúde que conseqüentemente são aquelas mais afetadas pela doença. Dessa forma, o medicamento é disponibilizado após o diagnóstico de LTA e o paciente é tratado no seu próprio lar, o que propicia uma maior adesão ao tratamento (CONITEC, 2018; RODRIGUES, 2020; RAMOS, 2015). A miltefosina foi licenciada em 2002 na Índia como um tratamento de primeira linha para LV, com o medicamento administrado por via oral (Dorlo; Balasegaram; Beijnen; de Vries, 2012).

Deve-se considerar que a sensibilidade do parasito a miltefosina foi variável, dependendo da espécie, em estudos clínicos realizados em diferentes localidades no mundo (FERREIRA, 2021).

Em 2018, o medicamento foi incorporado no SUS, porém, só recentemente, em março de 2021, a miltefosina teve seu lançamento anunciado no SUS (SINCOFARMA/SP, 2021).

De acordo com a nota informativa nº 13/2020, A Portaria nº 3.047, de 28 de novembro de 2019, incluiu a miltefosina ao Anexo II da Rename, atribuindo à competência do seu financiamento, aquisição e distribuição aos estados e Distrito Federal, ao Ministério da Saúde por intermédio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica.

Decisão: Incorporar a miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada

pela Portaria nº 60 de 31 de outubro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 31 de outubro de 2018, seção 1, página 40 (CONITEC, 2018, p. 3).

Esse medicamento não deve ser utilizado em casos de gravidez, pois tem potencial efeito teratogênico, de hipersensibilidade à miltefosina ou a qualquer componente da fórmula e em síndrome de Sjögren-Larsson. De modo geral, outros efeitos adversos limitam-se ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, que geralmente não promovem a suspensão do tratamento.

Estudos apresentaram vantagem ao uso da miltefosina no tratamento da LTA quando comparado ao antimoniato de meglumina, com eficácia semelhante ou superior, além de oferecer segurança, eventos adversos de menor gravidade. Possui possibilidade de uso em pacientes com doenças cardíacas, o que é desaconselhado em outras farmacoterapias para as leishmanioses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017, 2018; RODRIGUES, 2020).

Todos os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da LTA são de uso exclusivamente parenteral, além de apresentarem fatores limitantes, a saber: a necessidade de acompanhamento especializado durante o uso do antimoniato, pois este fármaco pode causar disfunções renal, hepática, pancreática ou cardíaca; em alguns casos, a necessidade de hospitalização com controle laboratorial rigoroso, em função das toxicidades cardíaca e renal associadas à anfotericina B e dada a ocorrência de hipoglicemia e hipotensão relacionada à utilização do isetionato de pentamidina, podendo desencadear diabetes insulino dependente (CONITEC, 2018, p. 7).

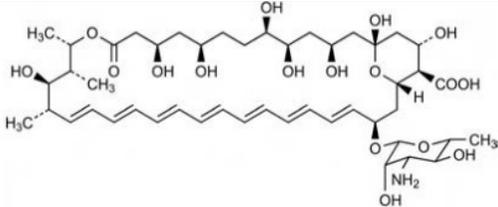
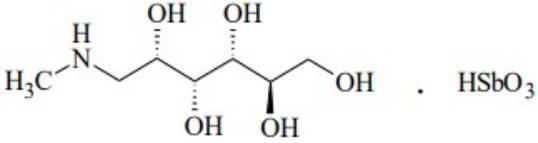
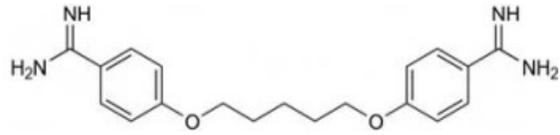
A tabela 1 apresenta um compilado de algumas características e propriedades físico químicas dos fármacos utilizados no tratamento da LTA, fundamentais na farmacodinâmica e farmacocinética, além de serem informações importantes para otimização de bioativos mais eficientes.

