

DOI: 10.35621/23587490.v7.n1.p577-593

A RESISTÊNCIA AOS ANTIMONIAIS PODE LEVAR AO AUMENTO DA VIRULÊNCIA EM *LEISHMANIA* SPP.?

CAN RESISTANCE TO ANTIMONIALS LEAD TO INCREASED VIRULENCE IN *LEISHMANIA* SPP.?

Laísa Vilar Cordeiro¹
Pedro Thiago Ramalho de Figueiredo²
Thamara Rodrigues de Melo³
Giulian César da Silva Sá⁴
Aleson Pereira de Sousa⁵

RESUMO: Leishmanioses são doenças negligenciadas, que acometem principalmente países tropicais e populações de baixa condição socioeconômica. Na prática clínica, a principal ferramenta para o combate da leishmaniose ainda é a farmacoterapia. Contudo, o arsenal terapêutico é bastante limitado. Na maioria dos países, como no Brasil, as drogas de primeira escolha para o tratamento das infecções por *Leishmania* sp. são os antimoniais e o tratamento possui várias limitações, dentre elas o crescente surgimento de parasitos resistentes a estas drogas. Estudos em procariontos e eucariotos demonstram que a resistência a drogas está relacionada a alterações no fitness dos micro-organismos, onde é possível observar modificações no crescimento, virulência e transmissibilidade entre hospedeiros. Visto que tais alterações podem influenciar diretamente no curso da infecção, alterando o prognóstico clínico, é relevante que essa associação entre resistência a drogas e virulência/fitness parasitário seja melhor estudada. Esta revisão bibliográfica objetivou avaliar se a resistência aos antimoniais está correlacionada com o aumento da virulência de parasitos do gênero *Leishmania*. Trata-se de um estudo descritivo, realizado a partir das pesquisas bibliográficas e documentais para subsidiar a discussão do tema. A pesquisa foi realizada entre os meses de dezembro a fevereiro de 2020. Estudos apontam que parasitos resistentes aos antimoniais apresentam maiores parâmetros de virulência *in vitro* e *in vivo*. Tais estudos ainda são escassamente encontrados na literatura, mas apontam a

¹ Doutorandos em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba (UFPB);
² Doutorandos em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba (UFPB);
³ Doutorandos em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba (UFPB);
⁴ Doutorando em Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN);
⁵ Doutorando em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

necessidade dessa correlação ser melhor estudada, de modo a esclarecer as alterações moleculares envolvidas nesses processos e poder otimizar a farmacoterapia dessas infecções, impactando diretamente na prática clínica.

Palavras chave: *Leishmania* spp.; leishmaniose; resistência; virulência.

ABSTRACT: *Leishmaniasis are neglected diseases, which mainly affect tropical countries and populations with low socioeconomic status. In clinical practice, the main tool for combating leishmaniasis is the pharmacotherapy. However, the therapeutic arsenal is quite limited. In most countries, as in Brazil, the first choice drugs for the treatment of Leishmania sp. are antimonials and the treatment has several limitations, among them the growing appearance of parasites resistant to these drugs. Studies in prokaryotes and eukaryotes demonstrate that drug resistance is related to changes in the fitness of microorganisms, where it is possible to observe changes in growth, virulence and transmissibility between hosts. Since these changes can directly influence the course of the infection, changing the clinical prognosis, it is relevant that this association between drug resistance and parasitic virulence/fitness is better studied. This bibliographic review aimed to assess whether resistance to antimonials is correlated with increased virulence in Leishmania parasites. This is a descriptive study, based on bibliographic and documentary research to support the discussion of the theme. The survey was conducted between December and February 2020. Studies show that parasites resistant to antimonials have higher virulence parameters in vitro and in vivo. Such studies are still rarely found in the literature, but they point out the need for this correlation to be better studied, in order to clarify the molecular changes involved in these processes and to be able to optimize the pharmacotherapy of these infections, directly impacting clinical practice.*

Key-words: *Leishmania* spp.; leishmaniasis; resistance; virulence.

INTRODUÇÃO

Leishmanioses é o nome dado ao grupo de doenças não contagiosas, infecciosas, causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e que são transmitidas ao homem pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas. Estão inseridas no grupo das doenças negligenciadas, que acometem principalmente países tropicais e populações de baixa condição socioeconômica, estando associada à desnutrição, moradia precária, deslocamento da população, alterações climáticas e ambientais (MURRAY *et al.*, 2005; FEASEY *et al.*, 2010).

A desnutrição, principalmente estando relacionada a uma dieta pobre em proteínas, ferro, vitamina A e zinco aumentam o risco da infecção progredir para formas mais agressivas, visto que essas deficiências nutricionais ocasionam comprometimento do sistema imunológico, de diferentes maneiras. Condições precárias de moradia e aspectos sanitários domésticos inadequados como falta de manejo de resíduos ou esgoto a céu aberto podem aumentar os locais de reprodução e descanso de flebotomíneos, bem como o acesso a humanos. Os mosquitos transmissores da doença são atraídos também por moradias lotadas, pois este ambiente torna-se uma abundante fonte de sangue para seu repasto. Comportamentos humanos, como dormir ao ar livre ou no chão, também podem aumentar o risco de adquirir leishmanioses (WHO, 2020).

