

2 Leishmanioses

2.1. Características gerais das Leishmanioses

As leishmanioses são um grupo de doenças causadas por protozoários parasitas do gênero *Leishmania*. A origem da denominação destes protozoários vem do nome do seu descobridor, o médico militar britânico, Sir William Boog Leishman, que em 1903 identificou, pela primeira vez, o agente da leishmaniose visceral em tecidos de pacientes da Índia (Altamirano, 2003).

As leishmanioses são zoonoses que resultam do parasitismo dos hospedeiros vertebrados por diversas espécies de *Leishmania*. Este protozoário, pertencente à família Trypanosomatidae, apresenta-se sob duas formas principais: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto transmissor (flebótomo), e a outra, aflagelada ou amastigota, encontrada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (homem e outros mamíferos).

Cerca de 30 espécies de flebótomos transmitem o protozoário *Leishmania*. Já foram identificados como vetores espécies dos gêneros *Phlebotomus* no Velho Mundo (constituído pela Europa, Ásia e África), e *Lutzomyia* no Novo Mundo (América e Oceania). Somente as fêmeas infectadas transmitem a doença ao picar o ser humano (Figura 1). Por sua vez, os insetos adquirem a infecção ingerindo o sangue de hospedeiros infectados (Desjeux, 1996). Há outras formas menos comuns de transmissão entre humanos, como por exemplo, por meio de transfusão de sangue, compartilhamento de agulhas e acidentes em laboratórios (Herwaldt, 1999).



Figura 1: Fêmea do flebotomo transmissor da leishmaniose (MS, 2007).

Há basicamente três formas clínicas desta enfermidade causadas por cerca de 21 espécies de *Leishmania* (Tabela 1): leishmaniose visceral (LV), leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM). Considera-se o protozoário *Leishmania braziliensis* o principal responsável pela forma de leishmaniose cutânea e mucosa no Brasil (Costa, 2003). As manifestações da LV podem variar desde indivíduos infectados que permanecem assintomáticos ou subclínicos até casos em que a infecção segue um curso agudo, semi-agudo ou crônico. Após um período de incubação, de semanas a meses, os pacientes apresentam alguns sinais e sintomas típicos, principalmente, febre, perda de massa, fraqueza e anemia.

A outra forma clínica desta enfermidade é a cutânea. A infecção cutânea pode permanecer subclínica ou tornar-se clinicamente aparente após um período de incubação de algumas semanas. Os pacientes apresentam lesões que evoluem de pápulas, para nódulos, e então para ulcerações com uma borda endurecida (Figura 2a). Alguns pacientes apresentam mais de uma lesão. A leishmaniose cutânea difusa (LCD), variação da LC, se manifesta pela disseminação de múltiplas lesões, assemelhando-se às lesões de hanseníase virchowiana (Figura 2b).

Tabela 1: Exemplos de agentes causadores de leishmaniose (adaptado de Herwaldt, 1999).

Forma de Leishmaniose	Espécies causadoras no “Velho Mundo”	Espécies causadoras no “Novo Mundo”
Visceral	<i>Leishmania donovani</i> (principal agente no subcontinente indiano e Africa) <i>Leishmania infantum</i> (principal agente na região mediterrânea) <i>Leishmania tropica</i>	<i>Leishmania chagasi</i> (principal agente) <i>Leishmania amazonensis</i>
Cutânea	<i>Leishmania tropica</i> <i>Leishmania major</i> <i>Leishmania aethiopica</i>	<i>Leishmania mexicana</i> <i>Leishmania amazonensis</i> <i>Leishmania venesuelensis</i> <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> <i>Leishmania (Viannia) panamensis</i> <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> <i>Leishmania (Viannia) peruviana</i> <i>Leishmania chagasi</i>
Cutânea difusa	<i>Leishmania aethiopica</i>	<i>Leishmania mexicana</i> <i>Leishmania amazonensis</i> <i>Leishmania venesuelensis</i>
Mucosa		<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> <i>Leishmania (Viannia) panamensis</i> <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> <i>Leishmania amazonensis</i>

Muitos aspectos da LC são entendidos, como por exemplo, a propensão à latência; a cura espontânea; a persistência, disseminação e virulência do parasita, a resistência inata e adquirida, e o metabolismo das drogas utilizadas no seu tratamento. Entretanto, muitas questões a cerca da LC ainda permanecem sem respostas e estudos interdisciplinares sobre essa doença são de suma importância para proporcionar melhorias no tratamento de doentes.

Considera-se a LM como uma evolução histórica natural da LC no Novo Mundo (Figura 2c). Acredita-se que, nesses casos, as leishmanias que afetam a mucosa nasoro-faríngea, originam-se na pele e que o tratamento sistemático da LC diminui o risco (provavelmente menor que 5%) da doença mucosa (Herwaldt, 1999).