#### **4.2.6 Medicamentos disponíveis**

Foi realizada pesquisa por meio de buscas na página da Anvisa dos medicamentos disponíveis no Brasil para o tratamento da LTA e discutidos nesse trabalho. Foram encontrados os resultados esboçados nos Quadros 3 e 4, com detalhamento das informações sobre estes medicamentos.

O resultado encontrado no site da Anvisa demonstrou apenas um fabricante com registro ativo de medicamento contendo antimoniato (Glucantime<sup>®</sup>), três fabricantes com registro ativo de apresentações contendo anfotericina B, porém em apresentações de formulações diferentes, quatro fabricantes com registro ativo de apresentações contendo pentoxifilina. Não foram encontrados informações sobre registros ativos de apresentações contendo pentamidina e miltefosina. Desta forma, evidencia-se que pode ocorrer um risco de desabastecimento dos medicamentos utilizados na terapêutica da LTA, pois há poucos fabricantes disponibilizando estas formulações no mercado. Tal fato deve ser tratado como problema relativo à saúde pública.

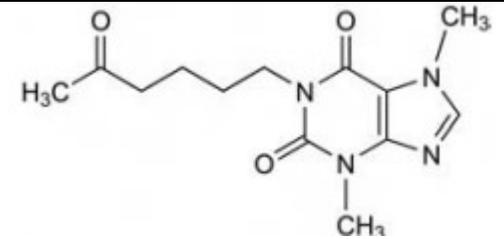
Tabela 1 - Características e propriedades físico químicas dos fármacos utilizados no tratamento da LTA.

Fármaco	Massa Molecular	Característica	Solubilidade	Absorção e permeabilidade	pKa	Log P	Estrutura
Anfotericina B	C <sub>47</sub> H <sub>73</sub> NO <sub>17</sub> 924,1 g/mol	Pó amarelo a laranja.	Insolúvel em água, etanol e clorofórmio. Solúvel em propilenoglicol, 1:200 de dimetilformamida, 1:20 de DMSO.	Má absorção gastrointestinal e insignificante biodisponibilidade e por via oral (alta hidrofobicidade).	5,5 10,0 <sup>b</sup>	0,8	
Antimoniato de meglumina	C <sub>7</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>8</sub> Sb 365,98 g/mol	Pó branco, levemente amarelo.	Solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.	Após administração IM é rapidamente absorvido.	Grupo amino: 10,26 Grupo ácido antimônico: 2,10	Dados não disponíveis	
Pentamidina	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 340,4 g/mol	Cristal ou pó branco higroscópico.	Solúvel em 1:10 de água, ligeiramente solúvel em etanol. Insolúvel em acetona, clorofórmio e éter.	Não é bem absorvida oralmente.	12,1	2,8	

Fonte: Elaborado pelo autor

\* DMSO, dimetilsulfóxido; pKa, constante de dissociação ácida; log P, coeficiente de partição.

Tabela 1 - Características e propriedades físico químicas dos fármacos utilizados no tratamento da LTA (continuação).

Fármaco	Massa Molecular	Característica	Solubilidade	Absorção e permeabilidade	pKa	Log P	Estrutura
Pentoxifilina	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 278,3 g/mol	Pó branco cristalino	Solúvel em água, clorofórmio e metanol, ligeiramente solúvel em éter e etanol. Facilmente dissolúvel em solventes aquosos e orgânicos. A solubilidade em etanol e DMSO é de 1,25 e 0,8 mg/mL, respectivamente, enquanto em solução tampão de fosfato (pH 7,2) ou água é $\geq 2,5$ mg/mL	Após a administração oral, a absorção é rápida e praticamente completa.	0,3	0,3	
Miltefosina	C <sub>21</sub> H <sub>46</sub> NO <sub>4</sub> P 407,568 g/mol	Pó cristalino, branco ou quase branco, higroscópico		Após administração oral, é lentamente absorvida pelo trato gastrointestinal com biodisponibilidade absoluta de 82% em ratos e 94% em cães.	Grupo fosforil (pKa~2)	Anfifílico	

Fonte: Elaborado pelo autor

\* DMSO, dimetilsulfóxido; pKa, constante de dissociação ácida; log P, coeficiente de partição.

