

USO DE PORFIRINAS EM TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Bastos, M. M. ;*a Boechat, N. ;a Gomes, A. T. P. C. ;b Neves, M. G. P. M. S. ;b Cavaleiro, J. A. S.b

Resumo

A leishmaniose é uma doença transmitida por protozoários do gênero *Leishmania*. Numerosas espécies são responsáveis pela infecção em humanos, resultando em três fenótipos clínicos. O arsenal terapêutico para o tratamento desta endemia ainda é limitado e apresenta uma série de problemas. A terapia fotodinâmica (TFD) é apresentada como uma alternativa para o tratamento da leishmaniose cutânea (LC). Os estudos sugerem que o uso desta terapia utilizando porfirinas é relativamente eficaz no tratamento da LC. Porém, os dados ainda são limitados e assim a TFD não pode ser recomendada na prática clínica de rotina. Além disso, o mecanismo de ação desta promissora modalidade terapêutica também precisa ser investigado.

Palavras-chave: *Porfirinas; leishmaniose cutânea; doenças negligenciadas; terapia fotodinâmica.*

THE USE OF PORPHYRINS IN PHOTODYNAMIC THERAPY OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS

Abstract

Leishmaniasis is a disease transmitted by protozoa of the genus *Leishmania*. Numerous species are responsible for the infection in humans, resulting in three clinical phenotypes. The therapeutic drug availability for treatment of this endemic disease is still limited and presents several problems. Photodynamic therapy (PDT) is presented as an alternative action for the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL). Studies suggest that this therapy using porphyrins is relatively effective in the treatment of CL. However, data are still limited and PDT can not yet be recommended in clinical routine practice. Moreover, the mechanism of action of this promising therapy still needs to be investigated.

Keywords: *Porphyrins; cutaneous leishmaniasis; neglected diseases; photodynamic therapy.*

O USO DE PORFIRINAS EM TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Mônica M. Bastos;*a Núbia Boechat; a Ana T. P. C. Gomes;b Maria G. P. M. S. Neves;b José A. S. Cavaleirob

aFundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Departamento de Síntese Orgânica, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

bDepartamento de Química and QOPNA, Universidade de Aveiro, 3810-193, Aveiro, Portugal.
boechat@far.fiocruz.br

1. Introdução
2. A terapia fotodinâmica e suas aplicações
3. Uso de porfirinas no tratamento da leishmaniose cutânea
4. Conclusão

1. INTRODUÇÃO

A denominação de “Doenças Negligenciadas” é atribuída a um grupo de doenças que afeta principalmente os países pouco desenvolvidos, sendo elas endêmicas em muitos países em desenvolvimento e uma ameaça para os países industrializados. Enquanto medicamentos sofisticados são desenvolvidos para outras doenças, as negligenciadas são progressivamente marginalizadas pelos programas de pesquisa, tanto no setor público quanto no privado. São elas: malária, tuberculose, doença de Chagas, doença do sono, leishmaniose, dengue, oncocercose, hanseníase, filariose e esquistossomose.¹

A leishmaniose é uma doença infecciosa zoonótica, amplamente distribuída em todo mundo, que afeta o homem e os animais.¹ Esta parasitose ocorre na Ásia, Europa, África e Américas, tendo sido relatada, no continente americano, desde a época colonial.²

A leishmaniose é causada por protozoários do gênero *Leishmania* e da família *Tripanosomatidae*, sendo transmitida por diferentes insetos vetores

(flebotômíneos) da família Psychodidae e da subfamília Phlebotaminae. O protozoário, em seu ciclo de desenvolvimento, assume duas formas evolutivas: amastigota e promastigota (flagelada). A primeira se desenvolve no interior dos macrófagos do hospedeiro (homem ou animais). Quando o flebotômíneo se alimenta do sangue de um hospedeiro infectado, ingere amastigotas que, então, se transformam em promastigotas. Na sequência, as promastigotas reproduzem-se no tubo digestivo do inseto e, ao final de um processo de modificação, as promastigotas são inoculadas em novos hospedeiros pela picada do flebotômíneo, voltando a assumir a forma de amastigotas, dando sequência ao ciclo evolutivo do parasito. Somente as fêmeas são hematófagas.³ Os mamíferos portadores da leishmaniose são geralmente animais silvestres como a preguiça, o tamanduá, roedores, raposas e outros, sendo que grande parte deles não apresentam lesões aparentes. No Brasil, o mais importante reservatório animal é o cão.⁴

A partir de estudos patofisiológicos foi verificado que a *Leishmania* se desenvolve no tubo intestinal do hospedeiro invertebrado, na forma promastigota, e essa, uma vez introduzida nos mamíferos através da picada, transforma-se na forma amastigota.

