



ASPECTOS TERAPÊUTICOS DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA POR MEIO DA ASSOCIAÇÃO DE TAMOXIFENO E MILTEFOSINA: UMA REVISÃO

Daniel Lopes Araújo ¹
Laísa Vilar Cordeiro ²

RESUMO

Os protozoários do género *Leishmania* são os agentes etiológicos da leishmaniose, um complexo de doenças distribuídas mundialmente, que apresentam um amplo espectro de manifestações clínicas, de acordo com a espécie causal e o estado imunológico do hospedeiro. Atualmente, são classificadas mais de 50 espécies, sendo mais de 20 patogênicas aos seres humanos, que podem causar leishmaniose visceral ou tegumentar, sendo esta última a mais comumente encontrada no Brasil. O tratamento é, principalmente, medicamentoso, utilizando fármacos como os antimoniais pentavalentes, a anfotericina B, as pentamidinas, a miltefosina e a pentoxifilina, além de outras terapias que são utilizadas como adjuvantes e que podem ser realizadas combinação de dois ou mais fármacos. Entretanto, os medicamentos apresentam diversas limitações, como os efeitos colaterais e a elevada toxicidade. Esses fatores são determinantes para a busca por novos agentes terapêuticos no enfrentamento à leishmaniose.

Palavras-chave: Leishmaniose, Tamoxifeno, Miltefosina, *Leishmania amazonensis*.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose é considerada uma doença negligenciada, geralmente é causada por mais de 20 espécies diferentes de protozoários do género *Leishmania*. Tais parasitos possuem a capacidade de invadir e reproduzir-se dentro de células que constituem o sistema imunológico do hospedeiro infectado. Este tipo de infecção pode acabar gerando uma gama de doenças com manifestações clínicas e epidemiológicas variadas, que podem ser descritas desde lesões cutâneas graves até fisiopatologias viscerais fatais em pacientes que não sejam submetidos a um tratamento específico. A leishmaniose pode ser dividida em leishmaniose visceral e a leishmaniose tegumentar, essa sendo subdividida em outros quatro subtipos: a leishmaniose cutânea localizada, leishmaniose cutânea difusa, leishmaniose mucocutânea e leishmaniose disseminada (ANDRADE, 2016; ALSOHAIMI, 2019).

A forma visceral ocorre quando os parasitas invadem as células do sistema mononuclear fagocitário do homem e animais, sendo assim considerada uma infecção crônica grave, que

¹ Graduando do Curso de Tecnologia em Radiologia do Centro Universitário de Patos (UNIFIP) - PB, daniel124.dl718@gmail.com;

² Professora orientadora, Doutoranda em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba - PB, laisavilar@gmail.com



acomete principalmente as vísceras, e quando não tratada pode evoluir para óbito. Já a forma tegumentar acomete a derme do hospedeiro vertebrado, podendo causar desfiguração grave para os pacientes, incluindo a pele ulcerosa, lesões e a destruição das membranas das mucosas do nariz, boca e garganta, podendo levar a desfiguração permanente (MIGUEL, 2018).

No que se diz respeito ao tratamento da leishmaniose, o mesmo depende de diversos fatores, onde, a maior dificuldade encontrada é justamente em relação ao restrito número de medicamentos existentes, os quais são, ainda, limitados quanto a eficácia do método. Outros fatores também podem ser levados em consideração, como, por exemplo, os custos financeiros e problemáticas relacionadas à emergência e agravo na resistência dos parasitos aos fármacos (TRINCONI, 2018).

Atualmente não existe vacina para prevenção desta patologia em humanos, e os medicamentos são as únicas possibilidades de tratamento para as leishmanioses. Os meios farmacológicos começaram a ser introduzidos a partir de 1945, sendo os antimonial pentavalentes a base da terapia a primeira opção de escolha no tratamento da leishmaniose. A anfotericina B, as pentamidinas, a miltefosina e a pentoxifilina também são utilizadas no tratamento da leishmaniose. Existem também algumas combinações terapêuticas que demonstram ser eficazes contra *Leishmania spp.* Dentre essas combinações, existe a associação entre o tamoxifeno e miltefosina, que tem se destacado em relação a outros métodos por apresentar favores como baixo teor toxicológico e por ser financeiramente acessível (CARVALHO et al., 2019; TRINCONI et al., 2016).

