



DESAFIOS DA TERAPÊUTICA DA LEISHMANIOSE: LIMITAÇÕES ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Mayara Turetta Barcelos Viana¹, Viviane Marinho dos Santos²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p3501-3518>

Artigo recebido em 31 de Julho e publicado em 21 de Setembro

Revisão de Literatura

RESUMO

Com base na revisão sistemática da literatura, este artigo teve como objetivo geral investigar os desafios da terapêutica da leishmaniose, focando nas limitações dos tratamentos atuais e em novas estratégias. A pesquisa, que analisou artigos de 2019-2024, evidenciou que os medicamentos disponíveis apresentam baixa eficácia, altos custos e efeitos colaterais significativos, levando ao abandono do tratamento. O aumento da resistência também agrava a situação, demonstrando a necessidade de novos estudos. A revisão apontou que a falta de investimento farmacêutico e a complexidade do ciclo de vida do parasita são obstáculos cruciais. Os principais métodos para melhorar o tratamento incluem a criação de terapias combinadas e a regulação do sistema imunológico. Além disso, pesquisas em genômica e proteômica podem resultar na descoberta de novos alvos terapêuticos e medicamentos mais eficazes e seguros. Sugere-se que novas abordagens, como terapias combinadas e nanotecnologia, podem oferecer alternativas eficazes. Para garantir saúde às comunidades afetadas, é necessário realizar pesquisas contínuas e estabelecer programas de saneamento e farmacológico, avançando no combate à leishmaniose. Colaboração multissetorial viabilizará o progresso de tratamentos acessíveis, visando controle eficaz da doença e melhora da qualidade de vida dos grupos vulneráveis.

Palavras-chave: *Leishmania*, tratamentos, resistência farmacológica.

CHALLENGES OF LEISHMANIASIS THERAPY: CURRENT LIMITATIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

ABSTRACT

Based on a systematic literature review, this article had the general objective of investigating the challenges of leishmaniasis therapy, focusing on the limitations of current treatments and new strategies. The research, which analyzed articles from 2019-2024, showed that the available medications have low efficacy, high costs and significant side effects, leading to treatment abandonment. The increase in resistance also worsens the situation, demonstrating the need for further studies. The review pointed out that the lack of pharmaceutical investment and the complexity of the parasite's life cycle are crucial obstacles. Key methods for improving treatment include creating combination therapies and regulating the immune system. Furthermore, research in genomics and proteomics can result in the discovery of new therapeutic targets and more effective and safe medicines. It is suggested that new approaches, such as combination therapies and nanotechnology, may offer effective alternatives. To guarantee health to affected communities, it is necessary to carry out continuous research and establish sanitation and pharmacological programs, advancing the fight against leishmaniasis. Multisectoral collaboration will enable the progress of accessible treatments, aiming to effectively control the disease and improve the quality of life of vulnerable groups.

Keywords: *Leishmania*, treatments, pharmacological resistance.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE NILTON LINS

Autor correspondente: Mayara Tureta Barcelos Viana mayaratureta2@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

Milhões de pessoas são afetadas pela Leishmaniose, uma doença parasitária que é um grande problema de saúde pública em várias regiões do mundo, principalmente em países em desenvolvimento. A doença é causada por protozoários do gênero *Leishmania* (*Kinetoplastida*, *Trypanosomatidae*) e pode se manifestar em várias formas, sendo as mais comuns as tegumentares e viscerais (VASCONCELOS, et al., 2021, p. 5). A infecção é transmitida por picadas de mosquitos flebotomíneos infectados. Os sintomas podem variar desde feridas na pele até complicações graves que afetam órgãos internos, que, se não forem tratados adequadamente, podem ser fatais (HENDRICKX, et al., 2019, p. 20).

Apesar dos avanços na pesquisa sobre a leishmaniose, existem limitações significativas nos tratamentos atuais. Atualmente, as terapias envolvem o uso de medicamentos, que são caros e têm efeitos colaterais significativos. Isso torna difícil para as pessoas mais vulneráveis obter esses medicamentos. Esses elementos, em conjunto com a resistência parasitária em desenvolvimento, tornam o controle da leishmaniose um desafio constante.

Diante desse cenário, a questão principal que orienta esta pesquisa é: quais são os principais obstáculos dos tratamentos atuais para a leishmaniose e quais novas abordagens terapêuticas podem surgir no futuro?

Algumas hipóteses podem ser feitas com base nessa questão. Primeiro, a indústria farmacêutica tem pouco investimento e pouca pesquisa em novos medicamentos. Ademais, é possível que novos tratamentos para a leishmaniose, como terapias de alvo molecular, nanotecnologia e abordagens combinadas, ofereçam opções mais eficazes e menos tóxicas.