Quadro 3 – Resultado da pesquisa no site da Anvisa sobre os medicamentos administrados por via parenteral no tratamento da LTA, com registro ativo.

<b>Medicamento (Nome comercial)</b>	<b>IFA</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Classificação</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>	<b>Excipientes</b>
Glucantime	Meglumina (antimoniato)	Sanofi Medley	R	Solução injetável 300 mg/mL	Via parenteral (intravenosa ou intramuscular)	Metabissulfito de potássio, sulfito de sódio, água para injetáveis
Abelcet	Anfotericina B “complexo lipídico”	Teva Farmacêutica	R	Suspensão injetável 5 mg/ML		DMPC, DMPG, cloreto de sódio e água para injeção
Anforicin B	Anfotericina B “desoxicolato”	Cristália	S	Pó liófilo injetável 50 mg/10 mL	Via intravenosa	Desoxicolato de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, hidróxido de sódio e ácido clorídrico
Ambisome	Anfotericina B “lipossomal”	United Medical	R	Pó para solução injetável 50 mg/12 mL		Fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, distearoil fosfatidilglicerol sódico, racealfatocoferol, sacarose, succinato dissódico hexaidratado, hidróxido de sódio e ácido clorídrico

Fonte: Elaborado pelo autor

\* R, referência; S, similar; G, genérico; DMPC, L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilcolina; DMPG, L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilglicerol.

Quadro 4 – Resultado da pesquisa no site da Anvisa sobre os medicamentos administrados por via oral no tratamento da LTA, com registro ativo.

<b>Medicamento (Nome comercial)</b>	<b>IFA</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Classificação</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Excipientes</b>
Pentoxifilina		EMS S/A	R		Povidona, hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, corante laca vermelho eritrosina
Vascer	Pentoxifilina	União Química	S	Comprimido revestido de liberação prolongada 400mg	Povidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, talco, dióxido de silício, hipromelose, corante eritrosina, macrogol e dióxido de titânio
Pentoxifilina		Fundação para o remédio popular (FURP)	G		Dados não encontrados
Pentoxifilina		GERMED	G		Povidona, hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, corante laca vermelho eritrosina

Fonte: Elaborado pelo autor

\* R, referência; S, similar; G, genérico.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de grande relevância a realização de estudos de revisão de literatura sobre medicamentos disponíveis para o tratamento da LTA no Brasil. Torna-se ainda mais importante, ao desenvolver esta abordagem centrada na rede pública de saúde e no tratamento de uma doença negligenciada e emergente que afeta principalmente populações em condições de vulnerabilidade socioeconômica. Percebe-se que ao longo do tempo houveram poucos avanços no esquemas terapêuticos e protocolos clínicos para tratamento da LTA, sem significativa introdução de fármacos e/ou formulações mais eficazes ou que reduzissem a toxicidade do tratamento e os custos com a medicação. A introdução da miltefosina, anunciada recentemente para tratar a LTA, com administração por via oral, pode representar um avanço em relação às opções de medicamentos disponíveis, sobretudo aqueles administrados por via parenteral. Os medicamentos amplamente usados até o momento são de administração parenteral em doses múltiplas, então novos avanços serão significativos ao buscar vias de administração mais toleráveis ao paciente, preferencialmente medicamentos administrados por via oral, aumentando a adesão ao tratamento. Outro aspecto de relevância, é a discussão acerca dos efeitos adversos dos medicamentos usados para tratamento da LTA, que podem causar problemas graves como comprometimentos das funções cardíacas, renais e hepáticas. Por isso, muitas vezes, a leishmaniose é descrita como “a doença negligenciada das negligenciadas”. Neste sentido, ao considerar que há vários fatores relativos a terapêutica da LTA que dificultam o seu tratamento, podendo em muitos casos levar ao abandono do tratamento pelo paciente, tornou-se importante discutir fatores que levam à persistência da doença, ao aumento da resistência do parasita, a falha terapêutica e ao potencial para evolução do quadro clínico, provocando lesões graves com deformidades e incapacidades funcionais no paciente. Estes últimos poderão afetar desde o seu convívio social até ocasionar complicações emocionais aos indivíduos acometidos. Por isto, este trabalho evidencia que há indicativos que por se tratar de uma doença negligenciada, os grupos sociais em situação de vulnerabilidade são mais comumente infectados pela LTA e também são mais acometidos pelos sintomas e lesões relacionados à evolução da doença. Deste modo, esta revisão narrativa teve uma abordagem centrada em aspectos relativos à atuação do farmacêutico no tratamento da LTA, por se tratar de um profissional que pode atuar nas diferentes etapas da cadeia produtiva do medicamento, seja no desenvolvimento e produção de novos fármacos e medicamentos, até seu papel no cuidado a saúde do paciente, promovendo a adesão ao