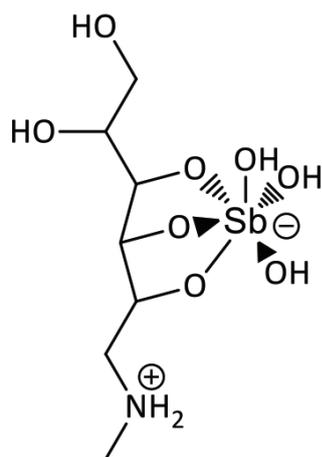
A leishmaniose se apresenta em quatro principais formas: leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose mucocutânea (LMC), leishmaniose cutânea difusa (LCD) e leishmaniose visceral (LV). A LC é a forma mais comum e pode ser causada por, aproximadamente, 20 espécies. A LMC é a mais temida forma de leishmaniose cutânea porque produz lesões destrutivas (Figura 1),⁵ desfigurando várias partes do corpo, inclusive a face. É causada frequentemente pela espécie *L. braziliensis*, mas há relatos de infecções causadas por *L. aethiopic*. A LV, também conhecida como kala-azar e “febre negra”, é a forma mais severa de leishmaniose. O parasito migra aos órgãos viscerais como fígado, baço e medula óssea e a falta de tratamento quase sempre resulta na morte do mamífero. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é um problema emergente de coinfeção do HIV/LV. Na LCD as ulcerações na pele são disseminadas e crônicas, lembrando as da hanseníase, e são difíceis de serem tratadas. São causadas pela espécie *L. amazonensis*.



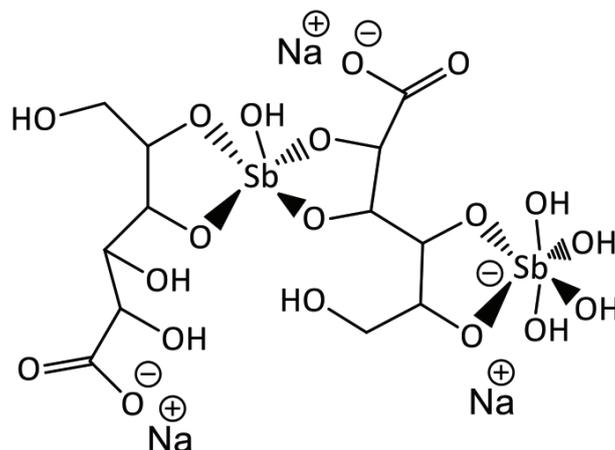
Figura 1. Lesões provocadas por leishmaniose mucocutânea.⁵

Estima-se que 12 milhões de pessoas estejam infectadas pela leishmaniose, que é prevalente nos quatro continentes, sendo considerada endêmica em 88 países. Segundo a OMS, 90% dos casos de LC são registrados em Bangladesh, Brasil, Nepal, Índia e Sudão; 90% dos casos da LMC ocorrem no Brasil, Bolívia e Peru e 90% dos casos da LCD ocorrem no Afeganistão, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria.⁶ No Brasil, a LV encontra-se disseminada em 17 estados das regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste. No entanto, o aumento da AIDS nas camadas mais pobres da população e a crescente urbanização da LV faz com que a prevalência da coinfeção HIV/LV venha a aumentar nos próximos anos.

Há algumas drogas disponíveis com atividade leishmanicida, sendo seu uso limitado devido à alta toxicidade e ao aparecimento de resistências. Os medicamentos de primeira linha para o tratamento da leishmaniose são complexos de íon antimônio pentavalente, antimoniato de meglumina (Glucantime®) e estibogluconato de sódio (Pentostam®), para os quais se apresentaram recentemente propostas de estruturas como se indica na Figura 2.⁷ Esses compostos foram introduzidos em 1945 e continuam a ser efetivos para algumas formas de leishmaniose. Porém, são requeridas altas doses, apresentam elevada toxicidade⁸ e o paciente precisa ser hospitalizado por 3 a 4 semanas, para administração parenteral.