O objetivo geral deste estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os desafios da terapêutica da leishmaniose, com foco nas limitações dos tratamentos atuais e nas perspectivas para o desenvolvimento de novas estratégias. Os objetivos específicos incluem: (i) analisar criticamente os tratamentos disponíveis para a leishmaniose; (ii) descrever as principais barreiras atuais para o desenvolvimento de novos fármacos anti-leishmania; e (iii) discutir possíveis estratégias para o desenvolvimento de novos tratamentos.



Ao aumentar o conhecimento sobre a leishmaniose, uma doença ignorada que afeta milhões de pessoas, este trabalho é importante para a comunidade científica e para a sociedade em geral. Este estudo pode influenciar futuras pesquisas e o desenvolvimento de políticas públicas voltadas para o controle e tratamento mais eficaz da doença, abordando as limitações dos tratamentos atuais e explorando novas perspectivas.

Esta pesquisa aborda uma revisão sistemática da literatura como base para sua metodologia. Foram examinadas pesquisas recentes sobre a terapêutica da leishmaniose, com ênfase em artigos científicos publicados em bases de dados pertinentes. Novos métodos de tratamento e obstáculos para a criação de novos tratamentos também foram discutidos na revisão.

O trabalho está dividido em seis capítulos. Na introdução, abordou-se o impacto da leishmaniose na saúde pública e a importância da pesquisa sobre seus desafios terapêuticos. O referencial teórico discutiu os tratamentos disponíveis e suas limitações, como efeitos adversos e altos custos. Em seguida, foram analisadas as barreiras para o desenvolvimento de novos fármacos, destacando a resistência parasitária e a falta de investimentos. O capítulo sobre estratégias potenciais explorou novas abordagens, como nanotecnologia e terapias combinadas. A metodologia baseou-se em uma revisão sistemática da literatura. Nos resultados e discussões, foram avaliadas as limitações dos tratamentos atuais e propostas novas soluções. Nas considerações finais, concluiu-se que há urgência em desenvolver tratamentos mais eficazes e acessíveis, e o trabalho foi finalizado com as referências.

REFERENCIAL TEÓRICO

Tratamentos disponíveis para a Leishmaniose

Para o controle das diversas formas clínicas de leishmaniose, a terapia medicamentosa é essencial. No entanto, os medicamentos atualmente disponíveis apresentam inúmeras limitações em termos de eficácia, segurança, facilidade de uso e acessibilidade.

Estudos mostram que menos da metade dos pacientes concluem com sucesso



um longo protocolo de tratamento. Isso ocorre principalmente devido aos inconvenientes causados pelos medicamentos. Destarte, os custos elevados desses fármacos tornam mais difícil para os grupos mais vulneráveis obter eles (BRASIL, 2021, p. 26).

A forma de administração de muitos dos medicamentos disponíveis para tratamento da leishmaniose apresenta problemas. Para os antimoniais, a necessidade de aplicação intramuscular por longos períodos causa dor local no local injetável, o que requer alternância entre as regiões glúteas para reduzir o desconforto (DUKHYIL, 2019, p. 40).

A anfotericina B, que pertence ao grupo IV de classificação biofarmacêutica, tem propriedades físico-químicas prejudiciais, como sua baixa solubilidade em água, sua permeabilidade reduzida às membranas e seu alto peso molecular, o que torna mais difícil para ela ser absorvida oral. Como resultado, seu uso é restrito à via parenteral, geralmente intravenosa, o que significa que é necessário internação hospitalar. Este elemento dificulta o acesso ao tratamento em países em desenvolvimento com menor capacidade de fornecer serviços de saúde (SUN et al., 2020, p. 44).

Apesar de ser o único tratamento oral disponível, a miltefosina tem desvantagens significativas que a tornam menos eficaz. Estudos mostram que problemas gastrointestinais e toxicidade renal, como náuseas e vômitos, fazem com que muitos pacientes abandonem o protocolo terapêutico muito cedo. Isso finalmente levou a uma maior resistência aos fármacos entre as diferentes cepas de *Leishmania* (REGUERA et al., 2019, p. 59).

A paromomicina também precisa ser administrada por via oral, o que a torna difícil de obter em locais com poucos recursos de saúde e onde a doença também é prevalente. Estas restrições dos medicamentos atuais mostram quão importante é criar novas formas de tratamento que sejam eficazes, seguras e fáceis de usar para os pacientes (BASTOS et al., 2021, p. 12).

