

Artigo

Leishmaniose: Aspectos Gerais Relacionados com a Doença, o Ciclo do Parasita, Fármacos Disponíveis, Novos Protótipos e Vacinas

Blanco, V. R.; Nascimento-Júnior, N. M.*

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (3), no prelo. Data de publicação na Web: 24 de abril de 2017

<http://rvq.sbq.org.br>

Leishmaniasis: General Aspects Related with the Disease, the Parasite Cycle, Available Drugs, Novel Prototypes and Vaccines

Abstract: Leishmaniasis is a neglected disease that has most part of the registered cases in third world countries and as well as other neglected diseases, low investment in research and development of new drugs is observed, especially because this disease affect mainly low-income population. In recent years, globalization and migration resulted in many demographic changes and the disease has become endemic in countries where only a handful of cases appeared. The main courses of treatment are extremely effective, but high prices and side effects made it difficult in some parts of the world to provide a suitable treatment, causing complications and the disease progress, in some cases leading to death. In this context, several research groups have been looking for new drug candidates from natural sources or drugs with antiparasitic effect. In this paper are discussed the main current treatments as well as novel compounds being developed, searching for alternatives with mild side effects and more effectiveness in comparison with the current treatments. The parasite cycle and a general understanding of the disease will also be discussed.


Keywords: Leishmaniasis; parasite cycle; bioactive compounds; structure-activity relationships.

Resumo

A leishmaniose é uma doença negligenciada que possui a grande maioria dos casos registrados em países subdesenvolvidos e assim como outras doenças negligenciadas possui baixos investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, geralmente por atingir população de baixa renda. Com o passar dos anos e fatores como a globalização, que proporcionou grande migração de pessoas e animais, a doença se tornou endêmica em países onde não havia muitos casos confirmados. Os tratamentos atuais contra essa doença são eficazes, porém os efeitos colaterais e o preço do tratamento completo em algumas partes do mundo acabam impedindo o tratamento da doença ou não permitindo o tratamento completo, resultando em evolução para os estágios mais graves da doença, podendo levar o paciente a óbito. Neste contexto, diversos grupos de pesquisa têm buscado novos candidatos a fármacos a partir de fontes naturais ou de medicamentos com função antiparasitária. Neste artigo são discutidas as principais formas de tratamento da doença atualmente, assim como novos compostos bioativos que vem sendo desenvolvidos buscando alternativas com menores efeitos colaterais e mais efetivas em comparação com os tratamentos atuais, além do entendimento geral sobre a doença e seu ciclo.

Palavras-chave: Leishmaniose; ciclo do parasita; compostos bioativos; relação estrutura-atividade.

* Universidade Estadual Paulista "Júlio de mesquita Filho", Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Rua Professor Francisco Degni, 55, Jardim Quitandinha, CEP 14800-060, Araraquara-SP, Brasil.

 nailtonjr@gmail.com

DOI:

Leishmaniose: Aspectos Gerais Relacionados com a Doença, o Ciclo do Parasita, Fármacos Disponíveis, Novos Protótipos e Vacinas

Vinicius R. Blanco, Nailton M. Nascimento-Júnior*

Universidade Estadual Paulista “Júlio de mesquita Filho”, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Rua Professor Francisco Degni, 55, Jardim Quitandinha, CEP 14800-060, Araraquara-SP, Brasil.

* nailtonjr@gmail.com

Recebido em 7 de julho de 2017. Aceito para publicação em 23 de abril de 2017

1. Introdução

1.1. Ciclo e sintomas da doença

2. Fármacos e compostos bioativos em fase de desenvolvimento

2.1. Fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose

2.2. Compostos bioativos em fase de desenvolvimento

3. Vacinas

4. Conclusão

1. Introdução

A leishmaniose é uma doença tropical causada por um parasita intracelular, protozoário do gênero *Leishmania*, sendo o vetor transmissor o flebotomíneo, inseto pequeno pertencente ao gênero diptera. No Brasil, esses insetos são conhecidos por mosquito palha.¹ A apresentação clínica da doença depende da complexidade da interação entre o sistema imunológico do hospedeiro e o tipo de protozoário, existindo quatro formas de apresentação da doença, sendo: leishmaniose cutânea, leishmaniose mucoso cutânea, leishmaniose cutânea disseminada e a considerada mais grave, leishmaniose visceral.² A Organização

Mundial da Saúde (OMS) estima que ela seja a segunda doença transmitida por insetos que mais mata no mundo. Há dois tipos de classificação da leishmaniose segundo a localização geográfica: a “velho mundo” que se concentra na Ásia, África, a região do mediterrâneo e o oriente médio e a “novo mundo” se concentra na América Central, na América do Sul e no sul do Texas.³

Pelo fato da leishmaniose ser considerada uma doença negligenciada, junto com a malária e a doença do sono, é difícil determinar o número de pacientes infectados por essa doença, mas estima-se que há 12 milhões de pessoas infectadas pela doença do mundo, ameaçando a vida de mais de 350 mil pessoas anualmente, sendo que 90% dos casos se concentram no Sudão e no

subcontinente indiano.⁴ No Brasil, a doença tem sido descrita principalmente na região nordeste, apresentando grandes mudanças no local de transmissão, onde se mantinha predominantemente no ambiente rural. Com o aumento da migração para as grandes cidades, diversos casos têm aparecido nos centros urbanos.⁵ Como a doença afeta outros mamíferos há estudos mostrando que em países da Europa, onde a doença não existia, diversos casos foram identificados onde cães portadores da doença transmitiram para seres humanos.⁶ A transmissão da doença não necessariamente é feita através do mosquito, podendo também ser transmitida pelo compartilhamento de seringas, transfusão de sangue ou através da placenta.²

1.1. Ciclo e sintomas da doença

A leishmaniose é causada pelo protozoário do gênero *leishmania*. Das 30 espécies existentes que infectam os mamíferos, 21 delas afetam o ser humano, sendo elas: *L. donovani* com duas espécies (*L. donovani*, *L. infantum*); a *L. mexicana* com três espécies (*L. mexicana*, *L. amazonensis*, e *L. venezuelensis*); *L. tropica*; *L. major*; *L. aethiopica*; e o subgênero *Viannia* com quatro espécies (*L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, e *L. (V.) peruviana*). As diferentes espécies são morfologicamente indistinguíveis, mas elas podem ser diferenciadas através de análises enzimáticas ou através dos anticorpos produzidos pelo sistema imunológico.⁷

Conforme podemos observar na **Figura 1**, que mostra o ciclo da doença destacando

ambas as fases do parasita dentro do vetor transmissor e dentro do hospedeiro, a leishmaniose é transmitida através da picada da fêmea do flebotomíneo. O parasita, na forma promastigota é transferido para a corrente sanguínea, onde é fagocitado por uma célula saudável, passando para sua fase amastigota. Ao passar para sua segunda forma, sofre divisão binária. Após algum tempo o parasita causa a lise da célula e começa a se espalhar infectando outras células, momento no qual o paciente começa a exibir os sintomas. O ciclo então é completado quando a fêmea do flebotomíneo ingere o sangue contaminado. Dentro do mosquito, os parasitas na forma amastigota são transformados novamente na forma promastigota, onde no futuro podem infectar outros hospedeiros.⁸