Epidemias de leishmaniose são frequentemente associadas à migração e ao movimento de pessoas não imunes para áreas com ciclos de transmissão existentes. A exposição ocupacional e o desmatamento generalizado continuam sendo fatores importantes. As alterações ambientais também afetam a epidemiologia das leishmanioses, tendo relação mais direta com fatores como mudanças na urbanização e pela incursão humana em áreas de floresta. Mudanças de temperatura, precipitação e umidade podem ter fortes efeitos sobre vetores e hospedeiros de reservatórios, alterando sua distribuição e influenciando sua sobrevivência e tamanho da população. Assim, o impacto no ciclo desses parasitos

pode contribuir para a transmissão da doença em áreas anteriormente não endêmicas (WHO, 2020).

Embora estime-se que ocorram anualmente 700.000 a 1 milhão de novos casos e cerca de 26.000 a 65.000 mortes, ainda há uma disponibilidade de recursos muito aquém da necessária para que as leishmanioses sejam erradicadas (WHO, 2020), pois despertam pouco interesse por parte das grandes empresas farmacêuticas para investimento em pesquisa, produção de medicamentos mais eficazes e vacinas (MURRAY *et al.*, 2005; LINDOSO; LINDOSO, 2009; FEASEY *et al.*, 2010).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2020), em 2017, 20.792 dos 22.145 novos casos relatados à OMS ocorreram em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. Ou seja, 94% dos casos de leishmaniose ao redor do mundo estão concentrados em apenas sete países. Ainda há uma enorme dificuldade na obtenção de dados epidemiológicos. Assim como outras doenças tropicais negligenciadas, as leishmanioses não são de notificação compulsória em todos os países em que ocorrem e muitos deles não realizam vigilância ou outras investigações, além de não possuírem um sistema de armazenamento de dados. A subnotificação é um fato que merece destaque pelas autoridades de saúde, pois são necessários dados que reflitam de maneira mais fidedigna a realidade acerca da doença para que medidas de controle mais efetivas possam ser tomadas.

As características clínicas das leishmanioses são de grande diversidade, variando conforme um conjunto de fatores que envolvem a virulência e genética do parasito, a espécie do flebótomo, fatores ambientais, bem como a genética e capacidade imunológica do hospedeiro mamífero (MURRAY *et al.*, 2005). De acordo com as manifestações clínicas, essas doenças são divididas em dois grupos: leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose tegumentar (LT). A LT se subdivide em quatro tipos básicos: leishmaniose cutânea localizada, disseminada, cutânea difusa e mucocutânea (DAVID; CRAFT, 2009; GOTO; LINDOSO, 2012).

A leishmaniose visceral é uma forma grave da doença, que recebe esse nome por acometer as vísceras, causando organomegalia, especialmente do fígado e baço. É popularmente conhecida como calazar e caracteriza-se por episódios

irregulares de febre alta, considerável perda de peso, anemia, pancitopenia e discreto aumento da pigmentação da pele em alguns pacientes. Os agentes etiológicos relacionados a essa forma clínica são *Leishmania donovani* e *L. infantum/chagasi*. A leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL) é uma complicação da leishmaniose visceral que pode aparecer entre seis meses a um ano ou mais após cura aparente da doença, embora possa ocorrer antes ou mesmo simultaneamente com a LV. A PKDL é caracterizada por máculas hipopigmentadas, pápulas, erupção cutânea e/ou nodular e ocorre principalmente em áreas onde *L. donovani* é endêmica (GONZÁLEZ *et al.*, 2017).

A leishmaniose cutânea localizada é considerada a forma mais comum da doença, podendo ter início como pequenas pápulas vermelhas e progredir para úlceras características com bordas elevadas, de centro granuloso e avermelhado, nas regiões de picada do inseto vetor ou em áreas próximas. As úlceras são confinadas à derme e geralmente acometem partes expostas do corpo, como a face, braços e pernas (DASSONI *et al.*, 2013; TORRES- GUERRERO *et al.*, 2017). Essas lesões tendem à cicatrização espontânea e normalmente o período de cura é de alguns meses, ainda que não haja intervenção medicamentosa. A forma cutânea localizada da leishmaniose é provocada por parasitos pertencentes tanto ao subgênero *Leishmania* como *Viannia*. No Brasil, ela é causada principalmente pela espécie *L. (V.) braziliensis*. (GOTO; LINDOSO, 2012).

A leishmaniose do tipo disseminada é caracterizada por múltiplas lesões em diversas áreas do corpo, que são encontradas em locais distantes de onde ocorreram as picadas pelo inseto vetor, provavelmente devido à disseminação hematológica ou linfática do parasito (REITHINGER *et al.*, 2007; TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017). Podem ser ulceradas, papulosas, nodulares e acneiformes, e normalmente possuem boa resposta clínica à terapia medicamentosa. As espécies envolvidas nessa forma clínica são a *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, e *L. (L.) amazonensis*, sendo a primeira a mais comumente associada a esta forma clínica (DAVID; CRAFT, 2009; GOTO; LINDOSO, 2012).

A leishmaniose cutânea difusa é uma manifestação mais grave e rara da LT. É caracterizada por numerosas lesões cutâneas não ulcerosas, nódulos e placas densamente infiltradas com parasitos, que podem disseminar do sítio de infecção

para todo o corpo por via hematogênica ou linfática (REITHINGER *et al.*, 2007; TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017). Indivíduos imunocomprometidos estão mais propensos a desenvolver esse tipo de leishmaniose e a principal espécie de *Leishmania* relacionada é *L. (L.) amazonensis* (DAVID; CRAFT, 2009; GOTO; LINDOSO, 2012).