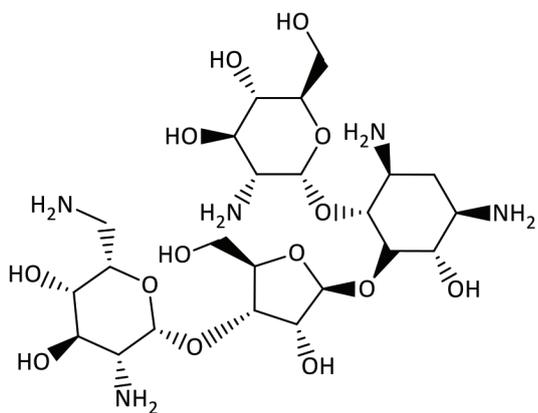
Antimoniato de meglumina



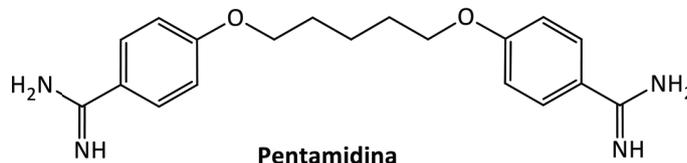
Estibogluconato de sódio

Figura 2 - Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da leishmaniose.

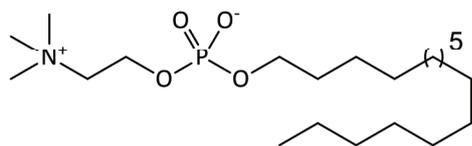
A segunda possibilidade de tratamento, quando não há uma resposta adequada à primeira linha, consiste no uso de pentamidina, paromomicina, miltefosina e anfotericina B (Figura 3). Alguns destes fármacos também são muito tóxicos e administrados por via parenteral.⁹ As formulações da Anfotericina B, associadas a lipídeos (AmBisome®), mostraram melhor eficácia no tratamento da LV e com maior tolerância, apesar do seu maior custo.¹⁰



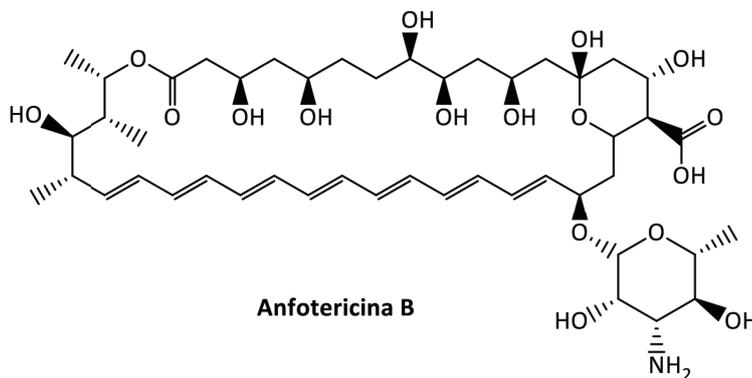
Paromomicina



Pentamidina



Miltefosina



Anfotericina B

Figura 3 - Alguns fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose.

Devido aos problemas enfrentados com a terapia disponível para a leishmaniose, alguns progressos foram observados no tratamento desta endemia. Novos medicamentos e regimes de tratamento estão tornando-se disponíveis. Além disso, pode-se observar um grande incentivo na descoberta e desenvolvimento de novas substâncias que promovam tratamentos melhores, mais seguros e mais simples.

A LC é uma das principais dermatoses tropicais de grande importância para a saúde pública. Apesar de haver diferentes espécies de *Leishmania* que afetam a pele durante a invasão parasitária, *L. major* e *L. amazonensis* ainda são as responsáveis pela maior parte dos casos. As principais manifestações clínicas são lesões ulcerativas em áreas expostas da pele que causam dano aos vasos sanguíneos e nervos, formação de cicatriz grosseira e infecções secundárias.

Nos últimos anos foi observado um aumento da incidência da doença, mas, como a notificação é obrigatória em apenas 33 dos 88 países endêmicos, estes dados podem estar subestimados.^{11,12} A terapia de primeira linha utilizada no tratamento é a injeção intralésional de estibogluconato de sódio, sendo dolorosa e podendo levar a formação de cicatrizes hiperpigmentadas. Embora haja outras terapias disponíveis, em geral, elas apresentam toxicidade, dificuldade de administração e baixas taxas de eficácia. Desta forma, entidades governamentais, privadas e organizações não-governamentais (ONGs) priorizaram a LC e LV, como doenças negligenciadas alvos de investigação, visando obter novas alternativas terapêuticas.¹³

Alguns estudos mostraram que LC causadas por várias espécies de *Leishmania* podem ser tratadas por termoterapia,^{14,15} sendo uma opção atraente, de baixo custo e bem tolerada. Todavia, estudos clínicos mais avançados são necessários, antes de ser recomendada como terapia de primeira linha.

