

A utilização de Artesunato e Cloroquina como alternativa terapêutica para tratamento de Leishmaniose tegumentar americana: uma revisão

The use of Artesunato and Cloroquina as a therapeutic alternative for the treatment of American cutaneous leishmaniasis: a review

El uso del Artesunato y Cloroquina como alternativa terapéutica para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea americana: una revisión

Recebido: 26/05/2022 | Revisado: 09/06/2022 | Aceito: 12/06/2022 | Publicado: 24/06/2022

Arlindo Gonzaga Branco Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4821-8677>
Universidade Federal de Rondônia, Brasil
Fundação Osvaldo Cruz, Brasil
Rede BIONORTE, Brasil
E-mail: Gonzaga.arlindo@gmail.com

Ítalo Diógenes Gomes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-7510>
Centro Universitário São Lucas, Brasil
Universidade Federal de Rondônia, Brasil
E-mail: italodiogenes-2011@hotmail.com

Saara Neri Fialho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-2953>
Fundação Osvaldo Cruz, Brasil
Rede BIONORTE, Brasil
E-mail: saara.17.fialho@gmail.com

Marcinete Latorre Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8963-5939>
Fundação Osvaldo Cruz, Brasil
Rede BIONORTE, Brasil
E-mail: marcinetelatorre@gmail.com

Leandro do Nascimento Martinez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0887-4784>
Fundação Osvaldo Cruz, Brasil
Universidade Federal de Rondônia, Brasil
E-mail: leandromartinezbio@gmail.com

Norton Rubens Diunior Lucas Pejara Rossi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1980-575X>
Fundação Osvaldo Cruz, Brasil
Universidade Federal de Rondônia, Brasil
E-mail: norton.vet@gmail.com

Minelly Azevedo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6052-6341>
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia, Brasil
E-mail: minelly.silva@ifro.edu.br

Carolina Bioni Garcia Teles

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4529-2137>
Fundação Osvaldo Cruz, Brasil
Rede BIONORTE, Brasil
Centro Universitário São Lucas, Brasil
Universidade Federal de Rondônia, Brasil
Instituto Nacional de Epidemiologia na Amazônia Ocidental – INCT-EPIAMO, Brasil
E-mail: carolina.teles@fiocruz.br

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão dos trabalhos publicados entre 2016 e 2021 com foco no tratamento de Leishmaniose com o fármaco Artesunato e Cloroquina. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual para sua produção foram utilizadas as seguintes etapas: identificação do tema, formulação da pergunta norteadora, delimitação dos descritores e seleção das bases de dados, estabelecimento de critérios de exclusão e de inclusão dos trabalhos, busca da amostragem na literatura e pré-seleção dos trabalhos (leitura de resumos e títulos); leitura dos estudos selecionados e, por fim, a interpretação dos resultados. **Resultados:** Foram encontrados para o fármaco Artesunato 134 estudos sendo 2 inclusos na pesquisa que evidenciaram a eficácia do tratamento com Artesunato em experimentos *in*

vitro frente as espécies *Leishmania amazonensis*, *L. tropica*, *L. infantum* e *L. donovani*, assim como, em ensaios *in vivo* com *L. amazonensis*. Para o fármaco Cloroquina foram encontrados 11 artigos sendo inclusos 3 na presente pesquisa. Desses, dois trabalhos avaliaram a ação do referido fármaco em ensaios com humanos através da administração intralesional e oral, e um avaliou a sua atividade *in vitro* e *in vivo* frente *L. amazonensis*. Considerações finais: Este trabalho destaca estudos que mostram o Artesunato e Cloroquina como fármacos promissores para o tratamento de Leishmanioses. A quantidade pequena de estudos sugere a importância de mais investigações com testes *in vivo* e novas formas de tratamento (uso tópico) para as lesões.

Palavras-chave: Artesunato; Cloroquina; Leishmaniose Cutânea.

Abstract

Objective: To carry out a review of studies published between 2016 and 2021 focusing on the treatment of Leishmaniasis with the drugs Artesunate and Chloroquine. **Methods:** This is an integrative literature review that was produced using the following steps: identification of the theme, formulation of the guiding question, definition of descriptors and selection of databases, establishment of exclusion and inclusion criteria of the studies, sampling of the literature and pre-selection of articles (reading of abstracts and titles); reading of the selected studies and, finally, interpretation of the results. **Results:** 134 studies were found for the drug Artesunate, 2 of which were included in this research and show the effectiveness of treatment with Artesunate in *in vitro* experiments against the species *Leishmania amazonensis*, *L. tropica*, *L. infantum* and *L. donovani*, as well as in *in vivo* assays against *L. amazonensis*. For the drug Chloroquine, 11 articles were found, 3 of which were included in the present study. Of these, two studies evaluated the action of this drug in human trials through intralesional and oral administration, and one evaluated its activity *in vitro* and *in vivo* against *L. amazonensis*. **Final considerations:** This article highlights studies that present Artesunate and Chloroquine as promising drugs for the treatment of Leishmaniasis. The low number of studies suggests the need for further investigations with *in vivo* tests and new forms of treatment (topical use) for the lesions.

Keywords: Artesunate; Chloroquine; Cutaneous Leishmaniasis.