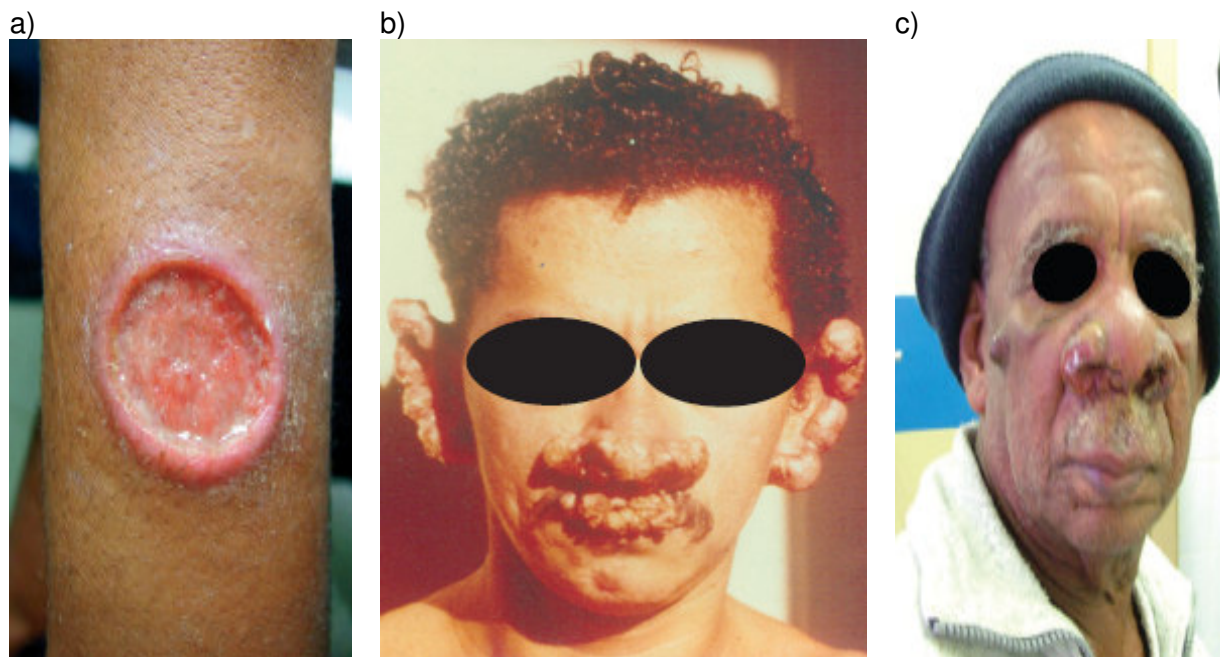


Figura 2: a) Lesão típica de leishmaniose cutânea; b) Forma cutânea difusa; c) Forma mucosa tardia
Fonte: MS, 2007.

A denominação leishmaniose tegumentar americana (LTA) abrange, tanto a forma cutânea, como a forma mucosa da doença (MS, 2006). A Figura 3 mostra a classificação clínica e os respectivos agentes etiológicos da LTA no Brasil.

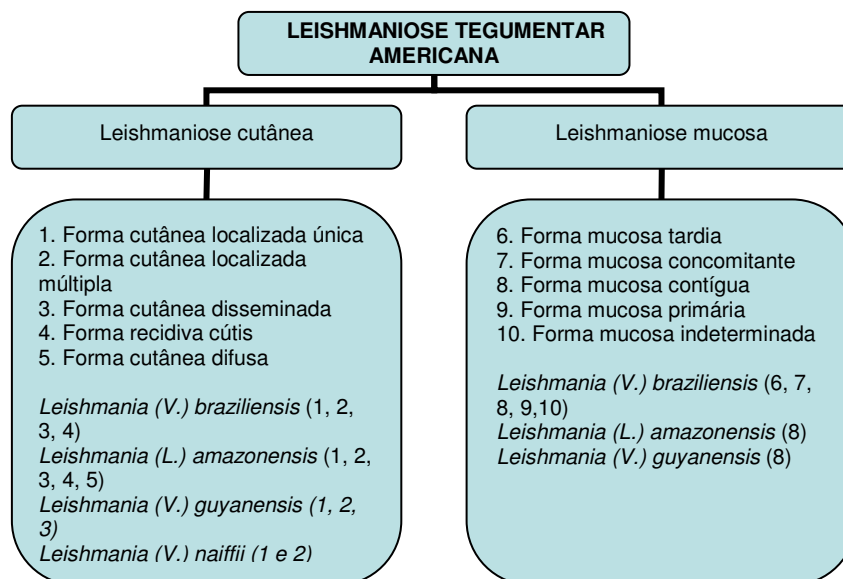


Figura 3: Classificação clínica e os respectivos agentes etiológicos da LTA no Brasil (MS, 2006).

2.2 Distribuição geográfica e número de casos

A leishmaniose é considerada uma doença global, pois afeta 85 países, sendo que 72 estão em desenvolvimento, e 13 encontram-se entre os países menos desenvolvidos do mundo (OMS, 2002). Cabe ressaltar, que 90% dos casos de LC ocorrem no Iran, Afeganistão, Síria, Peru e Brasil. Em relação à leishmaniose visceral, 90% dos casos concentram-se em Bangladesh, Índia e Sudão (Figura 4).

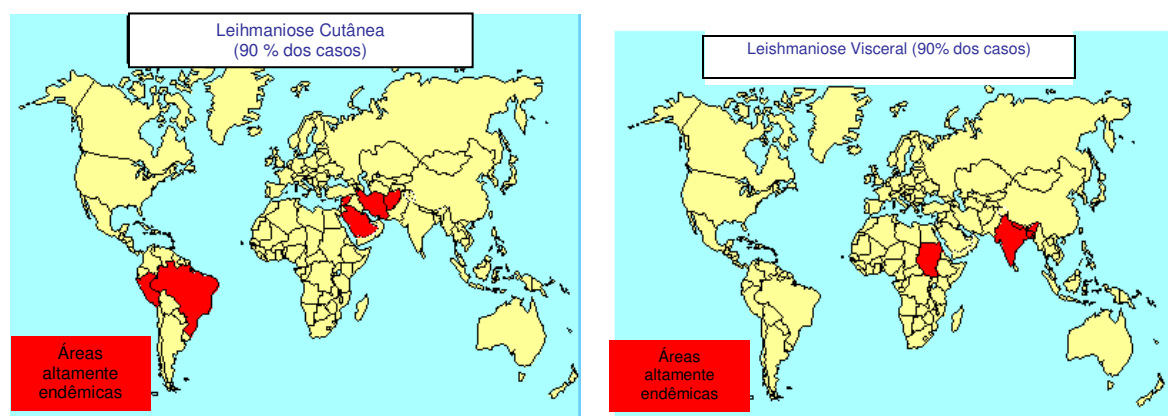


Figura 4: Mapa de distribuição de 90% dos casos de Leishmaniose (OMS, 2002).

Os números da leishmaniose são alarmantes. Cerca de 350 milhões de pessoas estão sob o risco de contrair a infecção. A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2002) estima em 1 a 1,5 milhão o número de novos casos de LC por ano e em 500 mil os de leishmaniose visceral. Considera-se a leishmaniose visceral como uma doença endêmica em 62 países, causando somente no ano 2000 cerca de 40 mil óbitos (OMS, 2001 *apud* Olliaro *et al*, 2002). Na América Latina, já foram notificados casos de LV em pelo menos 12 países, sendo que o Brasil, principalmente na Região Nordeste, responde por cerca de 90% das ocorrências (MS, 2006). Em 2002, foram notificados 3.102 casos de LV em solo brasileiro (MS, 2006).