tratamento e atuando de modo colaborativo e em parceria multiprofissional no acompanhamento dos mesmos.

## REFERÊNCIAS

- ABELCET. Juliana Couto Carvalho de Oliveira. Rio de Janeiro: Laboratórios Bagó do Brasil S.A, 2013. Bula de Remédio
- ALMEIDA, O. L. S.; SANTOS, J. B. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: A systematic literature review. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 86, n. 3, p. 497–506, 2011.
- ALVES, W. A.; BEVILACQUA, P. D. Reflexões sobre a qualidade do diagnóstico da leishmaniose visceral canina em inquéritos epidemiológicos: o caso da epidemia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1993-1997. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, p. 259-265, 2004.
- AMBISOME. Gilson Hirata Kobori. São Paulo: United Medical Ltda. Bula de Remédio.
- ANFORICIN B. Jose Carlos Módolo. Itapira: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Bula de Remédio.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- BATISTA, I. L. et al. A leishmaniose visceral como doença oportunista em um geronte portador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). **Revista APS**, v. 7, n. 2, p. 119-24, 2004.
- CONITEC. **Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar**. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2018.
- CONITEC. **Pentoxifilina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Mucosa**. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2015.
- DEMICHELI, C. *et al.* Physico-chemical characterization of meglumine antimoniate. **BioMetals**, v. 12, n. 1, p. 63-66, 1999.
- DE LIMA, E. B. *et al.* Tratamento da leishmaniose tegumentar Americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 2, p. 111–123, 2007.
- DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Leishmaniose Tegumentar Americana**: informações para a população. Santa Catarina: Secretaria de Estado da Saúde. Disponível em:  
[http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/Leishmaniose\\_Tegumentar\\_Americana\\_Para\\_populacao.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/Leishmaniose_Tegumentar_Americana_Para_populacao.pdf). Acesso em 24 mar. 2021.
- DORA, C. L.; SOUZA, L. C. Novas formas comerciais de anfotericinina B. **Revista de Ciências Médicas**, v. 14, n. 2, p. 187–197, 2005.

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. 2576-1597, 2012.

FALCI, D. R.; PASQUALOTTO, A. C. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. **Clinical & Biomedical Research**, v. 35, n. 2, p. 65–82, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/2357-9730.56021> Acesso em: 24 mar. 2021.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. **Insumos Farmacêuticos e Especialidades: Volume II – Monografias**. 6ª ed. Brasília, 2019.

FERREIRA, M. U. **Parasitologia Contemporânea**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koong, 2021. 336 p.

FIOCRUZ. **As Leishmanioses**. Laboratório de Imunomodulação – Departamento de Protozoologia/IOC. Disponível em: <http://www.dbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/pentamidinas.htm> Acesso em: 24 mar. 2021.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, p. 338-349, 2004.