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión de los tratamientos publicados entre 2016 y 2021 con foco en el tratamiento de Leishmaniose con el fármaco Artesunato y Cloroquina. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual para su produção foram used as siguientes steps: identificação do tema, formulação da pergunta norteadora, delimitação dos descriptionres and seleção das bases of dados, estabelecimento de critérios of exclusão e de inclusão dos trabalhos, busca da amostragem na literatura e pré-seleção dos trabalhos (leitura de resumos e títulos); leitura dos estudos seleccionados e, por fim, a interpretação dos resultados. **Results:** Foram encontrados para o fármaco Artesunato 134 estudos sendo 2 inclusos na pesquisa que evidenciaram a eficácia do tratamento com Artesunato em experimentos *in vitro* frente as espécies *Leishmania amazonensis*, *L. tropica*, *L. infantum* e *L. donovani*, assim como, em ensaios *in vivo* con *L. amazonensis*. Para o fármaco Cloroquina foram encontrados 11 artigos sendo incluso 3 na present pesquisa. Desses, dois trabalhos avaliaram a ação do referido fármaco em ensaios com human através da administração intralesional e oral, e um avaliou a sua atividade *in vitro* e *in vivo* frente a *L. amazonensis*. **Considerações finales:** Este trabalho destaca estudos que mostram o Artesunato e Cloroquina como fármacos promissores para o tratamento de Leishmaniosis. Una cantidad pequeña de estudios sugiere una importancia de más investigaciones com testes *in vivo* y nuevas formas de tratamiento (uso tópico) para como lesiones.

Palabras-chave: Artesunato; Cloroquina; Leishmaniosis Cutânea.

1. Introdução

A leishmaniose faz parte de um grupo de doenças chamada de Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN). É uma antroprotozoose que tem grandes impactos econômicos e sociais, pois atinge populações vulneráveis, principalmente em locais sem saneamento básico, condições precárias de habitação, mudanças ambientais bruscas e com exposição direta a vetores e hospedeiros de patógenos infecciosos e parasitários (OMS, 2017).

A Organização mundial de saúde descreve a leishmaniose cutânea como sendo uma doença cosmopolita, sendo endêmicos em 97 países, com uma incidência entre 600 mil a 1 milhão de casos anuais. Os países mais acometidos são: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irão, Iraque, Peru, República Árabe, Síria, Tunísia, estes, juntos, são responsáveis por 87% (OMS, 2020).

Comumente a Leishmaniose tem ocorrência em regiões tropicais e existe alguns fatores potencializadores da sua disseminação, como desmatamento, urbanização, mudança climática, imigração de locais endêmicos, sendo a Leishmaniose tegumentar observada em todas as regiões do Brasil (Brasil, 2017).

As regiões mais acometidas no Brasil de Leishmaniose tegumentar entre os anos de 2009 a 2018 foram a região Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. O estado do Pará apresentou o maior número de casos, seguido da Bahia e Rondônia, este último, o sétimo estado nesse ranking (Júnior et al., 2020).

A Leishmaniose é uma doença infecciosa, porém, não contagiosa, que compromete a pele, a mucosa e as vísceras. Ocasionalmente por protozoários intracelulares do gênero *Leishmania*, sua principal forma de transmissão é por meio da picada do flebotomíneo fêmea (inseto vetor) (Vasconcelos et al., 2018)

A infecção por parasitas da leishmaniose tem início durante o repasto sanguíneo, quando a fêmea do flebotomíneo inocula na pele do hospedeiro mamífero as formas promastigotas juntamente com a saliva que levará à rápida infiltração celular e ao recrutamento maciço de macrófagos no local da infecção (Natesan & Bischof, 2017).

A Leishmaniose é dividida em Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e Leishmaniose Visceral (LV). A Leishmaniose Tegumentar (LT) é uma das afecções dermatológicas que requerem mais atenção no território nacional, devido à sua magnitude infecciosa e pelo risco de ocorrência de deformidades que podem ocasionar no ser humano. Tais deformidades podem acarretar em um envolvimento psicológico do paciente, com reflexos no campo social e econômico (Brasil, 2017).

A LT se manifesta com lesões únicas ou difusas parecidas com úlceras, com bordas elevadas e o fundo granuloso e avermelhada, sendo indolores (Oliveiras e Santos, 2019). Contudo, essas lesões podem ser porta de entrada para outros patógenos adentrarem no organismo (Victória et al., 2020). Como também, essas lesões podem apresentar grande impacto na área psicossocial dos pacientes, devido ao potencial dessas lesões serem destrutivas, desfigurantes e incapacitantes como resultado da forma cutânea de LT, agravado principalmente em indivíduos imunodepressão (Bennis et al., 2018; Scott e Novais, 2016).

O diagnóstico da LT é epidemiológico, clínico e laboratorial, se identifica uma lesão típica de Leishmaniose e associa a procedência do paciente, verificando se é uma área endêmica ou que teve casos da doença e aos achados laboratoriais, através do método parasitológico que identifica o parasita no local da lesão (Vasconcelos et al., 2018).