Os antimoniais pentavalentes são amplamente utilizados no tratamento de infecções parasitárias, destacando-se por sua capacidade de converter o antimonônio pentavalente (Sb+5) em sua forma trivalente (Sb+3) no organismo. Esse mecanismo de ação resulta na morte celular, uma vez que inibe enzimas cruciais, como a redutase da tripanotona e a topoisomerase. Contudo, a terapia com esses medicamentos pode

provocar uma variedade de efeitos colaterais, incluindo dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, além de sintomas como cefaleia, fadiga, febre e tosse. Complicações mais sérias também podem surgir, como pancreatite, pneumonia, insuficiência hepática, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade. A administração é realizada principalmente por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV), exigindo supervisão médica cuidadosa para monitorar possíveis reações adversas (BEUGNET, HALOS e GUILLO, 2021, p. 64).

A miltefosina é um medicamento crucial no tratamento de infecções parasitárias, atuando principalmente pela inibição da citocromo-c oxidase. Essa ação leva à despolarização do potencial da membrana mitocondrial, desencadeando a morte celular por apoptose nos parasitas. Apesar de sua eficácia, a miltefosina pode causar diversos efeitos adversos. Entre os mais comuns estão a toxicidade gastrointestinal, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, além de preocupações relacionadas à teratogenicidade. A administração do medicamento é feita via oral (VO), o que requer atenção especial durante o tratamento para monitorar possíveis reações indesejadas (BONI, 2019, p. 87).

A paromomicina é um antiparasitário eficaz que atua inibindo a síntese de proteínas nos protozoários. Sua ação se dá pela ligação à subunidade ribossômica 30S, resultando na morte celular do parasita. Embora seja um tratamento valioso, a paromomicina pode provocar efeitos adversos significativos, como nefrotoxicidade, ototoxicidade e hepatotoxicidade. A administração do medicamento pode ocorrer por via tópica ou intramuscular (IM), sendo essencial o acompanhamento médico para garantir a segurança do paciente e monitorar possíveis reações adversas (BRAY et al., 2022).

A pentamidina é um agente terapêutico que atua inibindo a topoisomerase mitocondrial II e interferindo no sistema de transporte ativo, o que compromete a função celular dos parasitas. Sua administração é frequentemente realizada por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM). Embora seja eficaz, a pentamidina pode causar uma série de efeitos colaterais, incluindo hipotensão, distúrbios gastrointestinais e, em alguns casos, a indução de diabetes mellitus insulino-dependente (DUKHYIL, 2019, p. 33).

A eficácia do tratamento, o perfil de efeitos adversos e a via de administração

dos fármacos devem ser levados em consideração ao escolher um tratamento, sendo fundamental um monitoramento cuidadoso das reações adversas para garantir a segurança do paciente durante o tratamento.

Tabela 1 - Fármacos, mecanismos de ação, via de administração, efeitos adversos e referências

	Antimoniais pentavalentes	Miltefosina	Paromomicina	Pentamidina
Mecanismo de ação	Alteração da oxidação do Sb+5 para Sb+3 no corpo; Indução de apoptose inibindo enzimas como tripanotona redutase; Bloqueio da topoisomerase.	Inibição da citocromo-c oxidase modificando o potencial da membrana mitocondrial, podendo levar à morte celular por apoptose nos parasitas.	Bloqueio da síntese protetínica nos protozoários se ligando à subunidade 30S do ribossomo, gerando acúmulo anormal de complexos 30S-50S, matando as células.	Inibição do sistema de transporte ativo; Bloqueio da topoisomerase mitocondrial II.
Via de administração	Injeção intramuscular, aplicação intravenosa	Via oral	Injeção intramuscular ou aplicação tópica	Injeção intramuscular ou intravenosa preferencialmente
Efeitos adversos	Dor abdominal, vômito, diarreia, náusea, dor de cabeça, fadiga, febre, tosse, erupção cutânea, pancreatite, pneumonia, insuficiência hepática, nefrotoxicidade e, cardiotoxicidade.	Toxicidade gastrointestinal, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e teratogenicidade.	Nefrotoxicidade, ototoxicidade, hepatotoxicidade.	Cardiotoxicidade, hipotensão e efeitos gastrointestinais, bem como, indução de diabetes mellitus insulino-dependente.
Referências	Bastos et al., 2021; Beugnet, Halos e Guillo, 2021	Boni, 2019; Bray et al., 2022	Boni, 2019; Bray et al., 2022	Dukhyil, 2019; Bastos et al., 2021
Observações	Exige supervisão médica.	Requer monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos.	Também administrada por via oral, dificultando o acesso em locais com poucos recursos.	-

Fonte: Elaborado pela Autora (2024)

Principais barreiras atuais para o desenvolvimento de novos fármacos anti-leishmania

A pesquisa e a implementação de tratamentos eficazes contra o leishmania são prejudicadas por uma série de obstáculos que impedem o desenvolvimento de novos



medicamentos anti-leishmania. A complexidade do ciclo de vida do Leishmania, que envolve várias formas (promastigotas e amastigotas) em diferentes ambientes (vetores e hospedeiros), é uma das maiores dificuldades. O desenvolvimento de medicamentos capazes de combater todos os tipos de parasitas é difícil devido a essa complexidade (REBELLO *et al.*, 2019, p. 102).