A manifestação clínica da leishmaniose ocorre com um espectro muito grande de sintomas, desde de assintomático à forma letal. A forma com que é apresentada depende de vários fatores como vetor da doença, sistema imunológico do paciente, idade, estado nutricional e outros fatores genéticos.² A leishmaniose é considerada uma doença com alta mortalidade, variando desde apenas infecções de pele, começando com pápulas no local da inoculação do protozoário, podendo evoluir para formação de placas ou até mesmo úlceras,¹⁰ até a forma visceral, onde intensas hemorragias e severa anemia causam a morte dos pacientes, bem como em crianças podem causar diminuição do crescimento.⁵ Com a falta de tratamento e uma reação imunológica inapropriada ocorre uma replicação descontrolada do parasita que leva a formas incuráveis da doença.²

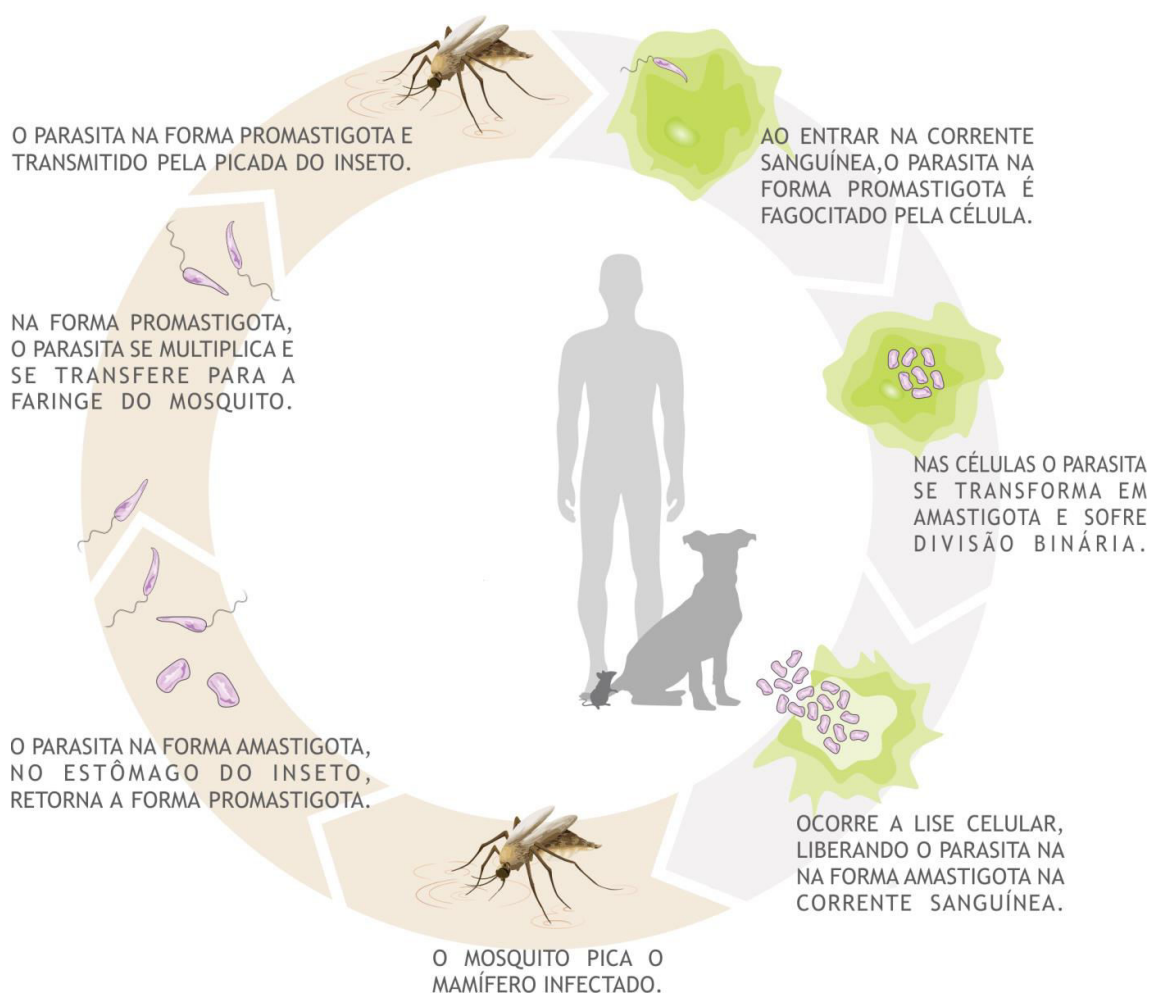


Figura 1. Ciclo da doença, destacando ambas as fases do parasita dentro do vetor transmissor e dentro do hospedeiro⁹

2. Fármacos e compostos bioativos em fase de desenvolvimento

Ao longo do século XX diversos grupos de pesquisa trabalharam na busca da cura da leishmaniose. Desde da infecção controlada, a *leishmanization*,¹¹ até o uso de compostos inorgânicos como o antimônio pentavalente. Dentre os fármacos utilizados, a anfotericina B (**1**) e os antimônios pentavalentes possuem alta taxa de eficácia, tendo 90% ou mais de cura da doença, mas a alta toxicidade e outros danos que podem ser causados por estes medicamentos são severos.

2.1. Fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose

Os derivados de antimônio têm sido usados desde a Roma Antiga, mas o seu uso para a cura da leishmaniose começou com Vianna em 1913. Diversos pesquisadores da época constataram que o tratamento apresentava diversos efeitos adversos e ineficaz em regiões tropicais, por conta de outras complicações relacionadas à doença.¹² Atualmente, o antimoniato de meglumina (**2**) tem sido utilizado como primeira escolha de tratamento. O mecanismo que envolve a toxicidade deste fármaco ainda não foi elucidado, mas é aceito que o Sb^{+5} é reduzido a Sb^{+3} dentro do organismo, gerando a alta toxicidade e ação contra leishmaniose.¹³ O

tratamento necessita de três semanas, onde o paciente recebe 20 mg/kg por dia, sendo aplicado por via intramuscular. Os efeitos colaterais vão desde dor no local da injeção ao mais grave, cardiotoxicidade.¹⁴

Um dos principais fármacos utilizados é a Anfotericina B **(1)** (**Figura 2**), um antifúngico com cadeia carbônica cíclica polihidroxilada e insaturada, isolado da bactéria *Streptomyces nodosus*, que inicialmente foi isolada por sua atividade antifúngica.¹⁵ Esse fármaco vem sendo utilizado no chamado “novo mundo” desde os anos 60 como segunda linha de tratamento.¹⁶ Apesar de sua alta taxa de sucesso e ser uma alternativa quando os antimônios pentavalentes não são eficazes, sua alta toxicidade pode causar febre com tremores, disfunção renal e até morte, sendo necessário o acompanhamento do paciente em um hospital durante o tratamento.¹⁷ Formulações onde a anfotericina B **(1)** é utilizada, por meio da formação de complexos lipídicos, se mostraram eficazes e com menor toxicidade, mas o alto custo impossibilita seu uso por populações de baixa renda, visto que enquanto o preço do tratamento com anfotericina B **(1)** custa 250 dólares e o tratamento utilizando a paromicina **(3)** custa apenas 10 dólares.¹⁵ O mecanismo pelo qual a paromicina **(3)** atua é se ligando a um esteroide, uma cadeia lipídica que possui atividade biológica como em hormônios e em sais biliares¹⁸ do parasita, consequentemente, causando o rompimento da sua membrana plasmática.¹⁹ A dose recomendada para o tratamento utilizando

paromicina **(3)** é 21 mg/kg que deve ser administrada ao longo de 5 dias.¹⁶

A pentamidina **(4)**, outro medicamento que é utilizado como segunda linha de tratamento, vem sendo muito aceito por países da América do Sul e África para o tratamento contra a leishmaniose, devido ao seu custo mais baixo do que, por exemplo, a anfotericina B. **(1)**, e possuindo efeitos colaterais mais menos severos^{20,21} Outra facilidade se dá pela forma de como é administrada, não necessitando de internação como a anfotericina B. **(1)**, sendo em aerossol ou injetável. O mecanismo de ação está relacionado com a síntese de ácido nucleico do parasita, além de inibir o funcionamento de outras enzimas. O tratamento usualmente leva 3 semanas com um total de 300 mg do medicamento.²²