A Miltefosina, um fosfolípideo, surgiu como uma droga eficaz para terapia de leishmaniose visceral, onde a sua utilização foi incorporada na rotina terapêutica de diversos lugares do mundo, principalmente no Sul da Ásia. Entretanto, a sua manipulação para o tratamento da leishmaniose cutânea ainda está sob investigações (REIMÃO, 2020).

Dentre os medicamentos pesquisados com potencial atividade leishmanicida está o tamoxifeno que, após ser reconhecido como agente antiestrogênico, foi incluído no uso clínico contra o câncer de mama metastático e desde a década de 1970 vem sendo utilizado. Sabendo que a forma amastigota de *Leishmania* necessita de pH próximo de 5,0, pesquisadores resolveram testar o tamoxifeno como agente leishmanicida e constataram que foi efetivo tanto in vitro como in vivo, nas formas cutâneas e visceral da doença (DOROODGAR, 2016).

Sendo a leishmaniose, uma doença negligenciada de grande importância nacional e até mesmo mundial, faz-se necessário compreender melhor os aspectos dos tratamentos que são utilizados atualmente, assim como as novas descobertas de substâncias bioativas, associadas ou



não, que podem ser candidatas a novos fármacos com possibilidade de agir como elementos anti-*Leishmania*. Desse modo, estudos que envolvem essa temática servem como embasamento teórico para pesquisadores que desenvolvem estudos nesse parâmetro.

Diante de tudo isso, o objetivo desse trabalho foi fazer uma revisão sobre a associação entre o tamoxifeno e miltefosina para terapia do quadro de leishmaniose cutânea.

METODOLOGIA

Para que fosse alcançado o objetivo desse estudo, o trabalho de revisão de literatura do tipo integrativa, norteada para responder à pergunta “Existe eficácia no tratamento de leishmaniose cutânea utilizando a combinação entre tamoxifeno e miltefosina?”. Foi feita uma revisão com base em artigos científicos completos publicados em periódicos indexados (nacionais e internacionais), selecionados através de buscas no banco de dados: Scientific Electronic Library Online (*SciELO*), Publisher Medline (PubMed), ScienceDirect, Lilacs e Google Acadêmico.

Para a pesquisa e seleção dos artigos foram utilizadas a associação das terminologias cadastradas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): Cutaneous Leishmaniasis, treatment, therapy (juntos e separados). A pesquisa em questão utilizou um filtro com estimativa de tempo de tempo de 5 anos (selecionando artigos entre o ano 2016 a 2020).

Como critérios de inclusão optou-se por artigos publicados nos idiomas português e inglês, que abordassem aspectos do tratamento utilizado para a leishmaniose cutânea, incluindo estudos do tipo: ensaios pré-clínicos e clínicos, relatos de caso, estudos experimentais e até mesmo revisões de literatura. Foram excluídos artigos que não apresetavam fundamentação teórica relevante sobre o tema, bem como publicados anteriormente ao ano de 2016 e duplicados em bases de dados divergentes.