Conforme dados do Ministério da Saúde do Brasil, em 2019, tivemos 16.130 casos confirmados de Leishmaniose Tegumentar Americana, destes, 15.208 eram da forma cutânea, e 922, da forma mucosa. Foram registrados 10.616 casos de cura da forma cutânea e 535 casos de cura da forma mucosa (Brasil, 2020).

Apesar do grande número de casos, atingindo proporções mundiais, há muitos fatores a serem discutidos com relação ao tratamento da doença. Atualmente, os medicamentos disponíveis para o tratamento da LC são os Antimoniais Pentavalentes, Anfotericina B e a Pentamidina. Entretanto, a utilização desses fármacos apresenta problemáticas. Uma delas está relacionada a administração parenteral, que exige colaboração do paciente, resultando muitas vezes no abandono do tratamento. Esses medicamentos também possuem eficácia limitada e variável entre espécies de *Leishmania*, além de apresentarem alto custo e inúmeras reações adversas, podendo causar insuficiência renal e hipotensão (Brígido et al., 2020).

No esquema terapêutico, deve-se levar em consideração fatores como espécie dos parasitos, forma clínica, quantidade, tamanho e local das lesões. Existem casos ainda em que se faz necessária a utilização de combinação de fármacos na tentativa de obter uma resposta à quimioterapia, a fim de melhorar a ação e reduzir a toxicidade (Brasil, 2017; Silva, 2021). Segundo recomendações do Manual de Vigilância de Leishmaniose Tegumentar, os Antimoniais Pentavalentes (Sb^{+5}) e a Anfotericina B Lipossomal são indicações terapêuticas de primeira escolha em todas as formas clínicas das leishmanioses (Brasil, 2017).

O fármaco de primeira linha para tratamento da LT, no Brasil, é o Antimoniato de metil glucamina (Glucantime) desenvolvido em 1912 por Gaspar Vianna sob a forma do composto tartarato de sódio. Apesar de sua toxicidade e das queixas quanto a sua administração, o fármaco ainda é considerado eficaz. Passados mais de cem anos, a quimioterapia ainda é insatisfatória, já que possui um número limitado de fármacos com elevada toxicidade, alto custo e aumento nos casos de resistência (Schubach & Conceição-Silva, 2014; Silva, 2021).

O caráter endêmico da Leishmaniose contrasta com a carência de recursos para o desenvolvimento terapêutico. Atualmente é preocupante a limitação de medicamentos disponíveis para o tratamento da doença. Esse cenário aponta uma necessidade urgente de pesquisa e desenvolvimento de novas drogas com boa eficácia e baixa incidência de efeitos adversos.

Costa (2017) destaca que no cenário atual convivemos com a mudança do perfil epidemiológico e demográfico da população, atrelado ao retorno de doenças antes controladas além de uma conjuntura social e econômica com grandes implicações no aumento das desigualdades sociais. Atrelado a isso ocorre uma crescente complexidade das necessidades e dos problemas de saúde das pessoas.

Nesse sentido, as mudanças das demandas do sistema de saúde implicam em transformações necessárias no cuidado do paciente que procura o Sistema Único de Saúde. Baseado nessa premissa e considerando as características da lesão da leishmaniose, bem como pacientes que apresentam doenças renais, cardíacas que contraindiquem o uso do Glucantime, faz-se necessário, pesquisas que busquem desenvolvimento de novos fármacos para esta doença.

O reposicionamento de fármacos é uma abordagem para acelerar a descoberta de medicamentos para algumas doenças. Outra estratégia é analisar combinações de fármacos aprovados na expectativa de que sejam sinérgicos, considerando suas atividades em tratamentos contra câncer, HIV e *Mycobacterium tuberculosis* (Ekins et al., 2011).

Estudos buscando novas terapias estão sendo realizados, como a combinação de termoterapia e reposicionamento da Miltefosina no Peru e Colômbia, o uso do imunomodulador CPG-D35 usado como monoterapia ou em combinação com a quimioterapia para melhorar o desfecho da Leishmaniose. Nessa perspectiva, vários fármacos, incluindo os antimaláricos, são listados como potenciais alternativas para estudos mais avançados no tratamento dessa doença (Infoleish, 2018). Um trabalho mais antigo com essa abordagem foi publicado por Rocha et al. (2013), cuja eficácia *in vivo* da Cloroquina e *in vitro* do Artesunato no tratamento de Leishmaniose cutânea foi demonstrada.

Pensando na importância da discussão de novas alternativas de tratamento para as Leishmanioses e considerando a existência de alguns estudos promissores do uso do Artesunato e Cloroquina contra essa patologia, este trabalho teve como objetivo identificar os estudos que analisaram a efetividade dessas duas drogas no tratamento da Leishmaniose tegumentar.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura baseada em estudos publicados no período de 2016 a 2021. O estudo descritivo do tipo revisão integrativa se constitui como um método específico, cujo objetivo é fazer uma análise do conhecimento construído em Pesquisas anteriores acerca de determinado tema, possibilitando a síntese desse estudo e geração de novas compreensões, a partir dos resultados apresentados (Botelho et al., 2011).

Foram utilizadas as seguintes etapas: identificação do tema, formulação da pergunta norteadora, delimitação dos descritores e seleção das bases de dados, estabelecimento de critérios de exclusão e de inclusão dos trabalhos, busca da amostragem na literatura e pré-seleção dos trabalhos (leitura de resumos e títulos); leitura dos estudos selecionados e, por fim, a interpretação dos resultados.