Atualmente, há um claro e perturbador aumento do número de casos por ano de LC em regiões específicas. Segundo a OMS (2002), os exemplos mais significativos que ilustram este quadro encontram-se no Brasil (1998: 21.800 casos; 1999: 30.550 casos; 2000: 35.000 casos), no Afeganistão (1994: 14.200 casos; 1999: 200.000 casos) e na Síria

(1998: 3.900 casos; 1999: 4.700 casos; 2000: 5.900 casos). Surtos epidêmicos de leishmaniose visceral já ocorreram em alguns países, como no caso do Sudão, no início da década de 90, quando foram registrados 100 mil óbitos entre uma população menor que um milhão de pessoas (OMS, 2002).

A incidência da LTA vem aumentando no Brasil ao longo das últimas duas décadas (Figura 5), pois a média de novos casos por ano cresceu de 3 mil, em 1980, para 37 mil em 2001 (MS, 2007). Em 2005, cerca de 40% dos municípios brasileiros apresentaram casos de LTA, com um total de 26.366 novas ocorrências desta doença (MS, 2007). O número de casos aumentou não só nas tradicionais áreas rurais, mas também em áreas urbanas. Esta mudança de perfil mostra que a migração rural no Brasil proporcionou o avanço da leishmaniose para as cidades, uma vez que os cinturões de pobreza urbanos (favelas) favorecem o aparecimento de muitas doenças.

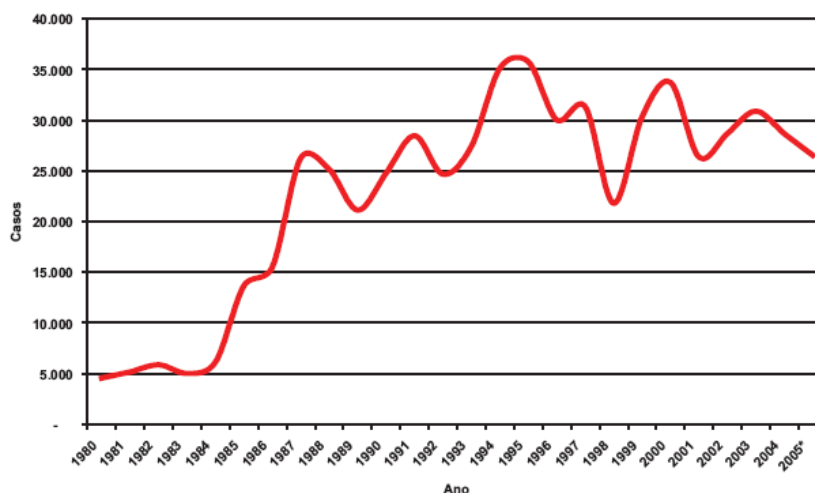


Figura 5: Casos notificados de LTA no Brasil entre 1980 e 2005 (fonte: MS, 2007).

As populações de alguns países subdesenvolvidos, especialmente Índia, Brasil, Sudão e Bangladesh, sofrem constantemente com os avanços desta moléstia. Este avanço está diretamente relacionado com o desenvolvimento econômico e com mudanças ambientais, que proporcionam o aumento da exposição ao vetor (flébotomo). Entre as mudanças ambientais mais relevantes, destacam-se: deflorestamento, migração intensa do campo para áreas rurais, urbanização rápida e não organizada e construção de açudes.

No Brasil, as principais áreas endêmicas são as regiões Nordeste e Norte, notando-se um progressivo aumento do avanço da leishmaniose da área rural para as cidades,

principalmente as favelas (Tabela 2). No Estado do Rio de Janeiro, a LTA é de ocorrência endêmica, observando-se uma maior incidência nos municípios do litoral Sul, como, por exemplo, Paraty (Barbosa *et al.*, 1999). Os casos de LTA na cidade do Rio de Janeiro acontecem principalmente na Zona Oeste (área endêmica), especialmente em Vargem Grande, Pau da Fome e Rio da Prata (Kawa e Sabroza, 2002).

Tabela 2: Número de casos de LTA por região brasileira (MS, 2006).

Região	Porcentagem do nº de casos notificados	Principais estados
Norte	45 %	Pará Amazonas Rondônia
Nordeste	26 %	Maranhão Bahia Ceará
Centro-Oeste	15 %	Mato Grosso
Sudeste	11%	Minas Gerais
Sul	3%	Paraná

A leishmaniose atinge de forma mais severa as regiões em que o saneamento básico é precário ou inexistente, ou seja, países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Entretanto, atualmente, a leishmaniose não é privilégio de localidades de grande miséria humana. Uma pequena parcela da população norte-americana e européia também vem sofrendo com esta doença. Foram registrados casos em soldados americanos que lutaram na guerra do Golfo. Também, há uma grande incidência de co-infecção em pacientes HIV positivos. Tais fatores contribuem o aumento do interesse de países desenvolvidos pela leishmaniose. Talvez, agora o quadro do combate da leishmaniose possa sofrer algumas mudanças, como por exemplo, o surgimento de métodos diagnósticos e terapêuticos mais eficazes, seguros, econômicos e facilmente administráveis (Berman, 1997).

2.3.

Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana

2.3.1.

Antimoniais pentavalentes

No tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA), utilizam-se preferencialmente compostos antimoniais. A primeira droga antimonial desenvolvida estava na forma de antimônio trivalente, o tartarato de antimônio e potássio (Vianna, 1914 apud Rath *et al.*, 1997). Uma série de efeitos tóxicos indesejados associados com o uso desta droga estimulou a elaboração de novos fármacos baseados em antimônio pentavalente (Sb-V). Atualmente, antimoniais pentavalentes na forma de antimoniato de meglumina (Glucantime®) e de estibogluconato de sódio (Pentostam) são as drogas preferenciais para o tratamento de todas as formas de leishmanioses em humanos. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) distribui gratuitamente na rede pública de saúde somente o Glucantime®. Na Tabela 3 encontram-se as fórmulas estruturais químicas de antimoniais empregados na prática médica.