A resistência a medicamentos existentes está aumentando. O surgimento de cepas resistentes resultou do uso prolongado de antimoniais e outros tratamentos, o que levou à busca de novas opções terapêuticas. Alterações no metabolismo do parasita e na sua capacidade de efluxo de drogas estão entre os vários fatores que podem causar essa resistência (BAPELA *et al.*, 2021, p. 222).

A ausência de incentivos monetários constitui um outro obstáculo. A maioria das pessoas que sofrem de leishmaniose vive em áreas de baixa renda, o que resulta em um mercado pequeno e pouco atraente para a indústria farmacêutica (Santos *et al.*, 2019, p. 65). A viabilização de novos tratamentos é desafiada pelo alto custo de pesquisa e desenvolvimento e pela falta de incentivos financeiros.

As exigências regulatórias para a aprovação de novos medicamentos também são severas e exigem estudos clínicos extensos e frequentemente caros. Ademais, falta de infraestrutura, problemas logísticos e preocupações éticas podem dificultar a pesquisa em áreas endêmicas (GOMES *et al.*, 2022, p. 121).

A preocupação sobre a segurança dos novos medicamentos surge devido à toxicidade e aos efeitos adversos dos tratamentos existentes. Assim, o desenvolvimento de medicamentos com perfis de segurança favoráveis continua a ser um desafio. Por fim, métodos inovadores, como vacinas e terapias combinadas, são necessários, mas enfrentam desafios devido à complexidade da imunologia das infecções e à necessidade de cooperação interdisciplinar (ARAÚJO, 2021, p. 17)

É necessário que governos, organizações não governamentais, universidades e a indústria farmacêutica trabalhem juntos para superar essas dificuldades. O desenvolvimento de novos medicamentos e melhores tratamentos para a leishmaniose dependem de investimentos em pesquisa, incentivos financeiros e parcerias estratégicas.

Possíveis estratégias para o desenvolvimento de novos tratamentos

O progresso de terapias inovadoras é essencial considerando o crescimento da imunidade aos medicamentos atuais e à intrincada natureza da leishmaniose. Enfrentar esses obstáculos pode ser realizado de diversas formas.

A pesquisa de novos antimicrobianos com mecanismos de ação inovadores é um método promissor. A pesquisa de materiais naturais antiparasitários, como extratos de plantas, está incluída nisso. A bioprospecção pode revelar compostos que combatem *Leishmania* com mais eficácia e com menos efeitos prejudiciais (SILVA e FERREIRA, 2020, p. 46).

Uma abordagem alternativa é o avanço de tratamentos associados. A associação de diversos fármacos com distintos modos de atuação pode elevar a efetividade da terapia e diminuir a probabilidade de resistência. Há potencial para aperfeiçoar os resultados terapêuticos mediante a combinação de remédios convencionais com novos agentes, tal qual a miltefosina, melhorando os índices de sucesso (LIMA *et al.*, 2022, p. 6). A integração de substâncias de distintos mecanismos de ação pode ser uma estratégia para contornar a resistência aos protocolos pré-estabelecidos, maximizando as chances de cura.

A modulação do sistema imunológico também é um campo de pesquisa importante. A adoção de vacinas ou adjuvantes que estimulam uma resposta imune forte pode ajudar a controlar a infecção, diminuir a carga parasitária e evitar recidivas. Embora seja uma meta a longo prazo, a criação de vacinas eficazes pode ser crítica no controle da doença (ARAÚJO e SANTOS, 2022, p. 364).

A nanotecnologia também pode ser usada para melhorar a entrega de medicamentos. Sistemas de liberação controlada, como nanopartículas, podem aumentar a biodisponibilidade dos medicamentos, direcionando-os diretamente para as células infectadas e reduzindo os efeitos colaterais (CARVALHO *et al.*, 2019, p. 43).

Estudos em genômica e proteômica fornecem novos pontos de vista. O mapeamento do genoma do *Leishmania* e a detecção de proteínas essenciais podem permitir a descoberta de novos alvos terapêuticos. Os tratamentos podem ser mais eficazes se os fármacos forem projetados para interromper processos metabólicos



específicos do parasita (OLIVEIRA, 2022, p. 21).

O aprimoramento de tratamentos eficazes para a leishmaniose no futuro requer esforços conjugados entre instituições de pesquisa, bem como investigações básicas e aplicadas que gerem inovações terapêuticas. Estas abordagens visam não apenas enfrentar os desafios atuais, mas também trazer mais esperança para um manejo e controle aprimorados da doença nas regiões onde é endêmica.

METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, que, segundo Petticrew e Roberts (2006), pode ser definida como "um método usado para identificar, avaliar e sintetizar todos os estudos relevantes, qualitativos e quantitativos, para responder a uma questão de pesquisa específica". A pesquisa foi conduzida com base na análise de artigos científicos, publicações acadêmicas e revisões anteriores sobre os tratamentos da leishmaniose e as barreiras para o desenvolvimento de novos fármacos.

Os descritores utilizados na busca dos artigos foram: "leishmaniose", "tratamento", "barreiras ao desenvolvimento de fármacos", "nanotecnologia", "terapias combinadas" e "fármacos de alvo molecular". Esses descritores foram selecionados para garantir que os estudos analisados abordassem os desafios terapêuticos da leishmaniose de forma ampla.

Os dados foram coletados por meio de consultas em bases de dados como PubMed, Scielo, e Google Scholar, utilizando os descritores mencionados. A seleção dos estudos ocorreu de acordo com a relevância dos temas relacionados à eficácia dos tratamentos, efeitos adversos e inovações terapêuticas.

Foram incluídos na pesquisa estudos publicados entre os anos de 2019 e 2024, que abordassem os desafios e inovações no tratamento da leishmaniose. Artigos em inglês, português e espanhol foram considerados. Excluíram-se estudos que não apresentavam resultados empíricos ou eram duplicados em diferentes bases de dados.

A coleta de dados ocorreu no primeiro semestre de 2024, seguindo os seguintes passos: (i) seleção inicial de artigos relevantes a partir dos descritores; (ii) leitura dos títulos e resumos para filtrar estudos alinhados com os objetivos do trabalho; (iii) análise completa dos textos que atenderam aos critérios de inclusão.

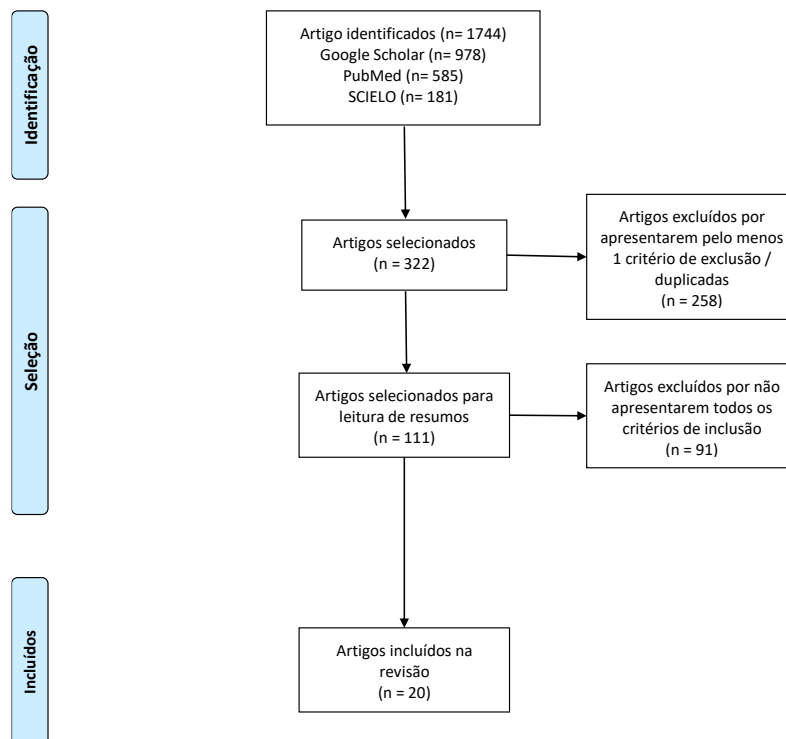
Os dados coletados foram organizados em duas grandes categorias: (i) Tratamentos atuais e suas limitações, que engloba as subcategorias de eficácia, efeitos colaterais e acessibilidade; (ii) Perspectivas para novos tratamentos, incluindo as subcategorias nanotecnologia, terapias combinadas e desenvolvimento de novos fármacos.

Utilizando dados secundários públicos, esta revisão respeitou a Resolução no 466/12 do CNS. A ABNT NBR 6023:2002 foi usada para citar referências bibliográficas. Quando se trata de dados de livre acesso, os princípios de justiça, transparência e beneficência determinaram que os resultados deveriam ser apresentados de maneira ética, mantendo os sujeitos identificados e fornecendo informações para a comunidade.

RESULTADOS

O fluxograma que descreve os procedimentos necessários para organizar, estruturar e selecionar os artigos que compuseram o corpus para a revisão sistemática é apresentado na Figura 1.