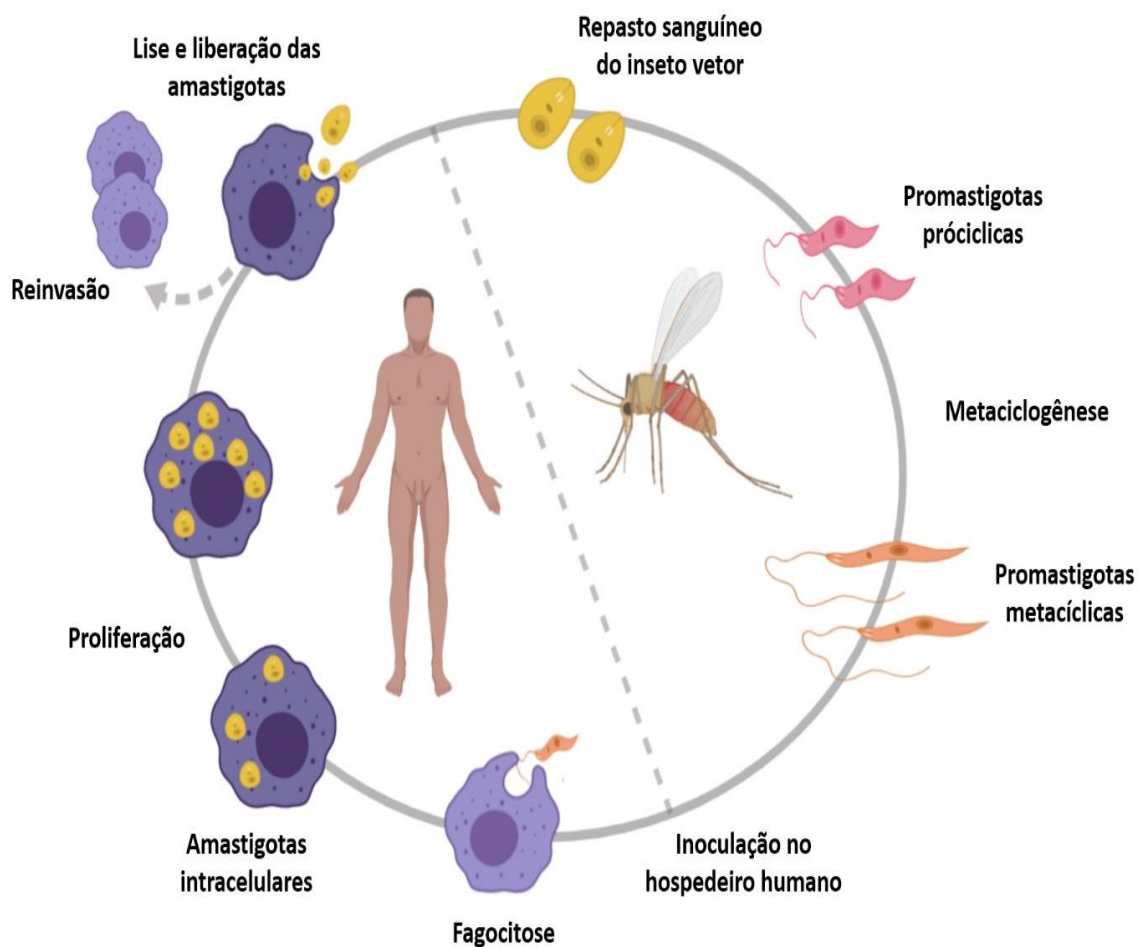
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doenças causadas por protozoários sempre apresentaram um sério problema para a saúde pública em todo o mundo. Neste grupo, encontram-se as leishmanioses, que são consideradas antropozoonoses causada por protozoários do gênero *Leishmania* (figura 1). As leishmanioses são patologias que provocam grande mortalidade e morbidade no ser humano e que ao longo dos anos vem sendo negligenciada devido aos poucos recursos que são destinados no que se diz



respeito ao seu diagnóstico, tratamento e controle infeccioso. Tais parasitas possuem um ciclo de vida heteroxênico, com um hospedeiro definitivo vertebrado e um inseto vetor invertebrado. Durante o ciclo de vida, o parasita passa por dois hospedeiros e apresenta formas que são morfológica e bioquimicamente diferentes. No hospedeiro invertebrado, o parasita apresenta a forma promastigota, enquanto no hospedeiro vertebrado, a amastigota (ALCOLEA et al., 2019).

Figura 1. Ciclo de vida dos parasitas do gênero *Leishmania*.