A paromicina **(3)** originalmente era um antibiótico, atuando contra infecções e a partir de 2006 foi aprovada para o tratamento da leishmaniose.²³ As vantagens desse fármaco se encontram no baixo custo, eficácia no tratamento, não sendo menos eficaz do que o tratamento com anfotericina B **(1)**²⁴ e compostos de antimônio. Além da grande possibilidade de combinações com outros tratamentos.²⁵ A aplicação consiste em 11 mg/kg por 21 dias,²⁵ podendo ser estendida, desde que com acompanhamento médico. Como efeitos colaterais, podemos destacar náuseas, dor abdominal e hepatotoxicidade, sendo necessária a realização de exames para verificar as enzimas hepáticas após o tratamento.²³

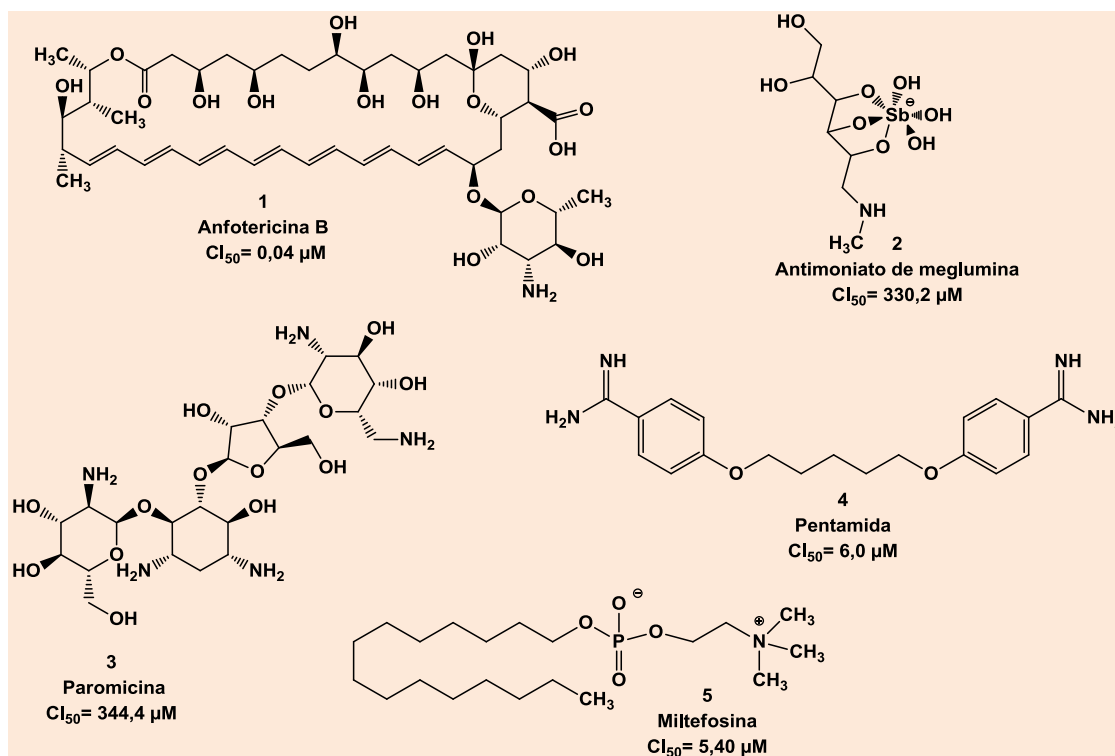


Figura 2. Estrutura química de fármacos utilizados atualmente no tratamento da leishmaniose, sendo os valores de Cl_{50} baseados na espécie *L. braziliensis*, do subgênero *Viannia*.^{15,13,16,20,26}

2.2. Compostos bioativos em fase de desenvolvimento

A organela mitocôndria tem como principal função a respiração em células eucariontes, onde o protozoário *Leishmania* se localiza. Através dessa função é possível gerar ATP, fonte de energia da célula, a partir de reações de oxidação.²⁷ Com a alteração da quantidade de espécies de oxigênio reativo que realizam essa oxidação, é possível levar à morte as células do parasita.²⁸ Portanto, recentes estudos buscando novos meios de combate a doenças causadas por protozoários vem buscando novos compostos que aumentem a produção de espécies de oxigênio reativo (ROS), como o flavonoide quercetina²⁹ e o galato de ipigalocatequina.²⁸ Outra classe de compostos, as arilalquilaminas possuem a mesma característica.³⁰ Baseado nessa propriedade das arilalquilaminas, Iniguez *et al.* propôs uma série de análogos estruturais, buscando um composto efetivo contra a leishmaniose.

Partindo da estrutura **6** foram sintetizados novos análogos buscando maior atividade (**Figura 3**). A estrutura **7** se mostrou inativa pela substituição do grupo amino por um grupo nitro (em azul). Já na estrutura **8**, com a adição de uma subunidade benzila, houve aumento da atividade, resultando no composto mais ativo dentro desta série. As estruturas **9** e **10** demonstram que a presença de uma subunidade heteroaromática nesta posição é favorável para o aumento de atividade em relação ao derivado **6**. A adição de um átomo de flúor (em azul) ao anel aromático central resultou em diminuição da atividade, como demonstrado na estrutura **10**. A adição de grupos elétron-doadores na subunidade benzila ligada à amina se mostram favoráveis, apesar da estrutura **11** possuir uma atividade levemente menor que a estrutura **8**, a qual possui uma subunidade benzila não substituída. A subunidade éster (em vermelho) se mostra importante pois ao substituí-la por uma carboxila em **12**, a partir da estrutura mais ativa da série **8**, há perda

da atividade demonstrando que um grupo mais polar se mostra desfavorável nesta posição.