Por fim, a forma mucocutânea é caracterizada pelo seu início como uma inflamação da mucosa nasal, com evidente obstrução da região, progredindo para perfuração de septo e destruição da cartilagem nasal. Pode haver acometimento secundário de lábios, palato mole, faringe, laringe e bochechas, causando desfiguração dessas áreas (DAVID; CRAFT, 2009). A principal característica da LMC é o dano às mucosas e cartilagens. Essa forma clínica normalmente não responde bem aos tratamentos disponíveis e, por isso, são relatados altos índices de reicidivas. Os agentes etiológicos mais associados a este tipo de infecção são *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) guananensis* (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017).

São descritas 22 espécies de *Leishmania* patogênicas ao homem. Esses parasitos possuem um ciclo de vida heteroxênico, alternando-se entre um hospedeiro invertebrado e um vertebrado (FRAGA *et al.*, 2010; BATES, 2018). Os hospedeiros invertebrados são dípteros da família Psychodidae, subfamília *Phlebotominae*. Os vetores da leishmaniose para os hospedeiros vertebrados são as fêmeas desses insetos, sendo as espécies pertencentes ao gênero *Lutzomia* mais prevalentes no Novo Mundo e as do gênero *Phlebotomus*, no Velho Mundo (KAMHAWI, 2006).

O ciclo biológico do parasito encontra-se exemplificado na figura 1. A transmissão ocorre no momento do repasto sanguíneo, onde o flebótomo infectado regurgita formas promastigotas infectantes no momento em que se alimenta do sangue do hospedeiro humano. As formas promastigotas são alongadas, flageladas e móveis. Quando no interior do humano, as promastigotas são fagocitadas por células do sistema de defesa, principalmente macrófagos. No interior dessas células, as promastigotas sofrem uma série de alterações que lhes conferem uma nova forma, denominada amastigota. As amastigotas são intracelulares, imóveis e não possuem flagelo exteriorizado. Embora o ambiente seja muito ácido, isso favorece sua multiplicação por divisão binária no interior dos macrófagos, pois os parasitos

apresentam estratégias sofisticadas que fazem com que eles sejam capazes de sobreviver nessas condições adversas, driblando as ações microbicidas do sistema imunológico hospedeiro (CHARMOY *et al.*, 2010; BATES, 2018).

Com a multiplicação, a célula hospedeira é lisada e libera para o meio extracelular as formas amastigotas que continha em seu interior. Essas amastigotas conseguem infectar novas células, dando continuidade ao processo infeccioso. Além disso, o rompimento celular promove reações inflamatórias que, juntamente com outros fatores, desencadeiam padrões de resposta imunológica característicos de cada tipo clínico de leishmaniose. Quando o inseto vetor se alimenta do sangue do vertebrado infectado, ele ingere também formas amastigotas que estão presentes no local. Estas, ao chegarem-no intestino médio ou estômago do vetor, sofrem um primeiro ciclo replicativo, transformando-se em formas extracelulares flageladas denominadas promastigotas procíclicas (KAMHAWI, 2006; BATES, 2018).