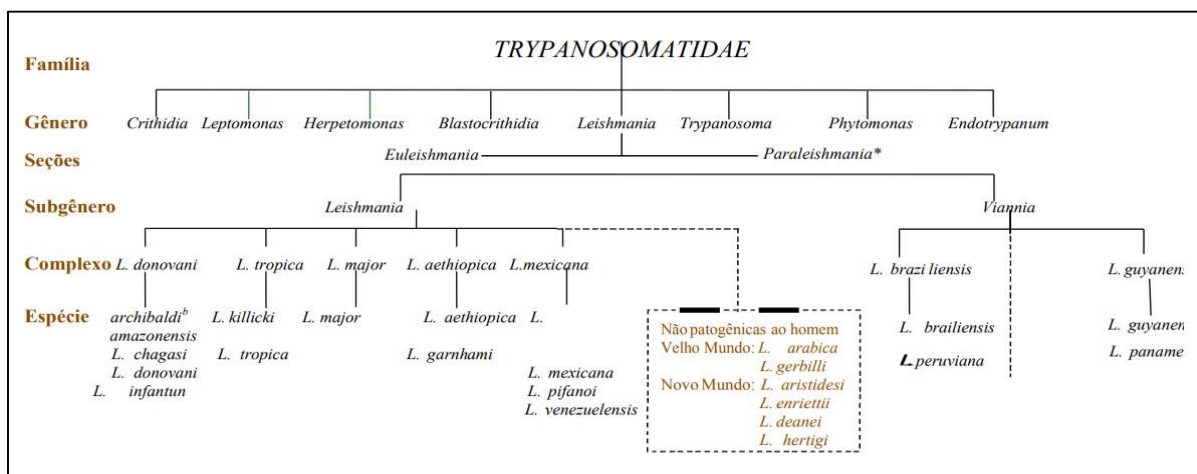


Fonte: Elaboração própria.

Atualmente, o gênero inclui mais de 50 espécies do parasito, dentre as quais, apenas 20 possuem importância médica por sua capacidade de causar doença aos humanos (figura 2) (KLATT et al., 2019).



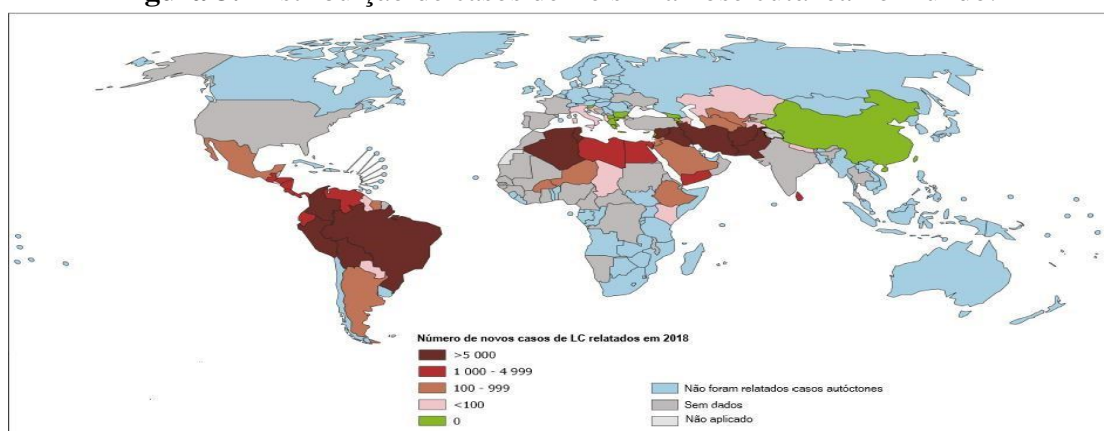
Figura 2. Taxonomia do gênero *Leishmania*



Fonte: BRASIL, 2017.

A leishmaniose cutânea (LC) ou tegumentar é a forma clínica mais comumente diagnosticada, sendo endêmica em mais de 70 países (Figura 3), cerca de 90% dos casos ocorrem no Afeganistão, Argélia, Brasil, Paquistão, Peru, Arábia Saudita e Síria. O Brasil especificamente tem 84% (16.432) do total de casos que foram reportados em 2019 pela América. A LC é endêmica em todas as regiões do Brasil, onde no Nordeste o número de casos notificados entre os anos de 2014 a 2018 foi de 27.023, sendo 254 reportados pelo estado da Paraíba. Além disso, a LC é antroponótica, ou seja, os seres humanos são o principal reservatório do parasita, e é predominantemente urbana e periurbana (OPAS, 2019; WHO, 2019).