Substâncias polifenólicas estão presentes em plantas e são conhecidas há muito tempo por suas propriedades medicinais: antibacteriana, antifúngica e antidiabética. Esses compostos são subdivididos em 9

subgrupos incluindo os flavonoides e as chalconas.³² Chalconas são flavonoides de cadeia aberta com duas subunidades fenólicas ligadas através de uma cetona α,β -insaturada. Essa classe de compostos se mostrou promissora pela facilidade de síntese e versatilidade quanto à possibilidade de modificações na estrutura química.³³

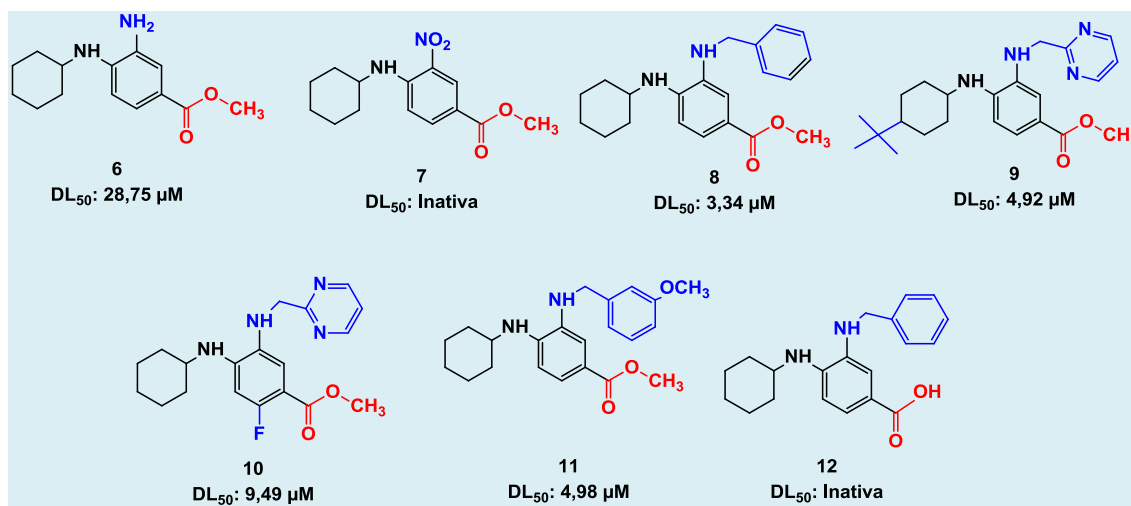


Figura 3. Arilalquilaminas desenvolvidas e testadas contra a *Leishmania major*.³¹

A partir da estrutura geral **13**, foram construídos derivados por meio de modificações em ambos os anéis aromáticos (**Ar₁** e **Ar₂**) (Figura 4). Na subunidade destacada em azul (**Ar₁**), foram exploradas as subunidades 2,4,5-trimetoxifenila e 2,4,6-trimetoxifenila. Já na subunidade destacada em vermelho (**Ar₂**), houve modificações explorando anéis aromáticos clorados, nitrados e a subunidade naftila. Dentre as moléculas contendo a subunidade 2,4,5-trimetoxifenila, podemos observar que a presença da 3-clorofenila em **14**, resulta em perda de potência, enquanto seu regioisômero, contendo a 4-clorofenila **16**, apresenta potência de 29,7 μM. Já o derivado contendo a subunidade 3,4-diclorofenila **17** é menos potente que **16**.

O derivado **15** mostra que apesar da

subunidade 3-clorofenila não ter sido promissora para os derivados 2,4,5-trimetoxissubstituídos, como podemos observar em **14**, ela resultou no derivado mais potente da série dentre os 2,4,6-trimetoxissubstituídos **15**. Os derivados contendo as subunidades 2-clorofenila **18** e 2,6-diclorofenila **20** também mostraram valores de potência próximos ao mais potente. Em comparação com o derivado **15**, podemos destacar que a substituição do átomo de cloro pelo grupo nitro em **19** resulta em diminuição da potência. Dentre os derivados 2,4,6-trimetoxissubstituídos, podemos observar que a introdução da subunidade naftila (em vermelho) resulta em perda de potência, possivelmente por fatores estéricos ou de solubilidade.

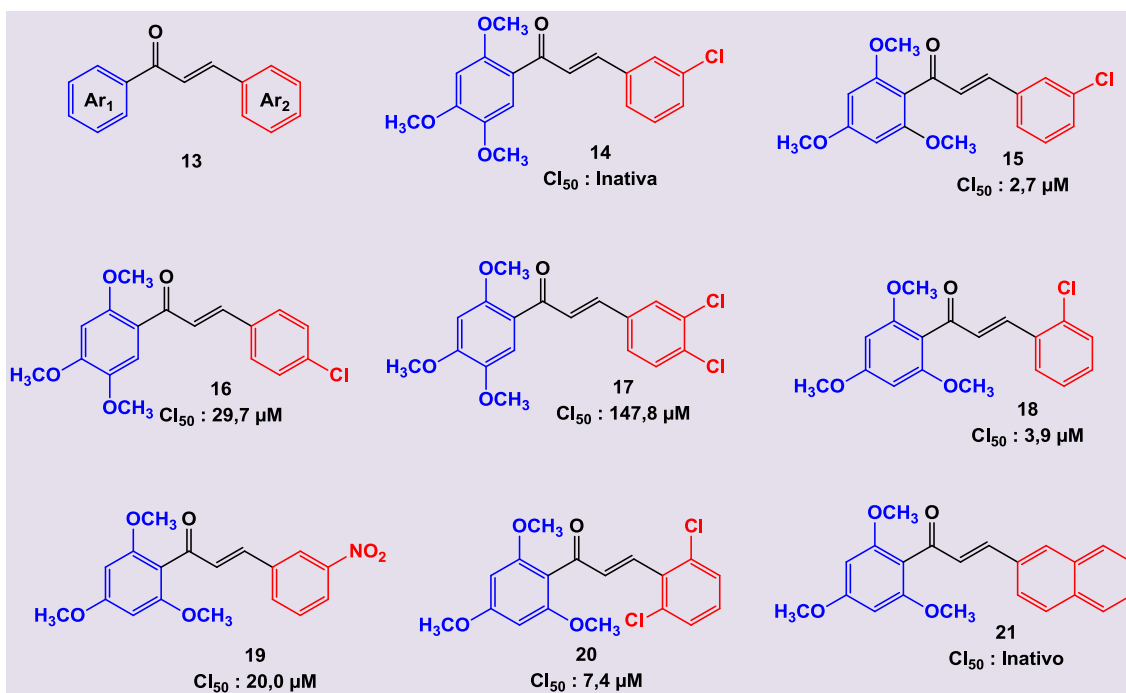


Figura 4. Chalconas desenvolvidas e testadas contra a forma promastigota da espécie *L. braziliensis*.³³

Derivados de salicilamidas apresentam atividade frente a protozoários, como o *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas e contra os protozoários da espécie leishmania, causadores da leishmaniose.³⁴ Outros compostos derivados das salicilamidas como as tiozolidas tem sido utilizado para o combate a outros protozoários como *Neospora caninum*, mas estudos comprovaram que esses compostos apresentam alta toxicidade para as células do hospedeiro apesar de uma boa atividade.³⁵

Na **Figura 5**, é mostrada uma série de salicilamidas sintetizadas e avaliadas frente a forma promastigota da espécie *L. donovani*. Estes compostos foram planejados com base na junção de salicilamidas (em azul) e cetonas aromáticas substituídas em *para* (em

vermelho). Grupos estericamente pequenos apresentaram potência elevada, como observado quando os substituintes da subunidade em vermelho são trifluormetila **22**, metila **27** e metoxila **28**. Quando o substituinte em *para* é a morfolina **24** também observamos potência elevada, assim como no caso de outro derivado contendo uma subunidade (em vermelho) estericamente maior na mesma posição, a *t*-butila **26**, sendo o composto mais potente da série. Ao contrário dos derivados **24** e **26**, quando subunidades que possuem *grupos elétron-retiradores* e estericamente maiores são os substituintes em *para*, há perda de potência, como podemos observar nos casos dos derivados contendo as subunidades éster **23** e sulfona **25**.