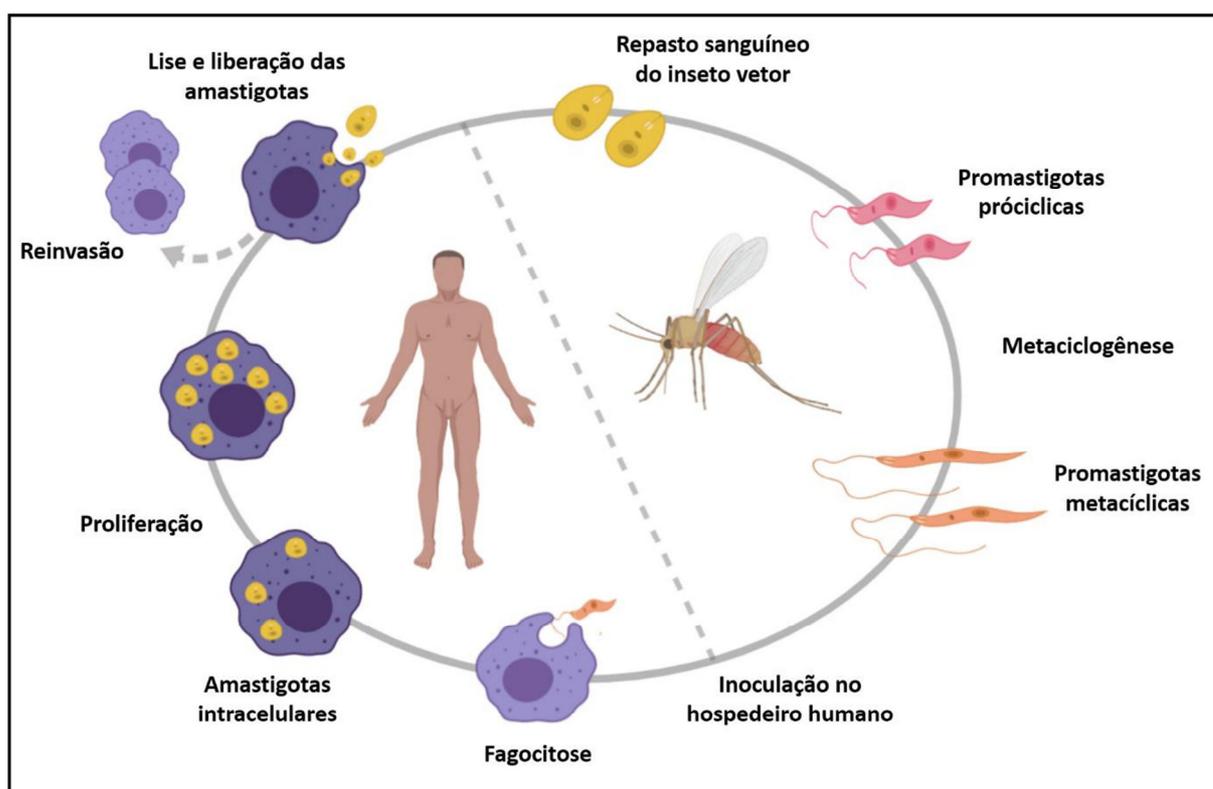


Figura 1 - Ciclo biológico de *Leishmania* spp.

Fonte: Elaboração própria, 2020.

As promastigotas procíclicas, entretanto, ainda não são a forma infectante de *Leishmania* spp. Para tal, elas precisam passar pelo processo de metaciclogênese, que ocorre no interior do inseto vetor. A metaciclogênese promove alterações na expressão gênica dos parasitos e leva a um aumento a infectividade e mobilidade. As formas procíclicas possuem corpo celular largo e arredondado e um flagelo pequeno, enquanto que as metacíclicas apresentam corpo celular mais fino e um flagelo com aproximadamente o dobro do tamanho do seu corpo celular. O corpo mais fino e o flagelo bem desenvolvido fazem com que o parasito tenha uma maior capacidade de locomoção e assim consiga sobreviver durante o processo de infecção no hospedeiro vertebrado (Figura 2). As promastigotas metacíclicas migram para a porção bucal do inseto vetor e no momento em que é realizado um novo repasto sanguíneo elas podem ser inoculadas no hospedeiro vertebrado, iniciando um novo ciclo de infecção (DA SILVA *et al.*, 2015; BATES, 2018).

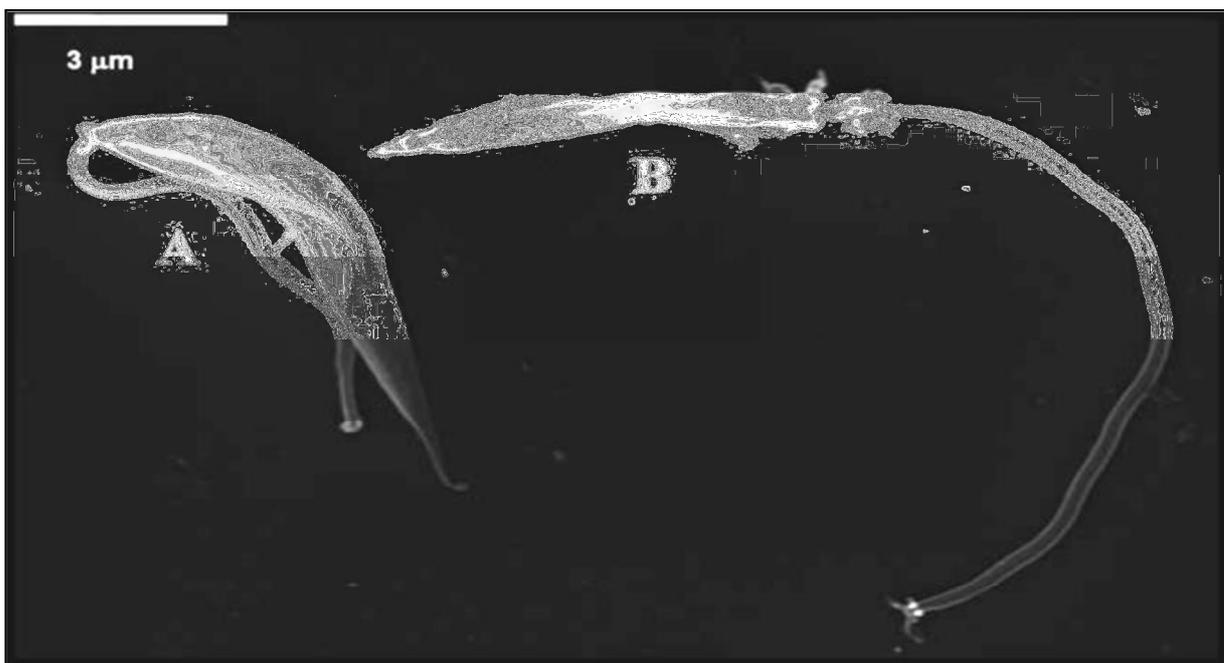


Figura 2 - Forma promastigota procíclica e metacíclica de *Leishmania* sp.

Fonte: SOARES *et al.*, 2005. Fotomicrografia obtida por análise através de microscopia eletrônica de varredura. (A) Forma promastigota procíclica e (B) metacíclica de *Leishmania* sp.