Figura 3. Distribuição de casos de Leishmaniose cutânea no mundo.



Fonte: Adaptado de WHO, 2019.

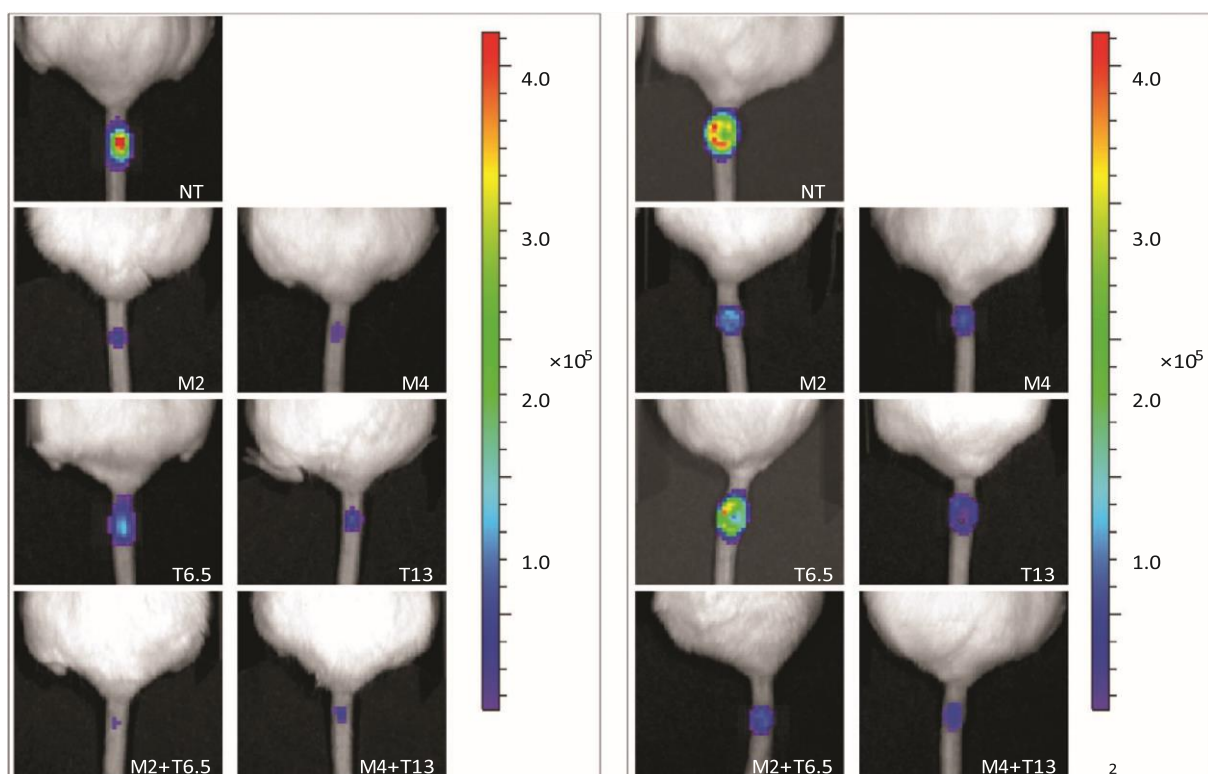
Como já foi visto, existem uma gama de medicamentos alternativos para tratamento da leishmaniose, porém na atualidade a combinação entre miltefosina e tamoxifeno está



despertando o interesse de pesquisadores da área, pois essa correlação medicamentosa mostra alguns fatores favoráveis para a utilização desse método (BRAGA, 2019).