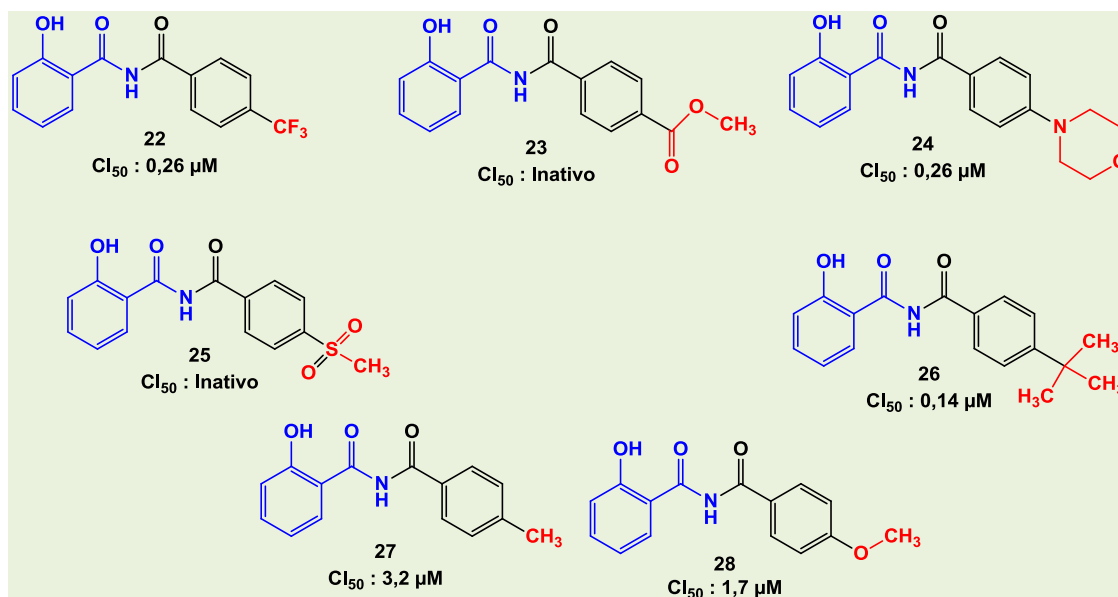


Figura 5. Salicilamidas desenvolvidas e testadas contra a forma promastigota da espécie *L. donovani*³⁴

As almiramidas, compostos de padrão estrutural peptídico que podem ser encontrados em cianobactérias, têm apresentado atividade contra a *Trypanosoma brucei*³⁶ e contra a *L. donovani*,³⁷ onde foi inicialmente testada. Esses compostos, encontrados principalmente em países do Caribe e da América do Sul, podem causar alguns tipos de dermatite, mas também possuem da atividade contra parasitas e alguns tipos de câncer.³⁸

Na **Figura 6**, são mostradas almiramidas desenvolvidas e testadas contra a forma promastigota da espécie *L. donovani*. Dentre os seis derivados mostrados, podemos destacar dois peptídeos alquilados insaturados (dupla ligação) com elevada potência, contendo um deles uma subunidade em vermelho (-NH₂) não

substituída **29** e outro contendo a mesma subunidade *N,N*-dimetilsubstituída **32**, mas não poderiam ser utilizados como forma de tratamento por apresentarem alta toxicidade em baixas concentrações. Apesar de possuir menor potência, o peptídeo alquilado contendo uma ligação tripla e a subunidade em vermelho *N,N*-dimetilsubstituída **31** é o melhor da série, pelo fato de possuir valores de Cl₅₀ próximos das moléculas **29** e **32** e menor toxicidade. Quando subunidades alquila insaturadas são substituídas por uma subunidade hidrocarbônica carbonilada, há perda da potência, conforme podemos observar no peptídeo **30**. Também é importante destacar que os peptídeos alquilados insaturados contendo uma carboxila **33** e **34** no lugar de uma amida também são potentes.

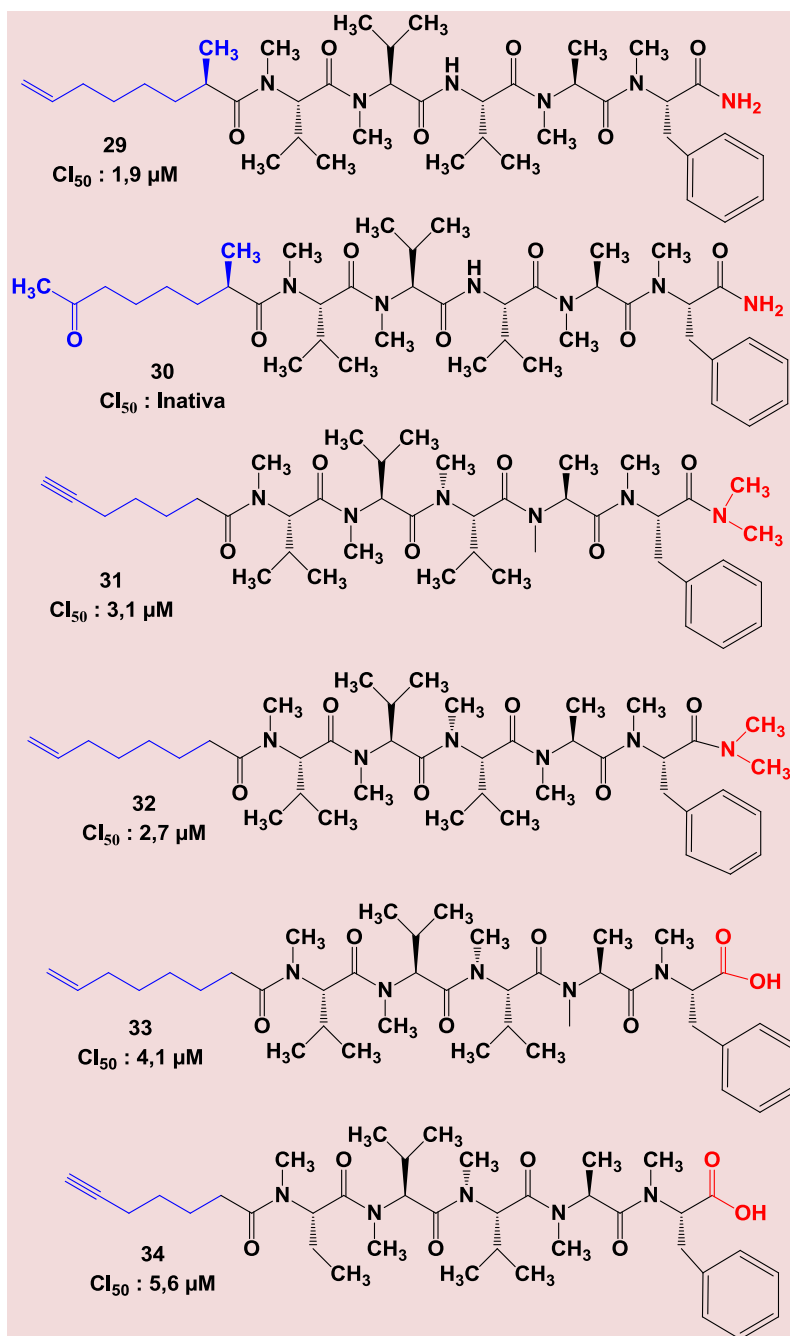


Figura 6. Almiramidas desenvolvidas e testadas contra a forma promastigota da espécie *L. donovani*³⁶

Sais quinolínicos são sais heterocíclicos aromáticos que possuem um átomo de nitrogênio carregado positivamente e o mesmo pode estar ligado a outro grupo alquila.³⁹ Um grupo desses sais quinolínicos tem ganhado cada vez mais importância na Química Orgânica Sintética pela grande atividade frente a alguns protozoários, como a leishmania e o trypanossoma.⁴⁰