Outra estratégia importante é o uso da crioterapia, que apresenta como vantagens a boa tolerabilidade e o baixo custo. Estudos têm mostrado que sua eficácia é consideravelmente melhorada quando combinada com a terapia antimonial.^{16,17}

Uma alternativa consiste no desenvolvimento de uma vacina contra a LC. Alguns estudos utilizaram como protótipo as vacinas de primeira geração, que não estão disponíveis comercialmente porque não preenchem os requisitos atuais de novas vacinas. Apesar de décadas de investigação, nenhuma vacina profilática eficaz foi desenvolvida.¹⁸

Visando diminuir o tempo de desenvolvimento de um novo fármaco, a estratégia de testar medicamentos já aprovados para o tratamento de outras

doenças é apresentada com alternativa para buscar potenciais candidatos contra a LC. Dentre esses, podem-se destacar os seguintes: paromomicina, alopurinol e imiquimode.

Em estágios avançados de desenvolvimento para LV encontram-se a sitamaquina e a buparvaquona, enquanto para LC a miltefosina, paromomicina e azitromicina estão em fase clínica.¹⁹⁻²⁰

O arsenal terapêutico atual para LC é inadequado e isto pode ser atribuído à heterogeneidade da doença, que é resultado da diversidade de espécies e da variação das respostas imunes no hospedeiro. Em conclusão, o desenvolvimento de novos fármacos para LC deve continuar focando as novas terapias e assegurando que os ensaios clínicos sejam melhorados e padronizados. Além disso, deve haver esforços para conter a propagação da infecção. Desta forma, recentes estudos também investigam a eficácia da terapia fotodinâmica como uma alternativa terapêutica atraente.

2. A TERAPIA FOTODINÂMICA E SUAS APLICAÇÕES

A terapia fotodinâmica (TFD) consiste em uma técnica cada vez mais utilizada para tratar uma série de doenças e distúrbios envolvendo diversos sistemas do organismo. Relatos antigos mostram que há mais de 4.000 anos os antigos egípcios usaram o extrato da planta *Amni majus*, combinada com a luz solar, para tratamento de vitiligo.²¹⁻²⁴ Os gregos e indianos utilizaram as sementes de *Psoralea corylifolia* para o tratamento de psoríase e vitiligo, mas estas informações foram sendo perdidas durante séculos. Posteriormente, o efeito fototóxico sobre as células tumorais levou ao desenvolvimento da terapia fotodinâmica como uma ferramenta promissora no tratamento do câncer.

A primeira observação de sensibilização química do tecido pela luz foi descrita, em 1900, por Rabb²⁵, seguida por muitos outros estudos. Em 1993 uma formulação contendo derivados diméricos e oligoméricos de hematoporfirina (Photofrin®) teve aprovação clínica e vem sendo utilizada em TFD, na oncologia e dermatologia. Desde então, um aumento no interesse da ação fotodinâmica de porfirinas surgiu em todo o mundo.²⁵

A TFD envolve a administração, geralmente intravenosa, de um fotossensibilizador que se liga às lipoproteínas de baixa densidade da corrente sanguínea. Uma vez que as células malignas possuem maior quantidade de lipoproteínas de baixa densidade e como a drenagem linfática é reduzida, apesar da elevada irrigação sanguínea, o fotossensibilizador concentra-se nestes tecidos e a sua eliminação é mais lenta. O fotossensibilizador é então ativado com luz a um determinado comprimento de onda. Quando ativado, o fotossensibilizador converte o oxigênio molecular em espécies de oxigênio reativas, tais como oxigênio singlete e radicais, que reagem com os componentes celulares vitais, conduzindo à morte celular. As células malignas são, então, destruídas seletivamente (Figura 4).^{26,27} Esta terapia tem apresentado vantagens em relação às convencionais, por ser um tratamento local onde o tamanho ou número de lesões não limita a eficácia.