As respostas dos pacientes a tratamentos com estas drogas variam consideravelmente, pois dependem do tipo de parasita causador da leishmaniose, do estado imunológico do paciente, e da forma clínica da doença. Algumas espécies do gênero *Leishmania* apresentam maior susceptibilidade ao antimônio que outras. Cabe ressaltar, a existência de relatos na literatura especializada sobre a cicatrização espontânea de lesões cutâneas de LTA (Marsden, 1984; Costa *et al.*, 1990, *apud*, Moreira *et al.*, 2002). Entretanto, a cura espontânea pode ocorrer em meses ou até mesmo anos. Ademais, o risco de aparecimento de lesões mucosas em indivíduos sem tratamento, ou ainda com tratamento irregular, é maior quando comparado com pacientes tratados adequadamente (Marsden *et al.*, 1984).

Tabela 3: Fórmulas estruturais químicas de compostos antimoniais.

Nome	Fórmula Estrutural
Tartarato de antimônio e potássio ^(a)	$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CO} \\ \\ \text{HCO} - \text{Sb} - \text{OH} \\ \\ \text{HCO} \\ \\ \text{COOH} \end{array} \right] \text{K}$
Antimoniato de meglumina ^(b)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NHCH}_3^+ \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{HOCH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} \cdot (\text{OH})_2\text{Sb}_2\text{O}^-$
Estiboglucanato de sódio ^(c)	$\left[\begin{array}{ccc} \text{CH}_2\text{OH} & & \text{CH}_2\text{OH} \\ & & \\ \text{CHOH} & & \text{CHOH} \\ & & \\ \text{HCO} & \text{OH} & \text{O}^- \\ & & \\ \text{HCO} & \text{Sb} - \text{O} - \text{Sb} & \text{OCH} \\ & & \\ \text{HCO} & & \text{OCH} \\ & & \\ \text{COO}^- & & \text{COO}^- \end{array} \right] \text{Na}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$

Fórmulas propostas por: ^(a) Limongi, 1973; ^(b) Marsden, 1985; ^(c) Goldsmith, 1998; todas: *apud Rath et al*, 2003

2.3.2.

Regimes terapêuticos com antimoniais pentavalentes

Não há um consenso a respeito do regime terapêutico mais eficaz no tratamento das diversas formas clínicas de Leishmaniose. Assim sendo, a realização de ensaios clínicos poderá ajudar a definir os parâmetros ideais tais como, dose diária e duração do tratamento. A OMS preconiza o tratamento de LC com doses diárias de 20 mg de Sb(V) por kg de

massa corporal, por um período mínimo de 4 semanas (Schubach *et al.*, 2001). Por outro lado, o MS sugere uma dose diária de 15 mg de Sb(V) por kg de massa corporal durante no mínimo 20 dias seguidos para a LC, sendo que a dose diária não pode ser superior a 1215 mg de Sb(V), o que totaliza 3 ampolas. Para a LCD e para a LM, a dose diária preconizada pelo MS é de 20 mg de Sb(V) por kg de massa corporal, por 20 e 30 dias, respectivamente (MS, 2007).

Sampaio e colaboradores (1997) avaliaram a tolerância e nefrotoxicidade de antimoniais pentavalentes ao realizar um estudo com 11 pacientes com LTA tratados com uma dose de 40 mg de Sb(V) por kg de massa corporal, aplicada a cada 12 horas durante 30 dias consecutivos. Os pacientes submetidos a este regime terapêutico apresentaram uma baixa tolerância ao tratamento com antimoniais, devido aos seus respectivos efeitos tóxicos, especialmente os nefrotóxicos. Um destes pacientes evoluiu com insuficiência renal aguda, que reverteu após a interrupção do tratamento. Também foi relatado um menor índice de cura, quando comparado com o índice usualmente obtido com pacientes tratados com 20 mg de Sb(V) por kg de massa corporal por dia. Em esquemas ininterruptos com dose alta, observa-se um percentual de cura entre 63 a 75% em pacientes com lesões mucosas acompanhados por um ano (Franke *et al.*, 1992; e Saenz *et al.*, 1991).

Existem diversos regimes terapêuticos alternativos utilizados no Brasil para o tratamento de LTA. Apesar de alguns desses esquemas já terem apresentado uma alta porcentagem de cura, o seu valor científico ainda não foi devidamente reconhecido. A seguir, apresentar-se-á alguns exemplos de esquemas utilizados no tratamento de LTA (dose baixa, em séries, e intralesional), diferentes daqueles recomendadas pelo MS.

Oliveira-Neto e colaboradores (1997a) relataram um estudo comparativo entre tratamentos com dose alta de Sb(V) ($20 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$) e dose baixa ($5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$) administrados durante 30 dias consecutivos. Neste estudo, 23 pacientes voluntários com LTA foram alocados randomicamente em dois grupos: dose alta ($n=11$) e dose baixa ($n=12$). Observaram-se respostas similares nos dois regimes terapêuticos. Entretanto, a incidência de efeitos adversos foi maior no grupo de dose alta (54,5%) que no de dose baixa (16%). Considera-se que a interrupção do tratamento, devido à ocorrência de efeitos colaterais, constitua um dos maiores problemas da administração de dose alta de antimoniais. Os pesquisadores ressaltam que a cura dos pacientes do grupo tratado com

dose baixa ocorreu em um curto período (cerca de 2 meses). Sendo assim, o regime de dose baixa mostrou-se eficiente e ativo, visto que a ocorrência de cura espontânea leva no mínimo 6 meses.

Em outro estudo com dose de $5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ (Oliveira-Neto *et al.*, 2000), porém com 36 pacientes com lesões mucosas, relatou-se uma elevada eficácia (91,4%) do tratamento realizado durante 30 dias (n=21 pacientes) e 45 dias (n=10 pacientes). Sete pacientes, que ainda apresentavam lesões ativas após 45 dias, foram curados após tratamento com doses maiores ($15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ durante 10 dias). Em tais casos, não se observou qualquer tipo de resistência à utilização de doses maiores após o tratamento com dose baixa.

Oliveira-Neto e colaboradores (1997c) fizeram um estudo retrospectivo com um grande número de pacientes (n=159) com LC tratados com antimoniato de meglumina. A localização da lesão constituiu um fator determinante para o tempo de cicatrização, que foi maior para lesões em pernas e pés (67,5 dias) que em outras localizações (48,7 dias).