Podemos observar na **Figura 7** sais quinolínicos desenvolvidos e testados contra a forma promastigota da espécie *L. major*, apresentando grupos alquila de cadeia longa ligados ao oxigênio em R_1 (em vermelho) e subunidades aromáticas, um átomo de bromo ou o hidrogênio em R_2 (em azul), como é possível observar na estrutura geral **35**. Quando o substituinte R_1 é apenas uma

metila, os compostos avaliados não apresentam potência frente a *L. major*, independentemente do substituinte em R₂ ser um átomo de bromo **38**, uma fenila **39** ou uma naftila **37**. Em contrapartida, a presença de grupos alquila com mais de 5 átomos de carbono (em vermelho) contribui para a potência desta classe de compostos, conforme podemos observar para os

derivados contendo uma *para*-toluila **40**, uma naftila **41** ou uma fenila **42** em R₂. O derivado não substituído em R₂ apresenta potência elevada **36** e uma cadeia alquila com 18 átomos de carbono, entretanto o derivado bromado em R₂ contendo bem menos átomos de carbono em R₁ **43** é menos potente.

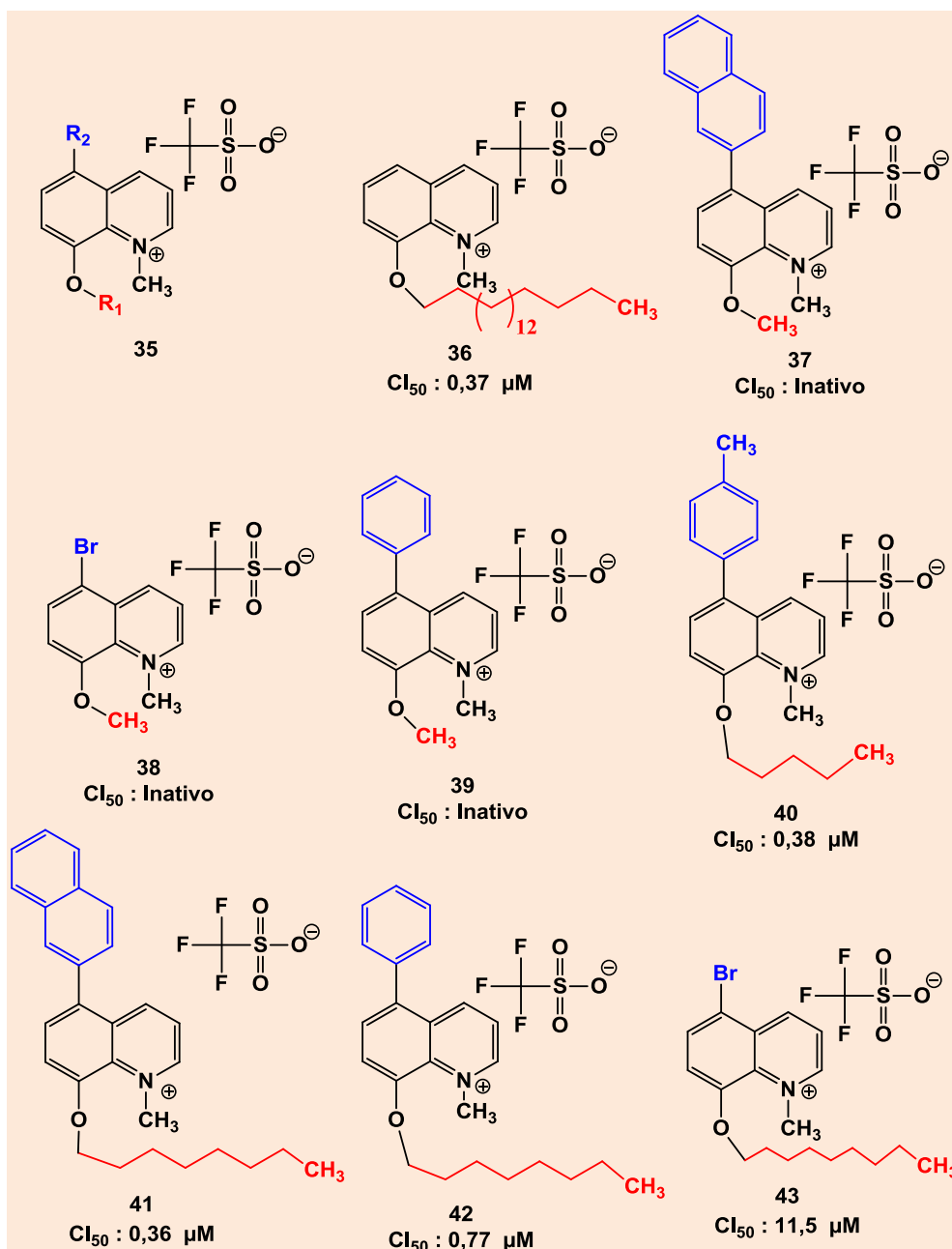


Figura 7. Sais quinolínicos desenvolvidos e testados contra a forma promastigota da espécie *L. major*³⁹

3. Vacinas

A prevenção da leishmaniose por meio de vacinas se iniciou século XX,⁴¹ sendo o primeiro processo, único efetivo em humanos, a *leishmanization*, onde o agente causador da leishmaniose era diretamente colocado sobre a pele de um indivíduo saudável para que ele criasse resistência à doença protegendo-o no futuro, mas algumas outras vacinas que protegiam contra outras doenças perdiam seu efeito caso o paciente estivesse infectado com a leishmaniose. Já a segunda geração de vacinas tem usado alvos específicos, incluindo proteínas recombinantes e poliproteínas. Atualmente diversos candidatos a vacinas estão em fase de testes, mostrando resultados promissores no combate à doença.¹¹

Na última década foram utilizadas várias alternativas para criação de novas vacinas, uma delas foi explorar a protease cistina, especialmente a família das catepsinas como a cpB e a cpL. Essas enzimas têm como principal função quebrar as ligações peptídicas das proteínas. Esse tipo de enzima está presente desde em vírus até em animais vertebrados.⁴² Na espécie de *Leishmania trópica* foi possível observar uma forma mais branda da doença, com lesões mais finas, mas não houve completa eliminação da forma amastigota (fase intracelular).⁴³ Já na espécie *L. major* foi possível analisar que a falta da enzima cpB causou extrema dificuldade na sobrevivência do parasita, com alguns estudos mostrando a morte tanto in vitro como in vivo.⁴⁴

A proteína A-2, que é encontrada principalmente na variação *L. donovani* em sua forma amastigota, a qual é necessária à sobrevivência nessa fase do parasita. A introdução desse gene em outras espécies mostrou que houve aumento da resistência.