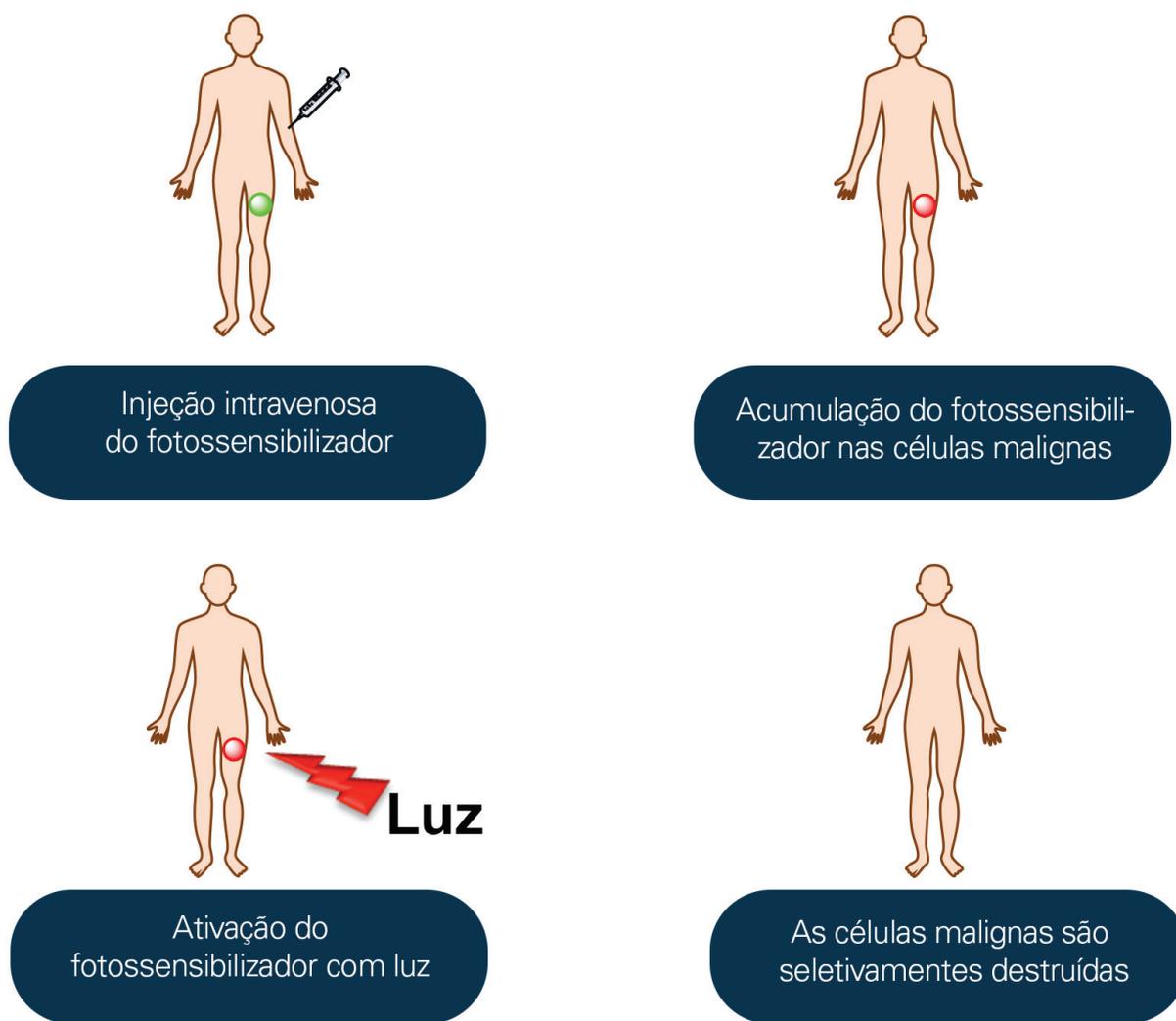


Figura 4 - Fases de tratamento de células malignas por TFD.

A formulação Photofrin® é o fotossensibilizador de 1ª geração em uso; contudo, apresenta algumas desvantagens, tais como, prolongada fotossensibilidade cutânea, baixa seletividade pelo tecido tumoral e uma fraca banda de absorção onde a droga é fotoativada. Na tentativa de minimizar estes problemas, uma 2ª geração de fotossensibilizadores foi desenvolvida, tais como, Levulan®, Radachlorin®, Visudyne® e Foscan®. Alguns destes novos fotossensibilizadores são derivados de porfirinas reduzidas (clorinas, bacterioclorinas), de benzoporfirinas, ftalocianinas e de naftalocianinas.²⁵ Atualmente, o ácido 5-aminolevulínico (ALA), precursor natural da protoporfirina IX, ou derivados de ALA, também encontram-se aprovados para uso.