Fluxograma 1 - Procedimentos necessários para organizar, estruturar e selecionar os artigos que compuseram o corpus para a revisão sistemática



Fonte: Elaborado pela Autora (2024)



Os resultados da revisão sistemática mostram que os tratamentos de leishmaniose disponíveis atualmente têm muitas limitações em termos de eficácia, segurança e facilidade de uso. Dos 322 artigos identificados inicialmente, apenas 20 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram examinados a fundo. A maioria desses estudos enfatiza a toxicidade dos medicamentos atualmente disponíveis, os problemas de administração e os custos associados, corroborando os problemas identificados na literatura.

Aproximadamente 12 milhões de pessoas vivem com a doença em quase 100 países, de acordo com dados institucionais. A distribuição dos casos revela áreas mais vulneráveis quando observadas de perto. Por exemplo, as formas cutâneas e viscerais são frequentemente detectadas no Brasil, com mais de 20 mil casos e 3 mil casos por ano, respectivamente (ARAÚJO, 2021).

Países com altos índices de leishmaniose incluem Bangladesh, Índia, Etiópia e Sudão. É notável que essas áreas apresentem aspectos socioeconômicos desfavoráveis, como habitações precárias e falta de saneamento (BRASIL, 2021).

Os dados constatados parecem confirmar a estreita ligação entre condições sanitárias e proliferação da doença. A vulnerabilidade socioeconômica torna algumas populações mais expostas ao parasita.

O Brasil está entre os líderes em publicações nesta área, com um aumento na pesquisa científica (LIMA *et al.*, 2022; OLIVEIRA, 2022). No entanto, o aumento do número de casos, bem como a falta de acesso a tratamentos eficazes são observados. Assim, embora o Brasil seja considerado o país mais pesquisado (LIMA *et al.*, 2022), é necessário superar os obstáculos para obter atendimento. Associar conhecimento científico ao fortalecimento de políticas de saúde pode promover tratamentos mais eficazes e justos, beneficiando os grupos mais afetados (SANTOS *et al.*, 2019).

Em 2019, o Brasil participou de uma reunião para discutir os tratamentos para a leishmaniose que foram investigados por estudiosos. Como resultado, foram agendadas oficinas para os meses seguintes para discutir vários assuntos. Os temas mais significativos incluíram as questões de patentes de medicamentos, principalmente a patente da miltefosina; a incorporação de novos medicamentos à linha de tratamento;



e a decisão sobre quais produtos receberiam financiamento do Ministério da Saúde (BRASIL, 2021). Análises sobre a produção nacional de miltefosina e novos ensaios clínicos que combinam drogas para evitar monoterapias representaram um ponto significativo (DUKHYL, 2019; REBELLO et al., 2019; HENDRICKX et al., 2019).

O Programa de Pesquisa Translacional da Fiocruz, que tem 12 programas em rede para resolver questões prioritárias, mapeou alvos moleculares para novos tratamentos e aumentou a compreensão genética do parasita. Soluções terapêuticas mais eficazes estão se aproximando como resultado desses avanços (CARVALHO et al., 2019; OLIVEIRA, 2022; REGUERA et al., 2019).

Deste modo, o progresso nas frentes de conhecimento e políticas públicas indica caminhos promissores, mas é necessário superar entraves remanescentes para o controle efetivo da leishmaniose.

A leishmaniose é uma doença complexa que afeta várias regiões do país, e a pesquisa é necessária para controlá-la. Dois dos tipos mais comuns são o tegumentar e o visceral, que podem ser perigosos para a saúde. A criação de uma cura definitiva para a leishmaniose visceral é especialmente importante devido à sua severidade e ao fato de que ela é frequentemente encontrada no Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste do país (BASTOS et al., 2021; VASCONCELOS et al., 2021).

O controle de doenças transmitidas por vetores demanda cooperação entre os países. Nesse sentido, a reunião da OPAS em 2018 estabeleceu diretrizes importantes a serem implementadas até 2023. Doenças como leishmaniose, dengue e Chagas acometem regiões do continente americano e sua transmissão está ligada a fatores como a dispersão de vetores (BASTOS et al., 2021; VASCONCELOS et al., 2021; BEUGNET et al., 2021).

Observou-se que, apesar de essencial, a terapia medicamentosa atual apresenta diversas restrições. Constatou-se que menos da metade dos pacientes consegue aderir com sucesso a protocolos prolongados de medicação. Isso ocorre principalmente devido aos inconvenientes causados, como dor no local da aplicação (DUKHYL, 2019). Nos antimoniais, a necessidade de administração intramuscular por longos períodos provoca desconforto que leva à interrupção prematura do tratamento. Além disso, o alto custo dificulta o acesso dos grupos populacionais mais vulneráveis (BRASIL, 2021).