A questão norteadora que constituiu este trabalho foi: “Quais estudos presentes na literatura, correlacionam o fármaco Artesunato ou Cloroquina com o tratamento de *Leishmania tegumentar* entre os anos de 2016 a 2021”.

As buscas foram realizadas na base de dado Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), nos idiomas português e inglês: Leishmaniose e artesunato e Leishmaniose e cloroquina. A estratégia de busca realizada foi controlada e combinada com os caracteres booleanos *and e or*, na qual utilizou-se as seguintes combinações: "Leishmaniose tegumentar" and "Tratamento Artesunato" e "Tratamento Artesunato" and "Leishmaniose", "Leishmaniose or Leishmaniasis" AND "Cloroquina or Chloroquine "; "Leishmaniose or Leishmaniasis" AND " Tratamento Farmacológico or Drug Therapy".

Para os critérios de inclusão, consideraram-se artigos, teses, dissertações e monografias disponíveis eletronicamente na íntegra, gratuitamente e relacionados com o tema da pesquisa, nos idiomas português, inglês ou espanhol e, indexados nas bases de dados referidas. Contextualizando a relação do meio ambiente com a Leishmaniose, disponíveis no período de 2016 a 2021.

Após a seleção, o material foi lido na íntegra e aqueles que não abordavam o Artesunato e Cloroquina de forma específica com investigação para Leishmaniose tegumentar, eram excluídos. Outros pontos que também foram adotados como critério de exclusão foram artigos publicados antes de janeiro de 2016 e após dezembro de 2021, artigos que não estivessem com acesso livre (Open Access), não estivessem no idioma inglês, português ou espanhol e artigos incompletos ou que não estivessem publicados na íntegra. Os dados da pesquisa foram organizados e tabulados em planilhas eletrônicas Excel (2021), e após feito análise do conteúdo dos artigos de forma descritiva.

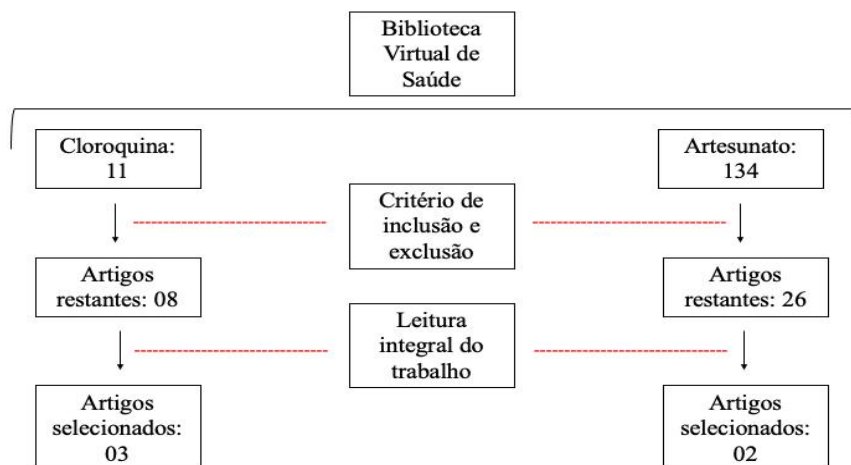
3. Resultados e Discussão

Aplicando as combinações dos descritores em relação a Leishmaniose tegumentar e Artesunato, foram encontrados 134 estudos, sendo 21 com os descritores “Leishmaniose tegumentar” and “Tratamento artesunato” (descritores 1) e 113 com os descritores “Tratamento artesunato” and “Leishmaniose” (descritores 2). Desses, foram excluídos 100, após a leitura dos títulos e resumos e mais 26 após a leitura integral do trabalho.

Portanto, um total de 8 trabalhos foram selecionados para a leitura na íntegra. Após análise e leitura minuciosa foram selecionadas 2 dissertações que melhor se adequaram ao estudo e atenderam aos critérios de inclusão/exclusão e assim compuseram a amostra final em relação ao uso terapêutico do Artesunato.

Já em relação à Leishmaniose tegumentar e a Cloroquina, utilizando as combinações dos descritores, foram encontrados inicialmente 11 artigos. Desses, foram excluídos 8, após a leitura dos títulos e resumos. Portanto, um total de 3 artigos foram selecionados para ser lidos na íntegra e compondo a amostra final do estudo em relação ao tratamento com Cloroquina, neste caso 1 trabalho avaliou Cloroquina e Artesunato, totalizando 4 trabalhos avaliados na íntegra sobre a temática (figura)

Figura 1. Fluxograma referente à busca de dados, 2022.



Fonte: Autores.

Este trabalho avaliou os avanços alcançados, nos últimos 6 anos, no tratamento da LT por meio de uma revisão. As principais características dos artigos selecionados podem ser visualizadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Características gerais dos artigos incluídos na revisão, 2022.