Algumas fontes de luz estão disponíveis para TFD, laser e não-laser.²⁸ Os lasers mais antigos, incluindo o laser de argônio e o laser de ouro, estão sendo substituídos pelos lasers de diodo. As fontes que não utilizam luzes de laser, tais como, xenônio, tubos fluorescentes e emissores de luz diodo (LED), são úteis para o tratamento de grandes áreas da pele.

As principais aplicações da terapia fotodinâmica estão na oncologia, sendo as mais comuns aquelas contra queratoses actínicas, carcinoma basocelular nodular ou superficial e a doença de Bowen.²⁸ No entanto, existem outras indicações terapêuticas não-oncológicas.

Em contraste com a TFD de tumores, quando a destruição celular é o principal objetivo da terapia em inflamações da pele, a modulação das funções em nível celular e subcelular desempenham o papel central. Desta forma, os protocolos terapêuticos diferem significativamente do utilizado para o tratamento de tumores. São necessárias doses mais baixas de luz e de fotossensibilizador e várias sessões são necessárias para atingir os efeitos terapêuticos desejados. Até agora, os melhores resultados para TFD em condições inflamatórias da pele foram alcançados com ALA.²⁹

AS PRINCIPAIS INDICAÇÕES NÃO-ONCOLÓGICAS DE TFD SÃO:

- Em Psoríase vulgaris: A literatura fornece dados controversos para o uso da TFD no tratamento de P. vulgaris. Em um estudo realizado por Collins e colaboradores,³⁰ 22 pacientes com psoríase foram tratados com ALA-TFD, sendo 7 curados. Um trabalho mais aprofundado realizado pelo mesmo grupo estudou o efeito de vários tratamentos com ALA-TFD.³¹ Dez pacientes com psoríase em fase crônica foram tratados até três vezes por semana, e em oito pacientes, o sucesso clínico foi alcançado. No entanto, todos os pacientes se queixaram de dor durante a terapia. Desta forma, foi observado que é importante estudar as condições de irradiação e a concentração do fármaco para reduzir a dor sem diminuir a eficácia da TFD. Apesar dos resultados satisfatórios, outros autores³²⁻³³ relataram a falta de eficácia e tolerabilidade da TFD tópica para a psoríase quando comparada com a fototerapia UVB.
- Em vírus do papiloma humano (HPV): Nas

verrugas causadas pelo HPV, após a remoção cirúrgica ou aplicação de medicamentos, pode-se observar uma alta taxa de recorrência. Isto ocorre devido à rápida proliferação das células. Desta forma, devido às propriedades antivirais do ALA-TFD³⁴, esta terapia tem sido estudada como uma alternativa de tratamento.³⁵⁻³⁶ No entanto, apesar do sucesso do TFD no tratamento das verrugas causadas pelo HPV, novamente, a principal desvantagem é a dor durante a irradiação, o que provavelmente irá dificultar uma ampla utilização desta alternativa, especialmente em crianças. Nas verrugas genitais, apesar da maior parte dos autores relatarem o sucesso do tratamento,³⁷ o inconveniente é que a taxa de recorrência manteve-se igual aos dos convencionais.³⁸

- Em Acne vulgaris: A avaliação da eficácia no tratamento da acne incluiu mudanças no número de lesões não inflamatórias e inflamatórias e melhora clínica, avaliada pelo dermatologista. Embora ALA-TFD seja eficaz no tratamento da acne, efeitos colaterais graves foram observados, tais como, dor, eritema, edema, hiperpigmentação transitória, bolhas, púrpura ou uma erupção aguda.³⁹ Este fato levou os autores a concluir que a TFD é eficiente para acne, mas que o uso desta opção é limitado devido aos efeitos adversos graves.⁴⁰ Desta forma, visando uma melhor eficácia e a redução dos efeitos, o uso de doses mais baixas de luz e fotossensibilizador, combinado com um maior número de sessões, deve ser estudado.