Como derivados de antimônio, os antimoniais pentavalentes são amplamente utilizados, mas têm efeitos prejudiciais graves, como toxicidade hepática e renal. Além do mais, quando administrados por via intramuscular, causam dor e desconforto aos pacientes (BRASIL, 2021; DUKHYIL, 2019). Devido à via de administração intravenosa da anfotericina B, que é eficaz, seu uso requer internação hospitalar. Isso é um problema importante em nações em desenvolvimento, onde há escassos recursos de saúde (SUN *et al.*, 2020).

A crescente resistência à miltefosina, que é o único tratamento oral disponível, foi outra limitação notável identificada. Os efeitos colaterais da miltefosina incluem complicações gastrointestinais graves, o que levou ao abandono do tratamento (REGUERA *et al.*, 2019). A paromomicina, que também é usada como tratamento, tem limitações devido à sua toxicidade e baixa acessibilidade. Isso torna necessário o desenvolvimento de novos medicamentos seguros e fáceis de usar.

A complexidade biológica do ciclo de vida do parasita, a falta de incentivos financeiros para a indústria farmacêutica e as exigências regulatórias severas são algumas das dificuldades que a pesquisa de novos tratamentos enfrenta (REBELLO *et al.*, 2019; BAPELA e outros, 2021). A resistência emergente aos medicamentos existentes agrava a situação, tornando necessário o desenvolvimento de novos tratamentos (SANTOS *et al.*, 2019).

Algumas soluções promissoras estão sendo desenvolvidas apesar desses problemas. Nanotecnologia pode melhorar a biodisponibilidade de medicamentos, reduzir seus efeitos colaterais e melhorar sua administração (CARVALHO *et al.*, 2019). A bioprospecção, que explora compostos naturais, é outra abordagem promissora (SILVA e FERREIRA, 2020).

Os principais métodos para melhorar o tratamento da leishmaniose incluem a criação de terapias combinadas e a regulação do sistema imunológico (LIMA *et al.*, 2022). Além disso, o desenvolvimento de pesquisas em genômica e proteômica pode resultar na descoberta de novos alvos terapêuticos, o que facilitará o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e menos tóxicos (OLIVEIRA, 2022).

No entanto, é necessário um maior investimento em pesquisa e desenvolvimento, bem como colaboração entre governos, universidades e a indústria



farmacêutica para tornar essas novas abordagens viáveis (ARAÚJO, 2021). A criação de novas vacinas e tratamentos novos e eficazes pode ser um grande avanço no controle da leishmaniose, especialmente em locais onde a doença é prevalente e há poucos recursos médicos disponíveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do estudo abordado, tendo em vista os desafios da terapêutica da leishmaniose, abordando as limitações dos tratamentos atualmente disponíveis e explorando as perspectivas para o desenvolvimento de novas estratégias, A revisão sistemática revelou que, embora os tratamentos como os antimoniais, anfotericina B e miltefosina ainda sejam amplamente utilizados, suas limitações em termos de eficácia, toxicidade e dificuldades de administração continuam a representar barreiras significativas para o controle eficaz da doença.

Os efeitos adversos associados a esses medicamentos, como nefrotoxicidade e toxicidade gastrointestinal, combinados com a baixa acessibilidade em regiões endêmicas, tornam necessário o desenvolvimento de opções mais acessíveis e seguras. Assim, o desenvolvimento de resistência parasitária aumenta a demanda por métodos de tratamento alternativos.

A hipótese foi confirmada de que a pesquisa e o desenvolvimento de novos tratamentos enfrentam desafios, como incentivos insuficientes e o ciclo de vida complicado do parasita. As perspectivas futuras, como o uso da nanotecnologia, terapias combinadas e modulação imunológica, mostram-se promissoras para superar essas limitações, embora a indústria farmacêutica tenha investido pouco em novos fármacos para doenças negligenciadas.

Ao futuro devem se concentrar em descobrir novas moléculas e técnicas, bem como na avaliação de vacinas que possam fornecer um tratamento a longo prazo para a leishmaniose. Para combater essa doença ignorada e melhorar a qualidade de vida das populações afetadas, é necessário implementar políticas públicas que fomentem a pesquisa e o desenvolvimento de tratamentos baratos.

Portanto, para garantir saúde às comunidades afetadas, é necessário realizar pesquisas contínuas e estabelecer programas de saneamento e farmacológico,



avançando no combate à leishmaniose. Colaboração multissetorial viabilizará o progresso de tratamentos acessíveis, visando controle eficaz da doença e melhora da qualidade de vida dos grupos vulneráveis.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M. I. S. **Vacinas para leishmaniose visceral bovina: perspectivas e desafios para a pesquisa.** Revista Eletrônica de Biotecnologia, Campinas, v. 24, p. 17-26, mar. 2021.