Além do regime terapêutico contínuo com dose baixa, o esquema intermitente (em séries) constitui-se em outra forma de tratamento de LTA. Mendonça e Azeredo-Coutinho (2002) compararam a eficiência de tratamentos distintos: esquema contínuo durante 20 dias consecutivos (n=71 pacientes) e esquema intermitente (n=49 pacientes), constituído de 3 séries de 10 dias alternadas com intervalos de 10 dias. Em ambos os esquemas empregaram-se doses de $15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ de AM por via intramuscular. Verificou-se que o grupo tratado com esquema intermitente apresentou uma frequência de cura significativamente maior que com o esquema contínuo (89,8% versus 63,3%). Outra vantagem do esquema intermitente foi a maior adesão, pois somente 4,1% dos pacientes desistiram do tratamento, enquanto, houve uma perda do acompanhamento de quase 20% dos pacientes que receberam tratamento contínuo.

As vias intramuscular e intravenosa são usualmente recomendadas para administração de antimoniais pentavalentes. Oliveira Neto e colaboradores (1997b) consideram, no entanto, que estas vias apresentam restrições, tais como, a necessidade de um profissional da área de saúde capacitado para administrar adequadamente o fármaco, e a impossibilidade de sua utilização em gestantes, em pacientes cardíacos e em casos de insuficiência renal. Com a finalidade de contornar tais restrições, os autores conduziram um ensaio clínico com 74 pacientes com LTA, com lesão cutânea única. Estes pacientes foram

submetidos ao tratamento intralesional (aplicação direta na própria lesão) com AM. O sucesso obtido com a terapia intralesional foi atribuído à alta concentração do antimonial pentavalente, agindo diretamente sobre o tecido infectado, provocando a destruição do parasita. Tal conduta também facilitou a adesão ao tratamento, tendo em vista que a administração diária em Posto de Saúde durante 3 ou 4 semanas foi substituída por uma ou duas aplicações, no dia da consulta, pelo próprio médico. O esquema intralesional empregado, além de eficiente, apresentou baixo índice de efeitos adversos e preveniu a ocorrência de lesões mucosas durante o período de seguimento, além de diminuir os custos do tratamento.

Entretanto, o sucesso obtido no Rio de Janeiro, com dose baixa de AM e com utilização da via intralesional no tratamento da LTA causada por *Leishmania braziliensis*, precisa ser comprovado em outras regiões geográficas e com outras espécies de parasitos do gênero *Leishmania* (Oliveira Neto *et al.*, 2000).

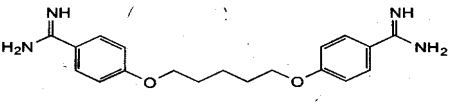
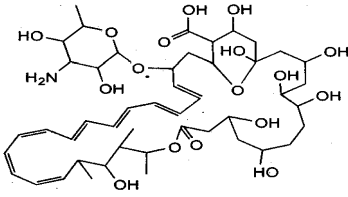
2.3.3. Drogas de segunda escolha

Atualmente, os compostos antimoniais pentavalentes não podem ser utilizados em alguns lugares devido à resistência dos parasitos contra este tipo de fármaco. A ineficiência dos antimoniais pentavalentes ocorre especialmente na Índia. Em alguns casos, pacientes com lesões mucosas apresentam não só uma resposta mais lenta ao tratamento com antimoniais pentavalentes, como também, maior possibilidade de recidivas (Gontijo e Carvalho, 2003). Em tais situações, a Anfotericina B constitui a droga de segunda escolha, devido a sua alta eficácia no tratamento da forma mucosa de leishmaniose. Cabe ressaltar, que o emprego da Anfotericina B necessita de ambiente hospitalar, devido à complexidade da administração por infusão venosa e pela cardio e nefrotoxicidade desta droga.

As drogas tradicionais de segunda opção, Isotionato de Pentamidina e Anfotericina B, além de mais tóxicas, são de administração mais difícil e dolorosa. Apesar do arsenal terapêutico contra a leishmaniose ser limitado, outras drogas, algumas ainda em teste, podem ser utilizadas (Tabela 4). As novas formulações de anfotericina associadas a lipídio (Anfotericina B Lipossomal) apresentam reduzida toxicidade, porém, o seu alto preço impede, atualmente, o seu uso em países subdesenvolvidos. A miltefosina é a primeira

droga oral a ser formulada para o tratamento de leishmaniose, mas encontra-se ainda em fase de estudos.

Tabela 4: Fórmulas estruturais químicas de drogas de segunda escolha utilizadas no tratamento de leishmaniose (fonte: Croft *et al.*, 2003).

Nome	Fórmula Estrutural
Isotianato de Pentamidina	
Anfotericina B	
Miltefosina	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$

2.4. Aspectos farmacocinéticos dos antimoniais pentavalentes

2.4.1. Conceitos básicos de farmacocinética

O sucesso terapêutico de uma doença qualquer não depende única e exclusivamente da escolha do fármaco apropriado, mas também da dose e do intervalo de administração. A eficiência da ação terapêutica está diretamente relacionada à concentração adequada do medicamento no organismo, para que o efeito benéfico do mesmo seja alcançado. As concentrações excessivas levam ao aumento da toxicidade, e por outro lado, níveis insuficientes impossibilitam a manutenção da concentração terapêutica necessária para a eficácia da droga em questão. Através do monitoramento da concentração de um determinado medicamento, no sangue ou no plasma ao longo de um período de tempo, obtêm-se informações, tais como, via preferencial de administração, posologia (dose e

intervalos entre doses) e vias de excreção. O estabelecimento de esquemas terapêuticos, entre outros tópicos da Farmacologia, é o domínio da Farmacocinética.

Atkinson Jr (2001) define farmacocinética como o ramo da Farmacologia que estuda, quantitativamente, os processos de absorção, distribuição e eliminação do fármaco, contribuindo, assim, para o esclarecimento do modo de ação do mesmo. A absorção consiste na passagem do medicamento do local, onde foi administrado, para a circulação sistêmica. A distribuição corresponde à etapa de transferência do medicamento de um local para o outro, compreendendo a sua passagem da corrente sanguínea para os tecidos. A eliminação ou excreção é a retirada da droga do organismo, seja na forma inalterada ou na de metabólitos, que consistem nos produtos da reação de biotransformação do próprio fármaco. Entretanto, em organismos humanos não é possível determinar, quantitativamente, os teores de um medicamento em todos os tecidos. Por tal motivo, estudos de natureza farmacodinâmica usualmente baseiam-se em dados cinéticos adquiridos a partir da análise do plasma e sangue. Tais dados são clinicamente relevantes, visto que eles refletem os de outros locais do organismo. Considera-se que exista uma relação constante entre as concentrações do fármaco no plasma (e também no sangue) e no restante do organismo após a distribuição completa do mesmo.