Além das alterações no corpo celular e tamanho do flagelo, a metaciclogênese leva a modificações de moléculas presentes na superfície do parasito e também na expressão de enzimas, de modo que aumente a capacidade do protozoário em escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro e também aumente seu potencial de invasão tecidual para infecção. Assim, a metaciclogênese está relacionada a um aumento na expressão de diversos fatores de virulência de *Leishmania spp.* (ATAN *et al.*, 2018; MENDES *et al.*, 2019). Ainda nesse contexto, o termo “*fitness*” é utilizado para referir-se ao conjunto de fatores que garantem a um patógeno a capacidade crescer, sobreviver, reproduzir-se e transmitir doença. A virulência está, muitas vezes, associada ao *fitness*, pois refere-se ao potencial de um patógeno em causar dano no hospedeiro (KAUR; RAJPUT, 2014).

Na prática clínica, devido à ausência de vacinas disponíveis para uso clínico e a dificuldade em controlar os vetores e reservatórios para a doença, a principal ferramenta para o combate da leishmaniose ainda é a farmacoterapia. Contudo, o arsenal terapêutico é bastante limitado e consiste nos antimoniais pentavalentes, anfotericina B (e suas formulações lipídicas), pentamidina, miltefosina e paromomicina. Na maioria dos países, como no Brasil, as drogas de primeira escolha para o tratamento das infecções por *Leishmania sp.* são os antimoniais pentavalentes (SbV): Estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina. Entretanto, os índices de resistência a estas drogas vem crescendo com o passar dos anos. Em casos de insucesso terapêutico, opta-se principalmente pelo tratamento com anfotericina B e pentaminidina, podendo ser feito uso isolado ou em associações, mas o alto custo do tratamento e os intensos efeitos colaterais limitam o uso destas drogas (ALVAR; CROFT; OLLIARO, 2006; ULIANA *et al.*, 2018).

Alguns estudos em procariotos e eucariotos demonstram que a resistência a drogas está relacionada a alterações no *fitness* dos micro-organismos, onde é possível observar modificações no crescimento, virulência e transmissibilidade entre hospedeiros (COHEN *et al.*, 2003; ZHANG *et al.*, 2006; ROSENTHAL, 2013; DA SILVA; DOMINGUES, 2017). Visto que tais alterações podem influenciar diretamente no curso da infecção, alterando o prognóstico clínico, é relevante que essa

associação entre resistência a drogas e virulência/fitness parasitário seja melhor estudada.

OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo avaliar, através de revisão bibliográfica, se a resistência aos antimoniais está correlacionada com o aumento da virulência de parasitos do gênero *Leishmania*.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, realizado a partir das pesquisas bibliográficas e documentais para subsidiar a discussão do tema. A pesquisa foi realizada entre os meses de dezembro a fevereiro de 2020.

Como critérios de inclusão, foram inseridos artigos científicos e documentos de órgãos oficiais publicados nas últimas duas décadas (2000-2020) que se encontram dentro do escopo do presente trabalho e possuem texto integral disponibilizado para leitura.

A busca foi realizada utilizando as bases de dados Scielo, Google Acadêmico, PubMed, Periódicos CAPES e Elsevier utilizando as palavras-chaves em português: *Leishmania* spp.; Antimoniais; Virulência; Resistência; Fitness parasitário. Também foi realizada a busca através das respectivas traduções para o idioma inglês: *Leishmania* spp.; Antimonials; Virulence; Resistance; Parasite fitness. Foram feitas diferentes combinações dos descritores para extensiva análise dos dados disponíveis na literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os antimoniais pentavalentes (SbV) são mais tolerados e considerados mais seguros que os trivalentes, seus percussores. Ainda assim, vários efeitos adversos são comumente relatados, tais como: dores abdominais, náuseas, vômitos, artralgia, letargia, convulsões, pancreatite, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade. A administração destes medicamentos deve ser feita por via intramuscular ou intravenosa, com infusão lenta para que seja evitada a ocorrência de trombose. O paciente deve ser monitorado, realizando periodicamente eletrocardiogramas, hemogramas e dosagens séricas, pois o uso de SbV pode causar alterações cardíacas, leucopenia, anemia, trombocitopenia e elevação dos níveis das enzimas hepáticas (ZAGHLOUL; AL-JASSER, 2004; SHAHIAN; ALBORZI, 2009).

Além dos efeitos tóxicos associados ao tratamento com os antimoniais, longos períodos de terapia e insucessos terapêuticos são também observados. O esquema de tratamento com antimoniais pentavalentes duram, em média, 20 a 30 dias, mas tem sido modificado ao longo dos anos quanto à dose e duração, visando minimizar o aparecimento de parasitos resistentes. Entretanto, casos de resistência aos SbV têm sido constatados, trazendo um novo desafio para o tratamento da doença. Acredita-se que o surgimento de cepas resistentes seja influenciado pela espécie de *Leishmania* envolvida, por variações farmacocinéticas do indivíduo e variações de interação da droga com o sistema imune do hospedeiro (THAKUR *et al.*, 2001; ASHUTOSH *et al.*, 2007).