ARAÚJO, M.E.; SANTOS, E.C. **Potencial antiparasitário de plantas medicinais: uma revisão.** Farmácia Brasileira, Brasília, v. 13, n. 3, p. 364-375, 2022.

BAPELA, M. J.; KAISER, M.; MEYER, J. J. M. Antileishmanial activity of selected South African plant species. **South African Journal of Botany**, v. 108, p. 342–5, jan. 2021.

BASTOS, M. P. S. et al. **Leishmaniose.** In: ALVES, D. M. et al. Doenças tropicais. 13. ed. Barueri, SP: Manole, 2021, p. 11-25.

BEUGNET, F.; HALOS, L.; GUILLOT, J. **Textbook of Clinical Parasitology in dogs and cats.** Servet editorial - Grupo Asís Biomedia, S.L., 2021.

BONI, Marina. **Leishmaniose: estudo de combinação de Fase III.** DNDi América Latina, 2021. Disponível em: <https://www.dndial.org/2019/comunicacao-e-informacao/leishmaniose-estudo-de-combinacao-de-fase-iii/>. Acesso em 11 set. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manejo Terapêutico de Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA).** Santa Catarina, 2021. 13 p. Disponível em <http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/ManualLTAvisualiza%C3%A7%C3%A3o.pdf>. Acesso em 11 set. 2024.

BRAY, P. G.; BARRETT, M. P.; WARD, S. A.; DE KONING, H. P. **Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: past, present and future.** Trends in Parasitology, v. 19, n. 232, 2022.

CARVALHO, L. M. S. et al. **Proteômica e genômica aplicadas ao estudo da leishmaniose.** Química Nova, São Paulo, v. 42, n. 5, p. 577-588, maio 2019.

DUKHYIL, A. A. A. B. **Targeting Trypanothione Reductase of Leishmanial major to Fight Against Cutaneous Leishmaniasis.** Infectious Disorders - Drug Targets, v. 19, p. 388-393, 2019.

GOMES, M. A.; ANDRADE JÚNIOR, H. F. **Os desafios da pesquisa clínica em regiões de baixa e média renda.** Revista Bioética, Goiânia, v. 26, n. 1, p. 121-129, jan./abr. 2022.

HENDRICKX, S.; CALJON, G.; MAES, L. **Need for sustainable approaches in antileishmanial drug Discovery.** Parasitology Research, 2019.

LIMA, B.G.R. et al. **Perspectivas da bioprospecção na descoberta de novos agentes para tratamento da leishmaniose.** Química Nova, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 6-15, 2022.

OLIVEIRA, M.S. **Mapeamento de alvos moleculares em Leishmania spp.:** perspectivas para o



desenvolvimento de novos fármacos. Revista da SBMM, Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, p. 21-31, 2022.

PETTICREW, M.; ROBERTS, H. **Systematic reviews in the social sciences: A practical guide.** Malden, MA: Blackwell Publishing, 2006.

REBELLO, K. M.; ANDRADE-NETO, V. V.; GOMES, C. R. B.; DE SOUZA, M. V. N.; BRANQUINHA, M. H.; SANTOS, A. L. S.; et al. **Miltefosine-lopinavir combination therapy against Leishmania infantum infection: in vitro and in vivo approaches.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 9, p. 229, 2019. doi: 10.3389/fcimb.2019.00229. Acesso em 11 set. 2024.

REGUERA, R. M.; ELMAHALLAWY, E. K.; GARCÍA-ESTRADA, C.; CARBAJO-ANDRÉS, R.; BALAÑA-FOUCE, R. DNA Topoisomerases of Leishmania Parasites, Druggable Targets for Drug Discovery. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, p. 5900-5923, 2019.

SANTOS, A. C.; CARVALHO, G. D. F.; MELLO, V. C. **Pobreza e negligência: obstáculos no desenvolvimento de medicamentos para leishmaniose.** *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 67, n. 4, p. 45-49, abr. 2019.

SILVA, R.N.; FERREIRA, L.C.P. **Pesquisa de novos fármacos leishmanicidas: perspectivas e desafios.** *Revista Eletrônica de Farmácia*, Natal, v. 6, n. 1, p. 33-46, 2020.

SUN, C. H.; WENG, S.C.; WU, J. H.; TUNG, S. Y.; SU, L.H.; LIN, M. H.; LEE, G. A. DNA topoisomerase III β promotes cyst generation by inducing cyst wall protein gene expression in *Giardia lamblia*. **Open Biology**, v. 10, n. 2, 2020.

VASCONCELOS, J. M.; GOMES, C. G.; SOUSA, A.; TEIXEIRA, A. B.; LIMA, J. M. **Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento.** *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 50, n. 3, p. 221-227, 2021.