Como a maior parte (70-80%) dos efeitos adversos dos medicamentos está diretamente relacionada com a dose (Melmon, 1971, *apud*, Atkinson Jr., 2001), estudos farmacocinéticos podem auxiliar no alcance do equilíbrio entre a eficiência e a toxicidade. Daí, a importância do estabelecimento de uma faixa de concentração da droga no sangue, plasma ou soro, que permita uma correlação confiável com o sucesso terapêutico e baixa toxicidade.

A Farmacocinética faz uso de modelos matemáticos para descrever e prever as variações de concentração de um medicamento em fluidos biológicos ao longo do tempo, desde a sua aplicação até a eliminação. Em modelos farmacocinéticos, utiliza-se o conceito do “compartimento”, como sendo um espaço matemático imaginário. De forma simplificada, pode-se entender o compartimento como uma “caixa”, onde se introduz o fármaco, que rápida e homogeneamente se distribui por todo o espaço vazio desta caixa (Boas, 2006). Sendo assim, um “sistema de compartimentos”, que se comunicam entre si de forma reversível, podem representar um organismo. Cabe ressaltar, que um compartimento

não deve ser entendido como uma região anatômica real, mas sim, como um tecido ou grupo de tecidos com fluxo sanguíneo e afinidades similares com o fármaco.

Para algumas aplicações clínicas, a análise farmacocinética pode ser simplificada pela representação da distribuição da droga dentro do organismo por um compartimento único, no qual a concentração da droga é uniforme (Atkinson Jr e Kushner, 1979, *apud* Atkinson Jr, 2001). Entretanto, muitas vezes o modelo de um único compartimento não explica o perfil do movimento de medicamentos pelo organismo. Neste caso, modelos compostos por múltiplos compartimentos podem descrever melhor a cinética de medicamentos. Os modelos de múltiplos compartimentos são compostos por um ou mais compartimentos periféricos ligados a um compartimento central. Tanto a entrada (administração), como a eliminação, ocorre via um compartimento central. Usualmente, o plasma e tecidos altamente perfundidos (como por exemplo, rins e fígado) representam este tipo de compartimento. Após aplicação, o fármaco é distribuído a uma determinada velocidade entre o(s) compartimento(s) periférico(s) e o compartimento central. A concentração do medicamento é difundida instantaneamente no compartimento central. Por outro lado, no compartimento periférico, para se atingir o equilíbrio, demora-se mais tempo, visto que tecidos de menor perfusão (tais como, pele e tecidos gordurosos) o formam (Atkinson, 2001). Contudo, Boas (2006) adverte que “a interpretação dos modelos farmacocinéticos deve ser feita com cautela, por serem derivados de modelos matemáticos e não da anatomia e fisiologia”.

No próximo sub-capítulo serão apresentados alguns parâmetros farmacocinéticos do antimônio, tais como: tempo de meia vida ($t_{1/2}$); concentração máxima (C_{max}), que como o próprio nome indica, diz respeito à concentração máxima atingida após aplicação de dose única ou da primeira dose antes da administração da dose subsequente; o tempo para alcançar a concentração máxima (T_{max}); e a área sob a curva de concentração versus tempo (AUC).

Estes parâmetros são determinados experimentalmente a partir de curvas de concentração do fármaco em função do tempo. O tempo de meia vida ($t_{1/2}$) refere-se ao tempo necessário para que a concentração seja reduzida pela metade. Ele descreve o processo de absorção ($t_{1/2} \alpha$) ou o de eliminação ($t_{1/2} \beta$) após a administração da droga. A concentração máxima (C_{max}) depende diretamente não só da extensão e da velocidade de

absorção, como também da velocidade de eliminação, já que esta começa assim que se administra o medicamento. O tempo para alcançar a concentração máxima (T_{max}) também tem relação com a velocidade de absorção. A área sob a curva de concentração (AUC) representa a quantidade total (dose) do fármaco absorvido. Este parâmetro é proporcional à quantidade do fármaco que entra na circulação sistêmica e independe da velocidade.

2.4.2. Farmacocinética do antimônio

Com já foi dito, as informações a cerca da farmacocinética do antimônio e do mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes são muito escassas. A principal via de excreção do Sb solúvel é a urinária. Valladares e colaboradores (1996) relatam que até 82,6% do antimônio pentavalente em cães é excretado por esta rota após a primeira aplicação. Também em humanos, excreta-se a maior parte da droga pela urina em até 24 horas após o uso do fármaco. Peña e colaboradores (1990) determinaram a concentração de antimônio em soro sanguíneo e urina de pacientes com leishmaniose tratados com AM. Amostras de cinco dias após o início do tratamento apresentaram um aumento de concentração de Sb(III) e Sb(V) na urina e no soro sanguíneo em relação a amostras anteriores ao início do tratamento. A concentração em urina foi muito maior que a respectiva concentração no soro, indicando o papel da urina na excreção das espécies de antimônio.

Na excreção de antimônio pentavalente e trivalente em humanos, mais que 80% do Sb(V) administrado intravenosamente, como estibogluconato de sódio (SSG), é eliminado na urina após 6-8 horas (Pamplin *et al.*, 1981). A análise de fluidos biológicos (urina e sangue) de pacientes com LTA tratados com AM revelou que cerca de 50% da droga na forma original é eliminada na urina dentro de 3 dias (Mortari, 2001; Miekeley *et al.*, 2002). Encontram-se alguns relatos na literatura especializada, que descrevem a cinética do Sb como ocorrendo em três fases. A primeira indica uma rápida absorção (aproximadamente, dentro de duas horas). As outras duas fases referem-se à eliminação, porém, a segunda fase seria rápida e a terceira mais lenta. Especula-se que o longo tempo de meia vida da fase terminal de eliminação deve-se, provavelmente, à conversão *in vivo* do Sb(V) a Sb(III) (Chulay *et al.*, 1998; Miekeley *et al.*, 2002; Vasquez *et al.*, 2006).