Alguns estudos em procariotos e eucariotos demonstram que a resistência a drogas está normalmente relacionada a uma redução no *fitness* dos microorganismos, pois observa-se decréscimo no crescimento, virulência e transmissibilidade entre hospedeiros (BABIKER; HASTINGS; SJÖBERG, 2009; ABDELRAOUF *et al.*, 2011). Entretanto, pesquisas realizadas na última década têm demonstrado que algumas espécies de *Leishmania*, principalmente *L. donovani*, resistentes a drogas parecem ter desenvolvido mutações compensatórias que permitiram ao protozoário restaurar, total ou parcialmente, as habilidades de *fitness*.

Em *Leishmania* sp. essa habilidade tem sido relacionada à capacidade de gerar formas metacíclicas, que possuem maior poder de infecção no hospedeiro (OUAKAD *et al.*, 2011; VANAERSCHOT *et al.*, 2013). A natureza plástica do genoma desses parasitos faz com que eles sejam altamente adaptáveis, sendo capazes de modular a expressão gênica através da amplificação ou deleção de genes e alterar a ploidia cromossomal em resposta ao estresse (HENDRICKX *et al.*, 2016).

Vanaerschot e colaboradores (2010) analisaram isolados clínicos de *L. donovani* suscetíveis e resistentes antimonial e observaram que parasitas resistentes apresentaram menor sensibilidade ao estresse oxidativo e nitrosativo *in vitro*. A taxa de infecção foi significativamente maior nos grupos infectados por cepas resistentes à droga. Tais cepas também foram mais infecciosas *in vivo*, atingindo uma maior carga parasitária no baço e no fígado de camundongos Balb/c infectados. Os autores sugerem que maior tolerância ao estresse e maior número de formas metacíclicas podem contribuir para que cepas resistentes tenham habilidades de sobrevivência superior, tanto nas formas promastigotas como nas amastigotas, quando comparadas às cepas sensíveis.

Ouakad *et al.* (2011) demonstraram, em estudos utilizando *L. donovani*, que as cepas resistentes aos antimoniais apresentaram números duas vezes maior de formas metacíclicas do que os parasitos sensíveis à droga. Além disso, as culturas resistentes também apresentaram maior capacidade de infecção em macrófagos murinos. Outro fator adicional observado pelos autores foi a maior resistência dessas cepas à lise mediada pelo sistema complemento, que é o primeiro mecanismo de defesa do sistema imunológico à entrada dos parasitos no organismo.

O sistema complemento exerce um importante papel durante a infecção por *Leishmania* spp. No momento em que o inseto vetor insere as formas promastigotas no hospedeiro mamífero elas entram em contato com o plasma. Uma reação extremamente rápida do sistema complemento é então desencadeada, principalmente por meio da via alternativa e da via clássica, conseguindo eliminar grande parte da população de parasitos. Acredita-se que a ação do sistema complemento na fase inicial da infecção seja um dos fatores responsáveis por determinar se a infecção será controlada ou estabelecida (ROSSI; FASEL, 2018).

Contudo, a eficácia do sistema complemento está diretamente relacionada com a fase de desenvolvimento dos protozoários no momento da inoculação no hospedeiro mamífero. As formas promastigotas metacíclicas passam por alterações morfológicas e bioquímicas que as tornam mais resistentes à lise mediada pelo sistema complemento em comparação com as formas procíclicas (LAURENTI *et al.*, 2004). Estudos comprovam que as culturas de promastigotas em fase estacionária de crescimento, que possuem majoritariamente formas metacíclicas, são mais resistentes à lise mediada pelo sistema complemento quando comparadas com culturas em fase logarítmica (formas procíclicas) (PINTO-DA-SILVA *et al.*, 2002; Da SILVA *et al.*, 2015).

Assim, o achado de Ouakad *et al.* (2011) sugere que parasitos resistentes aos antimoniais são capazes de atingir maiores índices de formas metacíclicas, as quais são mais resistentes à ação do sistema complemento e isso pode ser um dos fatores que contribui para a maior capacidade de infecção em macrófagos murinos que foi observada pelos autores. Caso esse comportamento seja observado também em outras espécies de *Leishmania* e em outros hospedeiros através de estudos *in vivo*, pode demonstrar uma correlação direta entre a resistência aos antimoniais e a maior virulência dos parasitos que, conseqüentemente, altera o curso da infecção.

Vanaerschot *et al.* (2011) também analisaram cepas de *L. donovani* resistentes aos antimoniais e identificaram maior capacidade de infecção *in vivo* quando comparadas aos respectivos parasitos sensíveis ao fármaco. Outra pesquisa foi realizada por Moura *et al.* (2016) com *L. infantum* isoladas de pacientes refratários ao tratamento com antimonial (resistentes ao fármaco) e outro grupo, controle, com cepas isoladas de pacientes responsivos à droga. Os autores verificaram que o índice de infecção em macrófagos foi maior naqueles infectados com as cepas isoladas de pacientes refratários ao tratamento em comparação ao grupo controle e correlacionaram esse achado com a produção aumentada de interleucina 1- β , além disso, esses parasitos estimulavam citocinas inflamatórias e eram resistentes aos mecanismos de eliminação de macrófagos, sendo estes fatores que podem contribuir para gravidade da doença.