Título	Autor(es) / Ano	Metodologia	Objetivo	Resultados encontrados
Reposicionamento de fármacos antimaláricos e estudo de combinações sobre <i>Leishmania (L.) amazonensis</i>.	Rossi (2018).	Foram realizados testes <i>in vitro</i> , avaliando a IC ₅₀ das formas promastigotas pelo método de resazurina e a citotoxicidade contra células HepG2 e THP-1 pelo método MTT, no período de 72h.	Avaliar <i>in vitro</i> os efeitos dos fármacos antimaláricos, sozinhos ou em conjunto com os da terapia clássica sobre a espécie <i>Leishmania (L.) amazonensis</i> .	O Artesunato e Cloroquina foram testados contra promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> apresentando um IC ₅₀ de 681,21 µM para Artesunato e para Cloroquina IC ₅₀ de 4,01 µM.
Avaliação <i>in vitro</i> da atividade anti-<i>Leishmania</i> de compostos sintéticos	Mendes (2019).	Foram realizados ensaios <i>in vitro</i> por 52h com peróxidos sintéticos – 6 trioxolanos, 6 tetraoxanos e 4 derivados de artemisinina – em diferentes concentrações, para avaliar a atividade leishmanicida. Destes, foram selecionados os que apresentaram menor IC ₅₀ contra as formas promastigotas de <i>Leishmania infantum</i> , <i>Leishmania donovani</i> e <i>Leishmania tropica</i> e foram submetidos a testes contra as formas amastigotas intracelulares. Também foi avaliada a citotoxicidade dos compostos em linhagens de células monocíticas/ macrófágicas J774.A1 e THP-1, utilizando o método colorimétrico com metil-tiazol-tetrazólio (MTT).	O principal objetivo deste estudo foi avaliar o efeito leishmanicida de uma biblioteca de compostos peroxídicos sintéticos em diferentes espécies de <i>Leishmania</i> . Para determinação do índice de segurança dos compostos em estudo, procedeu-se à determinação do seu efeito citotóxico em linhas celulares.	O Artesunato desoxigenado apresentou IC ₅₀ superior ao seu precursor Artesunato, com isso menores valores de IS. Como também, alguns trioxolanos e tetraoxanos demonstraram potencial anti- <i>Leishmania</i> superior que o Artesunato.
Cloroquina intralesional versus oral na leishmaniose cutânea: comparação do resultado, duração do tratamento e dose total do medicamento	Hanif et al. (2016)	Foram observados 86 pacientes de leishmaniose tegumentar em um hospital no Paquistão, com lesões únicas a múltiplas de vários tamanhos. Os inscitos foram divididos aleatoriamente em grupo A e B para fins de administração intralesional e oral de cloroquina, respectivamente, para comparar o efeito das duas vias na duração do tratamento e dose total da droga. O programa de estática SPSS versão 16 foi utilizado para análise dos dados. Variáveis quantitativas como duração, custo e dose total do tratamento foram calculadas como média e desvio padrão e comparadas pelo teste T. Valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.	Comparar a Cloroquina intralesional versus oral na leishmaniose cutânea e determinar a taxa de cura, duração do tratamento e dose total da droga.	A taxa de cura foi de 100% em ambos os grupos no final do tratamento. A duração média do tratamento foi 3 semanas no grupo intralesional (A) em comparação com 3 semanas no grupo oral (B). A dose total média da droga administrada a cada paciente no grupo foi de 0,5 g e no grupo B foi de 1,5 g. O custo total do tratamento no grupo A foi menor do que no grupo B.
Eficácia da terapia combinada de paromomicina-cloroquina na leishmaniose cutânea experimental	Wijnant et al. (2017)	Avaliaram as atividades <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de combinações de Cloroquina com as drogas padrão Paromomicina (PM), Miltefosina e Anfotericina B contra <i>Leishmania major</i> e <i>Leishmania mexicana</i> . Em ensaios anti- <i>Leishmania</i> intracelulares de 72 h.	Determinar se a abordagem terapêutica com Cloroquina pode ser um novo e aprimorado tratamento para Leishmaniose tegumentar.	Significativamente, a adição de 10 µM CQ a PM reduziu as concentrações eficazes de 50% (CE ₅₀ s) em mais de 5 vezes contra <i>L. major</i> e contra parasitas <i>L. mexicana</i> normalmente insensíveis. Em modelos murinos de <i>L. major</i> e <i>L. mexicana</i> CL, a coadministração diária de 50 mg/kg de peso corporal PM e 25 mg/kg CQ por 10 dias resultou em uma redução significativa no tamanho da lesão, mas não na carga parasitária em comparação com aqueles para camundongos