O efeito toxicológico do antimônio ao ser humano depende do seu estado de oxidação. A espécie trivalente (Sb-III) exerce uma toxicidade aproximadamente dez vezes maior que a espécie pentavalente (Sb-V). Também ocorrem diferenças entre as espécies de antimônio em relação à afinidade por células e grupos químicos. O Sb(III) apresenta maior afinidade pelas hemácias e pelos grupos sulfidrilas (-SH) de constituintes celulares que o Sb-V (Fowler e Goering, 1991 *apud* Emons e Krachler, 2001). A forte interação do Sb(III) com grupo -SH das proteínas acarreta no aumento do seu tempo de retenção e na maior facilidade de fazer ligações químicas com os tecidos. Portanto, toxicidade do antimônio no organismo humano deve-se, em parte, a sua retenção nos tecidos, especialmente no fígado e no baço (vide item 6.5.4, página 145). Estas diferenças em relação às propriedades químicas fazem com que o Sb(V) seja excretado pelos rins mais rapidamente (MS, 2007).

Como foi mencionado anteriormente, ainda não há um consenso sobre o modelo farmacocinético do Sb em organismos vivos. Chulay e colaboradores (1988) sugeriram um modelo farmacocinético para antimonias pentavalentes composto por dois compartimentos, com três fases distintas: de absorção inicial, de rápida eliminação e de lenta eliminação. O compartimento central do modelo apresentado compreendia o volume do sangue ou do plasma, dentro do qual se absorve o fármaco após aplicação, e a partir do qual se excreta tanto o próprio fármaco, quanto os seus metabólitos para a urina. Já no compartimento periférico ocorrer-se-ia a distribuição do antimonial, ou ainda a bioedução do Sb(V) para Sb(III). Após a administração, os antimonias pentavalentes foram rapidamente absorvidos e eliminados do compartimento central. Entretanto, o incremento da concentração de antimônio total durante o tratamento indicou a ocorrência de uma acumulação gradual dos fármacos investigados. A hipótese levantada, de que a fase terminal de eliminação estaria relacionada com a conversão *in vivo* do Sb(V) ao Sb(III), decorreu do fato de que o tempo de meia vida da fase lenta de eliminação coincidiu com o tempo de excreção urinária do Sb(III), determinado em trabalho publicado anteriormente (Goodwin e Page, 1943, *apud* Chulay *et al.*, 1998).

Em concordância com o trabalho descrito acima, Vasquez e colaboradores (2006) também definiram para um antimonial pentavalente genérico, denominado Ulamina (pentacloreto de antimônio + antimoniato de meglumina, Venezuela), um modelo farmacocinético compostos por dois compartimentos. Tanto o Sb-total, quanto o Sb(V),

apresentaram perfis similares, representados pelas mesmas três fases supra citadas. Já o perfil do Sb(III) foi significativamente diferente. Observou-se uma diminuição da concentração de Sb(V) após 2 horas da aplicação, com uma conversão sistêmica em Sb(III) de 23,3%. Os dados cinéticos deste trabalho fortalecem a hipótese de que a fase lenta de eliminação estaria relacionada com a bio redução do Sb(V). Resultados obtidos por Mortari (2001a) e Miekeley *et al.* (2002) evidenciaram também o aparecimento de Sb(III) durante a fase lenta de excreção.

Entretanto, já se utilizou um modelo de um único compartimento para descrever a variação da concentração de Sb no sangue ao longo do tempo, após aplicação de dose única de SSG (El-Yazigi *et al.*, 1995). Cabe ressaltar, que o estudo propondo este modelo cinético utilizou um grupo de amostragem maior que os acima apresentados, obtendo boa correlação ($r^2 > 0,91$). Contudo, o compartimento único também foi representado pelas mesmas três fases (absorção, rápida eliminação e lenta eliminação) para descrever a cinética do Sb. Outras semelhanças dizem respeito aos valores coincidentes das médias de concentração máxima, tempo máximo e tempos de meia vida das fases de eliminação rápida e lenta.

Crianças podem, em alguns casos, apresentar uma reposta terapêutica insatisfatória em tratamentos administrados eficientemente em adultos. Ao comparar a farmacocinética do antimônio entre crianças e adultos (ambos submetidos ao mesmo regime terapêutico), notou-se que as concentrações plasmáticas de Sb no plasma das crianças sempre foram menores que as obtidas em adultos (Cruz *et al.*, 2007). A área abaixo da curva do gráfico de concentração plasmática de Sb versus tempo, a qual reflete o grau de exposição ao antimônio (dose), também foi cerca de 40% menor para as crianças. Estas observações mostram que crianças apresentam uma exposição sistêmica ao antimônio menor, quando se compara com adultos tratados com o mesmo regime terapêutico baseado na massa corpórea.

Acredita-se, que a quantidade de antimonial pentavalente em contato com o parasita constitui um fator importante para a erradicação da LC. A exposição do parasita do gênero da *Leishmania* à droga seria controlada pela dose e pelo tempo de duração, que o antimônio atinge e deixa as lesões. Portanto, o conhecimento da cinética de absorção eliminação do Sb na pele permitiria o estabelecimento de regimes terapêuticos mais eficazes para o

tratamento da LC. Burguera e colaboradores (1993) observaram a retenção do antimônio na pele biopsiada de pacientes com LC após tratamento com AM, com uma dose diária de 60 mg de AM por kg de massa corpórea durante 10 dias consecutivos. Outro trabalho também avaliou a retenção do antimônio na pele, porém desta vez foram realizadas várias biópsias durante o tratamento, tanto na pele normal (sem lesões) quanto na infectada (El-Yazige *et al.*, 1995b). Ambas as peles retiveram o antimônio por mais tempo que o sangue. Isto significa que apesar da penetração da droga na pele ter sido completa e rápida, a eliminação pode ser considerada lenta, quando comparada com a do sangue. No mesmo trabalho, também se investigou o impacto da infecção causada por *Leishmania* na cinética do antimônio. As diferenças em relação à concentração média de antimônio entre a pele infectada e a normal não foram estatisticamente significativas. Este fato sugere que a presença da infecção não causa um impacto considerável na farmacocinética e na penetração deste elemento na pele. A pesquisa realizada com fígados de hamsters, após administração intramuscular de antimonial pentavalente, também não apresentou discrepâncias significativas em relação ao teor de antimônio entre animais sadios e infectados com *Leishmania* (Berman *et al.*, 1988).