Há indícios que essa proteína, A-2, também atua no sistema imunológico do parasita, deixando-o com resistência ao aumento de temperatura.⁴⁵ Já a proteína HASPB está presente na membrana plasmática da fase amastigota e diversos testes com pacientes portadores da forma visceral e cutânea mostraram que essa proteína é imunogênica e tem como função auxiliar o parasita durante a infecção no hospedeiro.⁴⁶

A LACK (receptores homólogos para a C-cinase da leishmania) é outra proteína ligante no plasminogênio na leishmaniose, sendo essa proteína análoga ao RACK que é encontrado nos vertebrados. RACK (receptores homólogos para a C-cinase dos mamíferos) tem como funções auxiliar a ligação de diversas proteínas e estabilizam a forma ativa da proteína cinase C. Apesar de não se saber exatamente a principal função da LACK, foi possível perceber que ela é essencial na sobrevivência do parasita no hospedeiro.^{47,48} A PSA 2, também conhecida como GP 46, é uma membrana glicoproteica que está presente na superfície da forma promastigota do parasita que vem se mostrando importante na criação de vacinas contra a doença, pois pela produção alta de INF- γ garante uma imunidade natural via Th1.³⁸

Apesar de diversos avanços tecnológicos, as vacinas contra leishmaniose ainda precisam ser melhoradas para criação de uma vacina universal e efetiva. Um dos maiores problemas se encontra na grande variedade genética do parasita, além da grande dificuldade de se encontrar marcadores de resistência nos pacientes curados e falta de sistema semelhante ao natural para uma avaliação melhor da vacina.⁴⁹ Abaixo estão algumas das vacinas que obtiveram uma boa taxa de sucesso na imunização de animais, mas ainda são necessários avanços significativos para testes clínicos em humanos.

Tabela 1. Vacinas em fase de testes. Os antígenos mostrados são conhecidos por serem essenciais à sobrevivência do parasita¹¹

Antígeno	Fonte do antígeno	Animal modelo	Resultado
P36 LACK	<i>L. Infantum</i>	Ratos	Proteção
P36 LACK	<i>L. Infantum</i>	Cães	Proteção
A2	<i>L. Donovanii</i>	Cães	Proteção parcial
Leish-111f	<i>L. Donovanii</i>	Cães	Proteção
HASPB1	<i>L. Donovanii</i>	Ratos	Proteção parcial
Gp36	<i>L. Major</i>	Ratos	Proteção parcial
CPA e CPB	<i>L. Infantum</i>	Ratos	Proteção

4. Conclusão

Após diversos anos sendo considerada uma doença de países subdesenvolvidos e fortemente negligenciada, a leishmaniose vem sendo cada vez mais reportada em artigos científicos da área de química medicinal e afins, pois diversos países onde poucos casos por ano eram confirmados agora possuem uma taxa significativa de infectados. Pesquisas relacionadas a novos candidatos a fármacos eficazes como as terapias atualmente empregadas, mas com menor toxicidade para o hospedeiro tem gerado diversos protótipos que no futuro poderão ser utilizados como opções terapêuticas melhores. Adicionalmente, mecanismo de ação destas substâncias ainda precisa ser melhor estudado visando auxiliar nos avanços necessários.

Referências Bibliográficas

¹ Agência Fiocruz de notícias. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/leishmaniose>>.

Acesso em: 7 dezembro 2015.

² Kevric, I.; Cappel, M. A.; Keeling, J. H. New World and Old World Leishmania Infections a Practical Review. *Dermatologic Clinics* **2015**, *33*, 579. [CrossRef] [PubMed]

³ Handler M. Z.; Patel, P. A.; Kapila, R.; Al-Qubati, Y.; Schwartz, R. A. Cutaneous and

mucocutaneous leishmaniasis. *Journal of American Academy dermatology* **2015**, *73*, 897. [CrossRef] [PubMed]

⁴ Iqbal H.; Ishfaq, M.; Wahab, A.; Abbas, M. H.; Ahmad, I.; Rehman, A.; Zakir, M. Therapeutic modalities to combat leishmaniasis, a review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* **2016**, *6*, 1. [CrossRef]

⁵ Camargo L. B., Langoni H. Impact of leishmaniasis on public health. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* **2006**, *12*, 527. [CrossRef]

⁶ Cardoso, M.; Maia, C.; Spread of Leishmania infantum in Europe with dog travelling. *Veterinary Parasitology* **2015**, *213*, 2. [CrossRef] [PubMed]

⁷ Center for disease control and prevention. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>>. Acesso em: 7 dezembro 2015.

⁸ Bates P. A.; Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *International Journal for Parasitology* **2007**, *37*, 1097. [CrossRef] [PubMed]

⁹ Frezard, F. J. G. a caminho da cura da leishmaniose visceral canina. Disponível em <http://www.canalciencia.ibict.br/pesquisa/0295_A_caminho_da_cura_da_leishmaniose_viscerar_canina.htm>. Acesso em: 5 maio 2016

¹⁰ Bañuls, A-L.; Hide, M.; Prugnolle, F. Leishmania and the Leishmaniases: A Parasite Genetic Update and Advances in Taxonomy, Epidemiology and Pathogenicity in Humans. *Advances in parasitology* **2015**, *64*, 1. [CrossRef] [PubMed]

- ¹¹ Evans, K. J; Kedzierski, L. Development of Vaccines against Visceral Leishmaniasis. *Journal of Tropical Medicine* **2012**, 1. [[CrossRef](#)]
- ¹² Haldar, A. K.; Sen, P.; Roy, S. Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniasis: Current Status and Future Directions. *Molecular Biology International* **2011**, 2011, 1. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Kato, K. C.; Morais-Teixeira, E.; Reis, P. G.; Silva-Barcellos, N. M.; Salaün, P.; Campos, P. P.; Corrêa-Junior, J. D.; Rabello, A.; Demicheli, C.; Frézarda, F. Hepatotoxicity of Pentavalent Antimonial Drug: Possible Role of Residual Sb(III) and Protective Effect of Ascorbic Acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2014**, 58, 481. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Frézard, F.; Demicheli, C.; Ribeiro, R. R. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. *Molecules* **2009**, 14, 2317. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Nagle, A. S.; Khare, S.; Kumar, A. B.; Supek, F.; Buchynskyy, A.; Mathison, C. J. N.; Molteni, V. Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. *Chemical Reviews* **2014**, 114, 11305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Wortmann, G.; Zapor, M.; Ressler, R.; Fraser, S.; Hartzell, J.; Pierson, J.; Weintrob, A.; Magill, A.; Liposomal Amphotericin B for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine* **2010**, 83, 1028. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Monzote, L.; Stamborg, W.; Patel, A.; Rosenau, T.; Maes, L.; Cos, P.; Gille, L.; Current Treatment of Leishmaniasis: A Review. *The Open Antimicrobial Agents Journal* **2009**, 1, 9. [[Link](#)]
- ¹⁸ Lehninger, A.; Nelson D.; Cox M. Lehninger principles of biochemistry , Fifth Edition, W.H. Freeman: New York, 2008
- ¹⁹ Sundar S.; Chakravart J. Liposomal Amphotericin B and Leishmaniasis: Dose and Response. *Journal of Global Infectious Diseases* **2012**, 2, 159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Pimentel, M. I. F.; Baptista, C.; Rubin, E. F.; Vasconcellos, E. F.; Lyra, M. R.; Salgueiro, M. M. American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **2011**, 44, 254. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Aronson J. K., editor; Meyler's Side Effects of Drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions, 15a ed, Elsevier: Amsterdam, Boston, 2006.
- ²² Lai A Fat, E. J. S. K.; Vrede, M. A.; Soetosenojo, R. M.; Lai A Fat, R. M. Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *International Journal of Dermatology* **2002**, 41, 796. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Wiwanitkit, V.; Interest in paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar). *Therapeutics and Clinical Risk Management* **2012**, 8, 323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Musa, A. M; Younis, B.; Fadlalla, A.; Royce, C.; Balasegaram, A.; Wasunna, M.; El-Hassan, A.; Khali, E. Paromomycin for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Sudan: A Randomized, Open-Label, Dose-Finding Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases* **2010**, 4, 855. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁵ Sundar, S.; Agrawal, N.; Arora, R.; Agarwal, D; Rai, M.; Chakravarty, J.; Short-Course Paromomycin Treatment of Visceral Leishmaniasis in India: 14-Day vs 21-Day Treatment. *Clinical Infectious Diseases* **2010** 49, 914. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Moraes-Teixeira, E.; Damasceno, Q. S.; Galuppo, M. K.; Romanha, A. J.; Rabello, A. In vitro interaction between paromomycin sulphate and four drugs with leishmanicidal activity against three NewWorld *Leishmania* species. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2014**, 69, 150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Zilberstein D.; Dwyer D. M. Identification of a surface membrane protontranslocating ATPase in promastigotes of the parasitic protozoan *Leishmania donovani*. *Biochemical Journal* **1988**, 256, 13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Inacio, J. D. F.; Gervazoni, L.; Canto-Cavaleiro, M. M.; Almeida-Amaral, E. E. The Effect of (-)-Epigallocatechin 3-O-Gallate In Vitro and In Vivo in *Leishmania braziliensis*:

- Involvement of Reactive Oxygen Species as a Mechanism of Action. *Neglected Tropical Diseases* **2014**, *8*, 8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ Fonseca-Silva, F.; Inacio, J. D. F.; Canto-Cavaleiro, M. M.; Almeida-Amaral, E. E. Reactive Oxygen Species Production and Mitochondrial Dysfunction Contribute to Quercetin Induced Death in *Leishmania amazonensis*. *PLoS ONE* **2011**, *6*, 2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Skouta, R.; Dixon, S. J.; Wang, J.; Dunn, D. E.; Orman, M.; Shimada, K.; Rosenberg, P. A.; Lo, D. C.; Weinberg, J. M.; Linkermann, A.; Stockwell, B. R. Ferrostatis Inhibit Oxidative Lipid Damage and Cell Death in Diverse Disease Models. *American Chemical Society* **2014**, *136*, 4551. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³¹ Iniguez, E. A.; Perez, A.; Maldonado, R. A.; Skouta, R. Novel arylalkylamine compounds exhibits potent selective antiparasitic activity against *Leishmania major*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 5315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³² Mahaprata, D. K.; Bharti, S. K. Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents. *Life Sciences* **2016**, *148*, 154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Bello, M. L.; Chiaradia, L. D.; Dias, L. R. S.; Pacheco, R. S.; Stumpf, T. G.; Mascarello, A.; Steindel, M.; Yunes, R. S.; Castro, H. C.; Nunes, R.; Rodrigues, C. R. Trimethoxy-chalcone derivatives inhibit growth of *Leishmania braziliensis*: Synthesis, biological evaluation, molecular modeling and structure–activity relationship (SAR). *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 5046. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁴ Steac, J.; Huang, Q.; Pieroni, M.; Kaiser, M.; Fomovska, A.; Mui, E.; Witola, W. H. Synthesis, Biological Evaluation, and Structure–Activity Relationships of Benzoyl-2-hydroxybenzamides as Agents Active against *P. falciparum* (K1 strain), Trypanosomes, and *Leishmania*. *American Chemical Society* **2012**, *55*, 3088. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ Esposito, M.; Moores, S.; Naguleswaran, A.; Muller, J.; Hemphill, A. Induction of tachyzoite egress from cells infected with the protozoan *Neospora caninum* by nitro- and bromo-thiazolidines, a class of broad-spectrum anti-parasitic drugs. *International Journal for Parasitology* **2007**, *37*, 1143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁶ Sanchez, L. M.; Knudsen, G. M.; Helbig, C.; De Muylder, G.; Mascuch, S. M.; Mackey, Z. B.; Gerwick, L.; Clayton, C.; Mckerrow, J. H.; Linington, R. G. Examination of the Mode of Action of the Almiramide Family of Natural Products against the Kinetoplastid Parasite *Trypanosoma brucei*. *The American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy* **2013**, *76*, 630. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁷ Sanchez, L. M.; Lopez, D.; Vesely, B. A.; Togna, G. D.; Gerwick, W. H.; Kyle, D. E.; Linington, R.G. Almiramides A-C: Discovery and Development of a New Class of Leishmaniasis Lead Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 4187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Quintana, J.; Bayona, L. M.; Castellanos, L.; Puyana, M.; Camargo, P.; Aristizábal, F.; Edwards, C.; Tabudravu, J. N.; Jaspars, M.; Ramos, F. A. Almiramide D, cytotoxic peptide from the marine cyanobacterium *Oscillatoria nigroviridis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, *22*, 6789. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Bringmann, G.; Thomale, K.; Bischof, S.; Schneider, C.; Schultheis, M.; Schwarz, T.; Moll, H.; Schurigt, U. A Novel *Leishmania major* Amastigote Assay in 96-Well Format for Rapid Drug Screening and Its Use for Discovery and Evaluation of a New Class of Leishmanicidal Quinolinium Salts. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2013**, *57*, 3003. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Nycza, J. E.; Czyża, K.; Szalaa, M.; Maleckia, J. G.; Shawb, G.; Gilmoreb, B.; Jon, M. Synthesis, spectroscopy and computational studies of some novel π -conjugated vinyl *N*-alkylated quinolinium salts and their precursor's. *Journal of Molecular Structure* **2016**, *1106*, 416. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Singh B.; Sundar S. Leishmaniasis: Vaccine candidates and perspectives. *Vaccine* **2012**, *30*, 3834. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Sajid M.; Mckerrow J. H.; Review Cysteine proteases of parasitic organisms. *Molecular & Biochemical Parasitology* **2002**, *120*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁴³ Mahmoudzadeh-Niknam, H.; Mckerrow, J. H. Leishmania tropica: cysteine proteases are essential for growth and pathogenicity. *Experimental Parasitology* **2004**, *106*, 158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Brooks, D. R.; Tetley, L.; Coombs, G. H.; Mottram, J. C. Processing and trafficking of cysteine proteases in Leishmania Mexicana. *Journal of Cell Science* **2000**, *113*, 4035. [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Olivier, M.; Gregory, D. J.; Forget, G. Subversion Mechanisms by Which Leishmania Parasites Can Escape the Host Immune Response: a Signaling Point of View. *Clinical Microbiology Reviews* **2005**, *18*, 293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Maclean, L. M.; O'toole, P. J.; Stark, M.; Marrison, J.; Seelenmeyer, C.; Nickel, W.; Smith, D. F. Trafficking and release of Leishmania metacyclic HASPB on macrophage invasion. *Cellular Microbiology* **2012**, *14*, 740. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁷ Kelly, B.L.; Stetson, D. B.; Locksley, R. M. Leishmania major LACK Antigen Is Required for Efficient Vertebrate Parasitization. *Journal of Experimental Medicine* **2003** *11*, 1689. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁸ Gómez-Arreaza, A.; Acosta, H.; Barros-Álvarez, X.; Concepción, J.; Albericio, F.; Avilan, L. Leishmania mexicana: LACK (Leishmania homolog of receptors for activated C-kinase) is a plasminogen binding protein. *Experimental Parasitology* **2011**, *127*, 752. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Gradoni, L. Canine Leishmania vaccines: Still a long way to go. *Veterinary Parasitology* **2015**, *208*, 94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]