CONCLUSÃO

Diante das poucas opções terapêuticas existentes para o tratamento das leishmanioses, a elevada toxicidade dos fármacos e o alto índice de resistência dos parasitos aos medicamentos, os achados sobre a possível correlação entre resistência aos antimoniais e aumento virulência em protozoários do gênero *Leishmania* levantam uma questão fundamental sobre os riscos potenciais de selecionar mais patógenos virulentos através de intervenções maciças de quimioterapia. Tais estudos ainda são escassamente encontrados na literatura, mas apontam a necessidade dessa correlação ser melhor estudada, de modo a esclarecer as alterações moleculares envolvidas nesses processos e poder otimizar a farmacoterapia dessas infecções, impactando diretamente na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELRAOUF, K.; KABBARA, S.; LEDESMA, K. R.; POOLE, K.; TAM, V. H. Effect of multidrug resistance-conferring mutations on the fitness and virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, pp. 1311-17, 2011.

ATAN, N. A. D.; KOUSHKI, M.; AHMADI, N. A.; REZAEI-TAVIRANI, M. Metabolomics-based studies in the field of *Leishmania*/leishmaniasis. **Alexandria journal of medicine**, v. 54, n. 4, p. 383-390, 2018.

ASHUTOSH; SUNDAR, S.; GOYAL, N. Molecular mechanisms of antimony resistance in *Leishmania*. **Journal of Medical Microbiology**, v. 56, pp. 143-53, 2007.

BABIKER, H. A.; HASTINGS, I. M.; SWEDBERG, G. Impaired fitness of drug-resistant malaria parasites: evidence and implication on drug-deployment policies. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 7, pp. 581-93, 2009.

BATES, P. A. Revising *Leishmania*'s life cycle. **Nature microbiology**, v. 3, n. 5, p. 529-530, 2018.

CHARMOY, M.; AUDERSET, F.; ALLEBACH, C.; TACCHINI-COTTIER, F. The prominent role of neutrophils during the initial phase of infection by *Leishmania* parasites. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2010, pp. 1-8, 2010.

COHEN, T.; SOMMERS, B.; MURRAY, M. The effect of drug resistance on the fitness of *Mycobacterium tuberculosis*. **The Lancet infectious diseases**, v. 3, n. 1, p. 13-21, 2003.

DA SILVA, I. A.; MORATO, C. I.; QUIXABEIRA, V. B. L.; PEREIRA, L. I. A.; DORTA, M. L.;

OLIVEIRA, M. A. P.; HORTA, M. F.; RIBEIRO-DIAS, F. *In vitro* metacyclogenesis of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis* Clinical Field Isolates, as Evaluated by Morphology, Complement Resistance, and Infectivity to Human Macrophages. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

DA SILVA, G. J.; DOMINGUES, S. Interplay between colistin resistance, virulence and fitness in *Acinetobacter baumannii*. **Antibiotics**, v. 6, n. 4, p. 28, 2017.

DASSONI, F.; ABEBE, Z.; NAAFS, B.; MORRONE, A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis resembling borderline-tuberculoid leprosy: a new clinical presentation? **Acta dermato-venereologica**, v. 93, n. 1, pp. 74-77, 2013.

DAVID, C.V. CRAFT, N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Dermatologic Therapy**, v. 22. pp. 491-502, 2009.

FEASEY, N.; WANSBROUGH-JONES, M.; MABEY, D. C. W.; SOLOMON, A. W. Neglected tropical diseases. **British Medical Bulletin**, v. 93, pp. 179-200, 2010.

FRAGA, J.; MONTALVO, A. M.; DONCKER, S. D.; DUJARDIN, J. C.; AUWERA, G. V. A. Phylogeny of *Leishmania* species based on the heat-shock protein 70 gene. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 10, pp. 238-245, 2010.

GONZÁLEZ, U; PINART, M.; KALITA, S.; HERRERO, M.; VÉLEZ, I.D.; SUNDAR, S.; ALVAR, J. Interventions for visceral leishmaniasis. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2017, n. 8, 2017.

GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, pp. 293-307, 2012.

HENDRICKX, S.; GUERIN, P. J.; CALJON, G.; CROFT, S. L.; MAES, L. Evaluating drug resistance in visceral leishmaniasis: the challenges. **Parasitology**, pp. 1-11, 2016.

KAMHAWI, S. Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites: friends or foes? **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 9, pp. 439-445, 2006.

KAUR, G.; RAJPUT, B. Comparative analysis of the omics technologies used to study antimonial, amphotericin B, and pentamidine resistance in *Leishmania*. **Journal of parasitology research**, v. 2014, 2014.

LAURENTI, M. D.; ORN, A.; SINHORINI, I. L.; CORBETT, C. E. P. The role of complement in the early phase of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* infection in BALB/c mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, pp. 427-34, 2004.

LINDOSO, J. A. L.; LINDOSO, A. A. B. P. Neglected Tropical Diseases in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 51, n. 5, pp. 247-253, 2009.

MENDES, B. P.; DA SILVA, I. A.; DAMATA, J. P.; CASTRO-GOMES, T.; VIEIRA, L. Q.; RIBEIRO-DIAS, F.; HORTA, M. F. Metacyclogenesis of *Leishmania (Viannia) guyanensis*: a comprehensive study of the main transformation features in axenic culture and purification of metacyclic promastigotes by negative selection with Bauhinia purpurea lectin. **Parasitology**, v. 146, n. 6, p. 716-727, 2019.