Em alguns países, os cães constituem o principal reservatório de parasitas do gênero da *Leishmania*. Logo, a erradicação da leishmaniose canina poderia ajudar a prevenção da leishmaniose em humanos. Valladares e colaboradores (1998) investigaram o perfil farmacocinético do AM em cães. A cinética do Sb foi descrita por uma fase inicial, quando a droga foi rapidamente absorvida, uma segunda fase, caracterizada por brusca queda da concentração plasmática de Sb, e finalmente uma fase de eliminação mais lenta. Entretanto, apesar da absorção e eliminação de Sb em cães ter coincidido com a observada em humanos, não se observou um acúmulo significativo do elemento no organismo canino. Os parâmetros farmacocinéticos observados em cães não infectados assemelharam-se aos de caninos com leishmaniose, evidenciando, mais uma vez, que a infecção não modifica os mecanismos fisiológicos responsáveis pelo comportamento farmacocinético dos antimoniais pentavalentes.

Não há um consenso sobre qual é o fator determinante da ação leishmanicida de antimoniais pentavalentes. Ainda não se sabe qual é o fator mais relevante para o sucesso terapêutico de antimoniais: alcançar altíssimas concentrações de Sb, ou de se manter uma

concentração moderada de Sb ao longo do tratamento. Berman e colaboradores (1988, *apud*, El-Yazigi *et al.*, 1995) sugerem que a alta concentração de Sb nos locais infectados é mais importante para a erradicação do parasita que a quantidade total de fármaco absorvido (AUC). Entretanto, segundo El-Yazigi e colaboradores (1995), uma alta concentração de Sb seguida por um rápido declínio (menor AUC) não garante a erradicação do parasita, pois o sucesso do tratamento seria influenciado fortemente pela manutenção de uma concentração de Sb por um período de tempo razoável (maior AUC). Chulay e colaboradores (1988) concordam com a hipótese de que a eficácia de antimoniais depende mais fortemente da manutenção de uma concentração inibitória ao longo do dia. Esta hipótese também foi sustentada por um estudo que comparou dois regimes terapêuticos distintos com SSG (Chulay *et al.*, 1983, *apud*, Chulay *et al.*, 1988). Neste estudo, o tratamento com dose de Sb(V) de 10 mg por kg de massa corpórea, a cada 8 horas e durante 10 dias, foi tão eficiente quanto o tratamento com dose diária de 10 mg de Sb(V) por kg de massa corpórea durante 31 dias consecutivos. Além disso, os pacientes tratados com administração a cada 8 horas apresentaram menos efeitos colaterais adversos. A relevância da manutenção de uma concentração inibitória de antimônio ao longo do tratamento explicaria a eficácia de tratamentos de doses baixas de antimoniais pentavalentes.

Na tabela 5 encontram-se os principais parâmetros farmacocinéticos estabelecidos nos trabalhos acima discutidos.

Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos do antimônio.

	Chulay <i>et al.</i> , 1988	Chulay <i>et al.</i> , 1988	Vasquez <i>et al.</i> , 2006	El-Yazigi <i>et al.</i> , 1995	El-Yazigi <i>et al.</i> , 1995-b	El-Yazigi <i>et al.</i> , 1995-b	Cruz <i>et al.</i> , 2007	Valladares <i>et al.</i> , 1998
Grupo de amostragem	Pacientes com LV (n=2)	Pacientes com LV (n=3)	Voluntários sádios (n=5)	Pacientes com LC (n=29)	Pacientes com LC (n=9)	Pacientes com LC (n=9)	Pacientes com LC (n=9)	Cães com LC (n=9)
Matriz	Sangue total	Sangue total	Plasma	Sangue Total	Pele de lesões	Pele normal	Plasma	Plasma
Fármaco	SSG	AM	Ulamina	SSG	SSG	SSG	AM	AM
Dose de Sb	10 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	600 mg	600 mg	600 mg	20 mg/kg	27,2 mg/kg
t_{1/2} K₀₁ (h)	0,76	0,91	n.d.	0,479	n.d.	n.d.	n.d.	0,736 ± 0,182
t_{1/2} α (h)	2,17	1,92	n.d.	1,85 ^(*)	6,88 ± 0,54 *	5,44 ± 0,83 ^(*)	1,99 ± 0,08	1,44 ± 0,39
t_{1/2} β (h)	79	73	17, 45	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	13,8 ± 4,51
C_{MAX}	9,35 µg/mL	11,23 µg/mL	1,1 µg/mL	8,77 mg/L	5,02 ± 1,44 µg/g	6,56 ± 2,01 µg/g	38,8 ± 2,1 mg/L	25,5 ± 4,9 µg/mL
T_{MAX}	2 h	2 h	1,3 h	1,34 h	2,1 ± 0,4 h	2,6 ± 0,8 h	1,0 h	1,4 ± 0,2 h
AUC	n.d.	n.d.	12,26 µg h/mL	37,01 mg h/L	32,8 ± 6,1 µg h/g	44,0 ± 15,8 µg h/g	190 ± 10 mg h/L	106,1 ± 18,3 mg h/L

Legenda: t_{1/2} K₀₁ = tempo de meia vida de absorção; t_{1/2} α = tempo de meia vida da fase de eliminação rápida; t_{1/2} β = tempo de meia vida da fase de eliminação lenta; C_{MAX} = concentração máxima atingida após aplicação do antimonial; T_{MAX} = o tempo para alcançar a concentração máxima; AUC = área sob a curva de concentração versus tempo de 0 a 24 horas após aplicação do antimonial; LV = leishmaniose visceral; LC = leishmaniose cutânea; SSG = estibogluconato de sódio (Pentostam); AM = antimoniato meglumina (Glucantime®); Ulamina = antimonial pentavalente genérico; n.d. = não determinado; ^(*) tempo de meia vida da fase única de eliminação.