GLUCANTIME. Mauricio R. Marante. Suzano: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2019. Bula de Remédio

GUTIÉRRES, V. *et al.* New approaches from nanomedicine for treating leishmaniasis. **Article in Chemical Society Reviews**. 2015. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/283077611\\_New\\_Approaches\\_from\\_Nanomedicine\\_for\\_Treating\\_Leishmaniasis](https://www.researchgate.net/publication/283077611_New_Approaches_from_Nanomedicine_for_Treating_Leishmaniasis) Acesso em: 20 mar. 2021.

JOHNSON, R. Amphotericin B Nano-Formulations: Development, characterisation and suitability for oral administration. Tese (doutorado) - Johannes Gutenberg-Universität, Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften, Promotionsfach Pharmazie, Doktor der Naturwissenschaften, 173 p., 2020.

LIMA, Edson Borges de et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 2, p. 111-124, 2007.

MARQUES, D. C. C. Estratégias terapêuticas disponíveis no Brasil para tratamento da leishmaniose visceral: formulações farmacêuticas. 2019. 53 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar**. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de vigilância em saúde**. 3ª edição. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_volume\\_unico\\_3ed.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_unico_3ed.pdf) Acesso em: 24 mar. 2021.

MOFFAT, A. C. *et al.* **Clarke's analysis of drugs and poisons**. 4ª ed. Londres: Pharmaceutical press, 2011. 2736 p.

MURBACK, N. D. N. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: Estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 55-63, 2011.

NEVES, D. P. *et al.* **Parasitologia Humana**. 11ª edição. São Paulo: Ed. Atheneu, 2005.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Leishmaniose Informe Epidemiológico das Américas**. OMS, 2018. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34857> Acesso em: 20 mar. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Leishmaniose Informe Epidemiológico das Américas**. OMS, 2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51738> Acesso em: 20 mar. 2021

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Leishmaniose Informe Epidemiológico das Américas**. OMS, 2020. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53091>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

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.

PENTOXIN. Andreia Cavalcante Silva. Anápolis: Laboratório Teuto Brasileiro S/A. Bula de Remédio.

PENTOXIFILINA. Ronoel Caza de Dio. Hortolândia: EMS S/A. Bula de Remédio.

PENTOXIFILINA. Maria Geisa Pimentel de Lima e Silva. Hortolândia: Germed Farmacêutica Ltda. Bula de Remédio.

RAMOS, M. C. Miltefosina para tratamento de leishmaniose tegumentar americana: Evidências de eficácia e segurança. 2015. 43 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Saúde Coletiva) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Fiocruz de Governo, Brasília, 2015.

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

RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS. **RENAME 2018**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2018.

RODRIGUES, B. C. Estudo de coorte retrospectivo comparativo sobre o uso da N-metilglucamina intralesional e sistêmica no tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana com predominância de *L. (V.) braziliensis*. Dissertação (mestrado) -

Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, 81 p., 2020.

SANTOS, S. N.; RIBEIRO, A. P. C.; CONTI, A. C. M. A miltefosina no tratamento de cães com leishmaniose e seus efeitos hematológicos e bioquímicos. **JNT - Facit Business and Technology Journal**, v. 18, n. 4, p. 174-207, 2020.

SILVA, C. E. Influência do grau de susceptibilidade de isolados de *Leishmania (Viannia) guyanensis* ao antimônio pentavalente e a pentamidina na falha terapêutica de pacientes com leishmaniose cutânea. Dissertação (mestrado) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 57 p., 2017.

SONG, J. *et al.* Pentamidine is not a permeant but a nanomolar inhibitor of the *Trypanosoma brucei* aquaglyceroporin-2. **PLOS Pathogens**, v. 12, n. 2, p. e1005436, 2016.

VASCER. Florentino de Jesus Krencas. Embu-Guaçu: União Química Farmacêutica Nacional S/A, 2016. Bula de Remédio.

VASCONCELOS, J. M.; GOMES, C. G.; SOUSA, A., TEIXEIRA, A. B.; LIMA, J. M. American integumentary leishmaniasis: epidemiological profile, diagnosis and treatment. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 3, 2018.