				que receberam as mesmas doses de PM sozinho.
Comparando a eficácia da cloroquina oral versus tetraciclina oral no tratamento da leishmaniose cutânea	Malik et al. (2019)	Foram incluídos casos de LC com idade igual ou superior a 12 anos de um hospital no Paquistão. O diagnóstico de leishmaniose cutânea foi feito com base na história de viagem para área rural endêmica e características clínicas de úlcera que não cicatriza e na detecção de amastigotas na coloração de Giemsa no esfregaço retirado do local envolvido. Um total de 50 pacientes foram selecionados aleatoriamente. Eles foram divididos em dois grupos. O Grupo A foi tratado com cloroquina na dose de 250 mg duas vezes ao dia por via oral (10 mg/kg/dia) e o Grupo B foi tratado com doxiciclina na dose de 200 mg ao dia por via oral (3,3 mg/kg/dia). Eles foram acompanhados por três meses. A eficácia foi rotulada como 'sim' onde houve reepitelização completa ou cicatrização com ou sem cicatrização das lesões sem endurecimento.	Comparar a eficácia da cloroquina oral versus tetraciclina oral no tratamento da leishmaniose cutânea (LC).	Houve um total de 50 casos, 25 em cada grupo. A média de idade dos grupos A e B foi de $30,56 \pm 7,14$ e $27,96 \pm 6,97$, respectivamente, com $p = 0,199$. Todos os casos pertenciam à população rural e eram de áreas endêmicas. Não houve diferença quanto ao local da lesão. Os membros superiores foram os mais comuns em ambos os grupos com $p = 0,34$. A eficácia no grupo A foi de 100%, enquanto no grupo B foi de 23 (92%) dos casos com $p = 0,14$.

Nota: Índice de Seletividade (IS); Inibição de crescimento de 50% dos parasitos (IC₅₀). Fonte: Autores (2022)

Na dissertação de mestrado de Rossi (2018), foi utilizado Artesunato diluído em bicarbonato de sódio 5% em estudos *in vitro* contra formas promastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis*. A metodologia aplicada consiste em verificar a concentração capaz de inibir o crescimento no mínimo de 50% das promastigotas (IC₅₀), estabelecido por análise de regressão linear. O experimento utilizou, em placas para cultura, 180 µL de meio RPMI suplementado contendo formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis*, juntamente com 20 µL de fármaco, após 72 horas de incubação foi determinando os valores de inibição de crescimento obtidos pela porcentagem de células viáveis em relação as células de controle. Em paralelo com os experimentos de IC₅₀ também foi verificado a concentração citotóxica (CC₅₀) sobre linhagens imortalizadas de macrófagos e hepatócitos humanos (THP-1 e HepG2, respectivamente), utilizando o mesmo intuito contra o parasito, aonde foram plaqueadas as linhagens juntamente com o fármaco, após 72 horas foi possível verificar a porcentagem de células viáveis sobre o controle. Com ambos resultados foi calculado o índice de seletividade (IS) que representa se o fármaco obtém maior toxicidade para o parasito em relação ao macrófago ou hepatócito que é determinado pela divisão da CC₅₀ pela IC₅₀.

Dessa forma, o Artesunato (ATS) testado em promastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis* apresentou um IC₅₀ de 681,21 µM, o segundo valor mais elevado entre os fármacos desse estudo. Este trabalho evidencia também que os valores de CC₅₀ para as linhagens THP-1 e HepG2 após o tratamento com Artesunato foi de 547,71 µM e 84,91 µM, respectivamente, e com seus IS de 0,8 e 0,12. Esses valores demonstraram que apesar de possuir baixa citotoxicidade comparados aos outros compostos testados em seu estudo, sua ação contra a forma promastigota do parasito não foi satisfatória, sendo comprovado com o IS menor entre todos os compostos. Por fim, este estudo demonstra que o ATS possui uma eficácia menor para forma promastigota do parasito quando comparado a outros antimaláricos ou os próprios fármacos usuais da clínica contra a leishmaniose (Rossi, 2018). Dessa forma, testes com amastigotas são necessários para a confirmação da ação leishmanicida desse antimalárico.

Outro antimalárico utilizado no mesmo estudo foi a cloroquina (CQ), este por sua vez teve um valor de IC₅₀ de 4,01 µM, possuindo uma maior eficácia do que o ATS, contudo a CQ obteve uma maior citotoxicidade 21,76 e 37,84 µM para THP-

1 e HepG2, respectivamente. Mesmo com maior citotoxicidade, os IS da CQ foram melhores do que o ATS, com 5,43 e 9,43. Complementando esses dados, Rossi (2018) fez experimentos contra a forma amastigota da *L. (L.) amazonensis*, que consistiu em plaqueamento da linhagem THP-1, posteriormente infecção com promastigota da *L. (L.) amazonensis* e tratamento com CQ, após 72 horas foi realizado uma lise controlada dos macrófagos, assim expondo as formas amastigotas ao meio extracelular, forçando os parasitos a diferenciar novamente para promastigotas. O resultado da CQ sobre esta outra forma do parasito foi semelhante com valor de IC₅₀ 3,77 µM, assim demonstrando que a CQ mantém sua ação mesmo com a interferência da célula hospedeira do parasito.

No estudo *in vitro* de Mendes (2019), foram utilizadas as formas promastigotas de *Leishmania infantum*, *Leishmania donovani* e *Leishmania tropica in vitro*; além da análise da citotoxicidade dos fármacos selecionados utilizando as linhas celulares J774.A1 e THP-1. O autor comparou a ação entre o ATS (IC₅₀: 55,02 µM, 103,1 µM e 158,12 µM para *L. infantum*, *L. donovani*, *L. tropica*, respectivamente) e Artesunato desoxigenado (IC₅₀: 187,71 µM, 306,68 µM e 261,77 µM para *L. infantum*, *L. donovani*, *L. tropica*, respectivamente); e evidenciou que o primeiro apresentou um maior potencial leishmanicida com valores de IC₅₀ menores. Também nesse mesmo estudo foi avaliada a ação do ATS comparada a alguns trioxolanos e tetraoxanos, demonstrando que estes últimos tem atividade anti-*Leishmania* superior ao fármaco (Mendes, 2019).