MOURA, T. R.; SANTOS, M. L.; BRAZ, J. M.; SANTOS, L. F.; ARAGÃO, M. T.; OLIVEIRA, F. A.; SANTOS, P. L.; SILVA, A. M.; JESUS, A. R.; ALMEIDA, R. P. Crossresistance of *Leishmania infantum* isolates to nitric oxide from patients refractory to antimony treatment, and greater tolerance to antileishmanial responses by macrophages. **Parasitology Research**. v. 115, n. 2, pp. 713-21, 2016.

MURRAY, H. W.; BERMAN, J. D.; DAVIES, C. R.; SARAIVA, N. G. Advances in leishmaniasis. **Lancet**, v. 366, pp. 1561-1577, 2005.

OUAKAD, M.; VANAERSCHOT, M.; RIJAL, S.; SUNDAR, S.; SPEYBROECK, N.; KESTENS, L.; BOEL, L.; DONCKER, D.; MAES, I.; DECUYPERE, S.; DUJARDIN, J. C. Increased metacyclogenesis of antimony-resistant *Leishmania donovani* clinical lines. **Parasitology**, v. 138, n. 11, pp. 1392-99, 2011.

PINTO-DA-SILVA, L. H.; FAMPA, P.; SOARES, D. C.; OLIVEIRA, S. M. P.; SOUTOPADRON, T.; SARAIVA, E. M. The 3A1-La monoclonal antibody reveals key features of *Leishmania (L.) amazonensis* metacyclic promastigotes and inhibits procyclics attachment to the sand fly midgut. **International Journal for Parasitology**, v. 35, n. 7, pp. 757-64, 2005.

REITHINGER, R.; DUJARDIN, J. C.; LOUZIR, H.; PIRMEZ, C.; ALEXANDER, B.; BROOKER, S. Cutaneous leishmaniasis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 9, pp. 581- 96, 2007. ROSENTHAL, P. J. The interplay between drug resistance and fitness in malaria parasites. **Molecular microbiology**, v. 89, n. 6, p. 1025-1038, 2013.

ROSSI, M.; FASEL, N.. How to master the host immune system? *Leishmania* parasites have the solutions!. **International immunology**, v. 30, n. 3, p. 103-111, 2018.

SHAHIAN, M.; ALBORZI, A. Effect of meglumine antimoniate on the pancreas during treatment of visceral leishmaniasis in children. **Medical Science Monitor**, v. 15, 2009.

SJÖBERG, A. P.; TROUW, L. A.; BLOM, A. M. Complement activation and inhibition: a delicate balance. **Trends in Immunology**, v. 30, n. 2, pp. 83-90, 2009.

SOARES, R. P. P.; CARDOSO, T. L.; BARRON, T.; ARAÚJO, M. S. S.; PIMENTA, P. F. P.; TURCO, S. J. *Leishmania braziliensis*: a novel mechanism in the lipophosphoglycan regulation during metacyclogenesis. **International Journal for Parasitology**, v. 35, pp. 245-253, 2005.

THAKUR, C. P.; DEDET, J. P.; NARAIN, S.; PRATLONG, F. *Leishmania* species, drug unresponsiveness and visceral leishmaniasis in Bihar, India. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 95, n. 2, pp. 187-189, 2001.

TORRES-GUERRERO, E.; QUINTANILLA-CEDILLO, M.R.; RUIZ-ESMENJAUD, J.; ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, 2017.

ULIANA, S. R. B; TRINCONI, C. T.; COELHO, A. C. Chemotherapy of leishmaniasis: present challenges. **Parasitology**, v. 145, n. 4, p. 464-480, 2018.

VANAERSCHOT, M.; MAES, I.; OUAKAD, M.; ADAUI, V.; MAES, L.; DONCKER, S.; RIJAL, S.; CHAPPUIS, F.; DUJARDIN, J.; DECUYPERE, S. Linking *in vitro* and *in vivo* survival of clinical *Leishmania donovani* strains. **Plos one**. v. 5, n. 8, pp. e12211, 2010.

VANAERSCHOT, M.; DONCKER, S.; RIJAL, S.; MAES, L.; DUJARDIN, J.; DECUYPERE, S. Antimonial resistance in *Leishmania donovani* is associated with increased *in vivo* parasite burden. **Plos one**, v. 6, n. 8, pp. e23120, 2011.

VANAERSCHOT, M.; DECUYPERE, S.; BERG, M.; ROY, S.; DUJARDIN, J. C. Drug resistant microorganisms with a higher fitness-can medicines boost pathogens?. **Critical reviews in microbiology**, v. 39, n. 4, pp. 384-94, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Media centre. Leishmaniasis**. 2020. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>> Acesso em: 20/02/2010.

ZAGHLOUL, I. Y.; AL-JASSER, M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of

antimony in hamsters. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 98, pp. 793-800, 2004.

ZERPA O, ULRICH M, BLANCO B, POLEGRE M, AVILA A, MATOS N, MENDOZA I, PRATLONG F, RAVEL C, CONVIT J. Diffuse cutaneous leishmaniasis responds to miltefosine but then relapses. **Britanic Journal of Dermatology**, v. 156, pp. 1328-1335, 2007.

ZHANG, Q.; SAHIN, O.; MCDERMOTT, P. F.; PAYOT, S. Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*. **Microbes and Infection**, v. 8, n. 7, p. 1972-1978, 2006.