Trinconi et al., (2016) realizaram um estudo experimental com a associação do tamoxifeno e miltefosina para a melhoria do quadro de leishmaniose cutânea e seus resultados foram bastante satisfatórios. Onde no final de todo o tratamento houve uma redução mediana da lesão no grupo de murinos tratados comparados ao grupo que não houve tratamento. Sugerindo que tal fato ocorra devido à combinação dos dois fármacos retardar e reduzir a carga parasitária. A dinâmica de terapia consistiu em um esquema de dose a 0,5DE50 (6,5 mg/kg/dia tamoxifeno, mais 2 mg/kg/dia de miltefosina). Na figura 4, nota-se modelos experimentais com leishmaniose cutânea tratados por terapia combinada.

Figura 4. Carga parasita após terapia combinada com tamoxifeno e miltefosina, avaliada por bioluminescência.



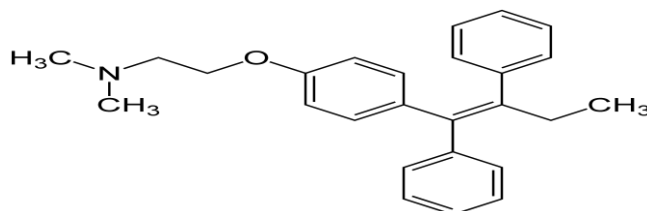
Fonte: TRINCONI et al., (2016).

Alguns autores, a partir dos resultados de seus estudos puderam observar que os mecanismos de ação antileishmaniosos desses dois medicamentos ainda não se encontram tão elucidados, mas sugerem que de longe cada um deles possuem um alvo específico no que se diz respeito a morfogênese das células dos parasitos.



O tamoxifeno (figura 5) é considerado um medicamento seguro, com um baixo custo financeiro. Essa substância traz resultados eficazes quando utilizados em estudos experimentais com modelos animais e acredita-se que este fármaco ocasione alterações nas propriedades das membranas parasitárias e interfira no processo do metabolismo dos esfingolípidos (EMILIANO, 2018; ALSOHAIMI, 2019; AOKI et al., 2019).

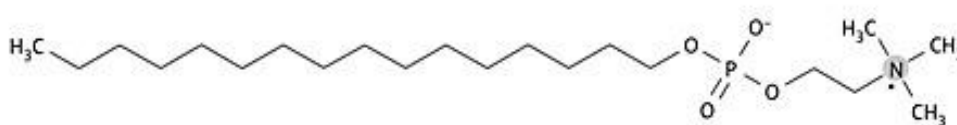
Figura 5. Fórmula estrutural do tamoxifeno



Fonte: Adaptado de LIMA, (2020).

Dados obtidos acerca da miltefosina (figura 6) também evidenciam que os modos de ação anti-*Leishmania* não são completamente compreendidos. Mas sua atividade têm estado ligada à apoptose e ao metabolismo de ácidos gordos e esteróis. A miltefosina é metabolizada principalmente por fosfolipases celulares, com uma meia-vida de 7 dias, a miltefosina é amplamente metabolizada e distribuída no corpo, com as mais altas concentrações de fármacos encontrado no baço, glândulas supra-renais, rins e pele (DE OLIVEIRA BRITO, 2018).

Figura 6. Fórmula estrutural da miltefosina



Fonte: Adaptado de LIMA, (2020).

Trinconi et al., (2016) sugerem que mesmo na ausência de interações sinérgicas entre o tamoxifeno e miltefosina *in vivo*, a utilização desta combinação oferece vantagens, tais como a administração oral, baixo custo e um modo de ação multi-alvo. Além disso, é provável que esta combinação tenha um significativo em reduzir o surgimento de resistência dos parasitos às drogas (TRINCONI, 2016).

Os testes de toxicidade *in vitro* compreendem a investigação dos efeitos danosos das substâncias testadas, nesse caso, o tamoxifeno e miltefosina, bem como de mecanismos de



toxicidade associados a esse efeito. O principal objetivo destes estudos é determinar a segurança do composto antes que ele esteja disponível para uso em testes clínicos (VENKATESAN; RAMANATHAN, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados aqui apresentados indicam que o tamoxifeno pode ser um bom método farmacológico para a terapia combinada com miltefosina no tratamento da leishmaniose cutânea, uma vez pode dificultar a seleção de parasitas resistentes à miltefosina. Entretanto, novos estudos são necessários para elucidar melhor os efeitos dessa associação *in vivo*, visando o desenvolvimento de uma alternativa farmacológica adicional para o tratamento da leishmaniose cutânea.