Segundo Silva et al. (2021), a espécie e a cepa utilizada nos ensaios têm um papel importante na descoberta dos fármacos. Há relatos que evidenciam uma atividade variável dos candidatos a fármacos, tendo em vista a sensibilidade intrínseca de alguns compostos por espécies/cepas, inclusive para fármacos de referência, tais como os Antimoniais, Anfotericina B e Miltefosina (Chakravarty e Sundar, 2010).

Apesar da Leishmaniose ser um problema de saúde pública no Brasil e nas Américas, os dados publicados sobre o uso de novos fármacos para o tratamento em humanos ainda são bastante limitados. Desta forma, a execução de mais estudos duplo-cego, randomizados e placebos controlados são necessários para análise de novas formas terapêuticas para o tratamento da LT, com o propósito de deparar fármacos com baixa toxicidade, eficazes e de fácil aplicação (Almeida e Santos, 2011).

Hanif et al. (2016), comparam a Cloroquina intralesional versus a oral no tratamento da Leishmaniose cutânea, chegando à conclusão de que as duas formas alcançam a cura dessa patologia, todavia, a duração do tratamento e a dose é, consideravelmente, menor na cloroquina intralesional.

Malik et al. (2019), analisaram 50 pacientes com Leishmaniose cutânea, 25 tratados com Cloroquina 250 mg duas vezes ao dia por via oral (grupo A) e 25 tratados com doxiciclina 200 mg por via oral (grupo B). O grupo A obteve 100% de eficácia e o grupo B 92%, demonstrando que a doxiciclina oral é tão resolutiva no tratamento de Leishmaniose cutânea, como a Cloroquina.

Já Wijnant et al. (2017), usaram a combinação de Cloroquina e Paromomicina em teste *in vitro* e *in vivo* em *Leishmania major* e *Leishmania mexicana*. Esse estudo evidenciou que a terapia combinada dessas duas drogas não foi eficaz, se demonstrando um tratamento improvável para desenvolvimento pré-clínico futuro. Embora esses dados sejam contraditórios aos estudos de Hanif et al. (2016) e Malik et al. (2019), o cenário apresentado nos últimos cinco anos aponta para a necessidade urgente de mais pesquisas e desenvolvimento científico aplicado envolvendo o reposicionamento de fármacos já usados contra outros protozoários intracelulares, como o *Plasmodium* ssp. para o tratamento e prevenção da leishmaniose. Essa estratégia torna-se mais evidente, quando constatamos que a doença envolve lesões de pacientes que apresentam doenças renais, cardíacas que contraindicam o uso do Glucantime.

Com isso este trabalho que buscou realizar uma revisão integrativa dos artigos publicados entre 2016-2021 é de suma importância para a comunidade científica pois, demonstrou que embora sejam poucos os dados literários sobre a eficácia desses fármacos no tratamento da leishmaniose, existem resultados promissores cujos avanços tecnológicos com esse foco poderão impactar em novas alternativas terapêuticas e menor custo-efetividade do tratamento para saúde pública.

4. Conclusão

Este trabalho destaca estudos que mostram o Artesunato e a Cloroquina como fármacos promissores para o tratamento de Leishmanioses. Porém, a quantidade pequena de estudos publicados sugere mais investigações. Ficou evidenciada a ausência de testes com as formas infectivas (amastigotas), testes *in vivo* e a investigação de novas formas de tratamento e combinações para as lesões. A aplicação tópica seria uma alternativa interessante para uso desses fármacos no tratamento de lesões de leishmaniose. Assim, surge a expectativa de que esse tipo de reposicionamento de fármacos se torne uma alternativa promissora, mais barata e rápida como foi com a aplicação e registro dos fármacos Miltefosina e Anfotericina B para o tratamento da leishmaniose, substâncias estas inicialmente empregadas como antitumoral e antifúngico, respectivamente. Os pipelines de reposicionamento de fármacos para leishmaniose ainda são pequenos, poucos compostos ainda são investigados nesta perspectiva. Desta forma, sugere-se em trabalhos futuros a investigação de mais substâncias, com o objetivo de enriquecer o pipeline com novas entidades químicas de importância para o tratamento tópico da LC.

Agradecimentos

A Fundação Rondônia de Amparo ao Desenvolvimento das Ações Científicas e Tecnológicas e à Pesquisa do Estado de Rondônia (FAPERO) pelo fomento. Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS). Programa de Apoio à Pesquisa (PAP) do Centro Universitário São Lucas Porto Velho.