REFERÊNCIAS

- ALCOLEA, P. J.; ALONSO A.; MOLINA R.; JIMÉNEZ M.; MYLER P. J.; LARRAGA V. Functional genomics in sand fly-derived *Leishmania* promastigotes. **PLoS neglected tropical diseases**. V. 13, n. 5, 2019.
- ALSOHAIMI, Aziz. Cutaneous Leishmaniasis: Treatment Options and Possibilities for Drug Repurposing. **Advances in Medicine and Medical Research**, v. 2, n. 1, p. 9-19, 2019.
- ANDRADE, Milene Aparecida et al. Essential oils: in vitro activity against *Leishmania amazonensis*, cytotoxicity and chemical composition. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 444, 2016
- AOKI, Juliana Ide et al. The impact of arginase activity on virulence factors of *Leishmania amazonensis*. *Current opinion in microbiology*, v. 52, p. 110-115, 2019.
- BRAGA, Susana Santos. Multi-target drugs active against leishmaniasis: A paradigm of drug repurposing. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, p. 111660, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- CARVALHO, S. H.; FRÉZARD, F.; PEREIRA, N. P.; MOURA, A. S.; RAMOS, L. M. Q. C., CARVALHO, G. B.; ROCHA M. O. C. American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. **Tropical Medicine & International Health**. V. 24, n. 4, p. 380-391, 2019.



DE OLIVEIRA BRITO, Maria das Graças. Ensaio clínico duplo-cego e randomizado sobre o uso de antimonial pentavalente associado à pentoxifilina no tratamento da leishmaniose cutânea.

DOROODGAR, Masoud et al. Tamoxifen induces apoptosis of *Leishmania major* promastigotes *in vitro*. **The Korean journal of parasitology**, v. 54, n. 1, p. 9, 2016.

EMILIANO, Yago SS; ALMEIDA-AMARAL, Elmo E. Efficacy of apigenin and miltefosine combination therapy against experimental cutaneous leishmaniasis. **Journal of natural products**, v. 81, n. 8, p. 1910-1913, 2018.

KLATT, S.; SIMPSON, L.; MASLOV, D. A.; KONTHUR, Z. *Leishmania tarentolae*: Taxonomic classification and its application as a promising biotechnological expression host. **PLoS neglected tropical diseases**. V. 13, n. 7, 2019.

LIMA, Viviane Silva et al. Estudo *in vitro* da atividade anti-*Leishmania* de compostos sintéticos derivados espiro-acridínicos sobre *Leishmania amazonensis*. 2020.

MIGUEL, Danilo C.; YOKOYAMA-YASUNAKA, Jenicer KU; ULIANA, Silvia RB. Tamoxifen is effective in the treatment of *Leishmania amazonensis* infections in mice. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 2, n. 6, p. e249, 2018.

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde. Leishmanioses – Informe Epidemiológico das Americas Nº 8 – dezembro de 2019.

REIMÃO, Juliana Q.; PITA PEDRO, Débora P.; COELHO, Adriano C. The preclinical discovery and development of oral miltefosine for the treatment of visceral leishmaniasis: a case history. **Expert Opinion on Drug Discovery**, p. 1-12, 2020.

T TRINCONI, CRISTIANA et al. Topical tamoxifen in the therapy of cutaneous leishmaniasis. **Parasitology**, v. 145, n. 4, p. 490, 2018.

TRINCONI, Cristiana T. et al. Efficacy of tamoxifen and miltefosine combined therapy for cutaneous leishmaniasis in the murine model of infection with *Leishmania amazonensis*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 5, p. 1314-1322, 2016.

VENKATESAN, N.; RAMANATHAN, M. Preclinical Toxicity Studies-Tool of Drug Discovery. **PVPE**, V. 1, p. 1-7, 2017.

WHO - World Health Organization. Leishmaniasis: Epidemiological situation. 2019b.