Referências

- Almeida, O. L. S. & Santos, J. B. (2011). Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *An Bras Dermatol*, 86 (3), 497-506.
- Aprígio, C. J. L. (2013). *Caracterização das espécies de Leishmania em amostras biológicas de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana avaliados em sete unidades de saúde e estudo da fauna flebotômica em áreas de três municípios do estado de Rondônia*. Tese (Doutorado), Universidade Federal de Rondônia.
- Bennis, I., Brouwer, V., Belriti, Z., Sahibi, H. & Boelaert, M. (2018). Carga psicossocial da leishmaniose cutânea localizada: uma revisão de escopo. *Saúde Pública BMC*, 358 (18), 1-12.
- Brasil. (2010). Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Website BVMS. https://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana.pdf.
- Brasil. (2017). Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Website BVMS. https://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf.
- Brasil. (2020). Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Website TABNET. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/ltabr.def>.
- Brígido, H. P. C., Silva e Silva, J. V., Bastos, M. L. C., Correa-Barbosa, J., Sarmiento, R. M., Costa, E. V.S., Marinho, A. M. R., Coelho-Ferreira, M. R., Silveira, F. T. & Dolabela, M. F. (2020). Atividade antileishmania de *Annona glabra* L. (Annonaceae). *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 57 (Suplementar), 1-9.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A. & Macedo, M. (2011). O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais. *Revista Eletrônica Gestão e Sociedade*, 5 (11), 121-136.
- Chakravarty, J. & Sundar, S. (2010). Drug resistance in leishmaniasis. *J Global Infect Dis*, 2 (2), 167-176.
- Costa, M. V. (2017). A potência da educação interprofissional para o desenvolvimento de competências colaborativas no trabalho em saúde (Cap. 2, pp. 14-27). *Porto Alegre: Editora Rede Unida*.
- Hanif, M. M., Akram, K. & Mustafá, G. (2016). Cloroquina intralesional versus oral na leishmaniose cutânea: comparação do resultado, duração do tratamento e dose total do medicamento. *Journal Of College Of Physicians And Surgeons Pakistan*, 26 (4), 260-262.
- Infoleish: Boletim informativo da redeLEISH. Rio de Janeiro, jun. 2018
- Júnior, E. C. F., Silva, A. F., Oliveira, A. N., Marques, M. H. V. P. & Pereira, J. V. (2020). Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico dos casos notificados no Brasil entre os anos de 2009 a 2018 e considerações sobre os aspectos e manifestações de importância odontológica. *Research, Society and Development*, 9 (9), 1-20.
- Malik, F., Hanif, M. M. & Mustafa, G. (2019). Comparing the Efficacy of Oral Chloroquine versus Oral Tetracycline in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Journal Of The College Of Physicians And Surgeons Pakistan*, 29 (5), 403-405.

- Mendes, A. P. M. (2019). *Avaliação in vitro da atividade anti-Leishmania de compostos sintéticos*. Dissertação (Mestrado), Universidade Nova de Lisboa.
- Natesan, H. & Bischof, J. C. (2017). Multiscale thermal property measurements for biomedical applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 11 (3), 2669-2691.
- Oliveira, P. M. M. & Santos, L. P. (2018). O papel do enfermeiro no tratamento de lesões na Unidade de Terapia Intensiva. *Revista Pró-UniverSus*, 9 (1), 47-50.
- Organização Mundial da Saúde, OMS (2017). Progresso sem precedentes contra doenças tropicais negligenciadas, relatórios da OMS. <https://www.who.int/news/item/19-04-2017-unprecedented-progress-against-neglected-tropical-diseases-who-reports>.
- Organização Mundial da Saúde, OMS (2020). Leishmaniose. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>.
- Paes, L. R. N. B. (2016). *Distribuição espaço temporal dos casos humanos de leishmaniose tegumentar americana notificados no estado do rio de janeiro de 2001 a 2013 e associação com variáveis clínicas e populacionais*. Tese (Doutorado), Fundação Oswaldo Cruz.
- Rocha, V. P. C., Nonato, F. R., Guimarães, E. T., Freitas, L. A. R. & Soares, M. B. P. (2013). Activity of antimalarial drugs *in vitro* and in a murine model of cutaneous leishmaniasis. *Journal of Medical Microbiology*, 7 (62), 1001-1010.
- Rossi, N. R. D. L. P. (2018). Reposicionamento de fármacos antimaláricos e estudo de combinações sobre *Leishmania (L.) amazonensis*. Dissertação (Mestrado), Fundação Universidade Federal de Rondônia.
- Schubach, A. O. & Conceição-Silva, F. (Ed). (2014). Leishmaniose do continente americano. Rio de Janeiro: *Editora FIOCRUZ*.
- Silva, M. A. (2022). *Atividade in vitro e in silico de uma amida natural e seus respectivos análogos sintéticos contra Leishmania (Viannia) braziliensis*. Tese (Doutorado), Universidade Federal de Rondônia.
- Silva, M. A., et al. (2021). Antileishmanial activity evaluation of a natural amide and its synthetic analogs against *Leishmania (V.) braziliensis*: an integrated approach *in vitro* and *in silico*. *Parasitology Research*, 120 (6), 2199–2218.
- Scott, P. & Novais, F. O. (2016). Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nature Reviews Immunology*, 16 (9), 581-592.
- Vasconcelos, J. M., et al. (2018). Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 50 (3), 221-227.
- Victória, C., et al. (2020). Comparação da composição do solo urbano de área endêmica e não endêmica para a Leishmaniose Visceral Americana (LVA). *Veterinária e Zootecnia*, 27, 1-12.
- Wijnant, G. J., et al. (2017). Eficácia da terapia combinada de paromomicina-cloroquina na leishmaniose cutânea experimental. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 61 (8), 1-8.