- Em morfeia: Consiste em uma reação inflamatória crônica da pele, que se transforma em uma esclerose circunscrita. As lesões generalizadas podem levar a contrações das juntas e imobilização. Em todos os pacientes tratados com TFD, os escores foram significativamente reduzidos. Como efeitos colaterais foram observados uma leve sensação de queimação ou prurido na área tratada. No entanto, mesmo depois de alguns anos sem progressão, a recorrência foi observada.⁴¹

- Indicações cosméticas: O uso da TFD para tratamentos cosméticos é alvo de muitos estudos clínicos, devido aos bons resultados alcançados e aos baixos efeitos adversos. Vários trabalhos mostraram uma melhora na aparência nas áreas tratadas, especialmente em peles danificadas pelo sol, rugas, hiperpigmentação e hipopigmentação. Os

autores concluíram que o uso de ALA-TFD no tratamento facial é altamente favorável, visto que melhora sensivelmente os danos causados pelo sol.⁴²

- Como antimicrobiana: A TFD também se mostrou eficaz na fotoinativação de bactérias gram-positivas e gram-negativas; esta área de pesquisa é conhecida como quimioterapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDA). A principal vantagem do TFDA é a sua natureza multialvo, sendo potencialmente eficaz contra vírus, bactérias, fungos e parasitas. Outro importante benefício da TFDA é a ausência de resistência microbiana, sendo assim mais eficaz que os fármacos convencionais, que muitas vezes se apresentam sensíveis a cepas resistentes. Além disso, o baixo custo de fotossensibilizadores e de fontes de baixa potência de luz indicam o uso desta terapia para o tratamento de doenças tropicais.⁴³ Como na TFD, na TFDA os principais fotossensibilizadores empregados clinicamente são baseados no núcleo da porfirina.⁴⁴ Entretanto, nos últimos anos, novas substâncias com baixo custo estão sendo desenvolvidas.⁴⁵

3. USO DE PORFIRINAS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

As porfirinas são um grupo de compostos tetrapirrólicos que apresentam importantes propriedades químicas e físicas. Porém, sem dúvida, é a medicina que apresenta o maior grau de aplicabilidade destas substâncias, especialmente em TFD, na detecção de tecidos neoplásicos e na inibição de agentes virais presentes no sangue.⁴⁶

Principais estudos sobre as porfirinas no tratamento da leishmaniose cutânea envolvem o uso do ALA como fotossensibilizador.⁴⁷⁻⁵⁴ No entanto, este não é um fotossensibilizador, mas é processado para protoporfirina (PpIX) na via biossintética do grupo heme onde ele serve como um pró-fármaco da PpIX.⁴⁸ Apesar dos bons resultados da terapia com o ALA, esta ainda é inacessível para as populações necessitadas devido ao elevado custo. A literatura descreve que parasitas como a *L. amazonensis* são deficientes em sete das oito enzimas da via biossintética do grupo heme.⁴⁹ Embora os estudos de deficiência enzimática não tenham sido realizados para *L. major*, e estes precisam de uma suplementação extracorpórea com PpIX ou hemina como fator

de crescimento in vitro, é razoável supor que sejam deficientes destas enzimas, não sendo possível produzir PpIX a partir do ALA.^{50,51}

Alguns estudos concluíram que o efeito antiparasitário do ALA-TFDA é provavelmente devido à morte de células hospedeiras infectadas, e não através da morte do parasita.⁴⁸ É sugerido que a protoporfirina IX se acumula dentro do parasita, provavelmente através de uma internalização endocítica, em quantidades insuficientes para fototoxicidade.

Assim, é imperativo estudar a eficácia do TFDA contra a leishmaniose usando fotossensibilizadores que ajam diretamente no parasita. Kosaka e colaboradores mostraram que estas substâncias carregadas positivamente poderiam ser extremamente eficazes para LC.⁴⁸ Recentemente, uma revisão foi publicada evidenciando a importância da TFDA como uma possível alternativa no tratamento de doenças tropicais, incluindo a LC.⁵⁵

Boyle e colaboradores utilizaram fotossensibilizadores catiônicos que foram descritos na literatura como substâncias capazes de fotoinativar bactérias gram-positivas e gram-negativas. Estes compostos são atraídos pela carga negativa dos lipopolissacarídeos na superfície de bactérias gram-negativas.

O caráter negativo das membranas celulares de *Leishmania* spp. levou à investigação de uma pequena série de fotossensibilizadores catiônicos como potenciais agentes leishmanicidas (Figura 5).⁵⁶ Os resultados sugerem que pode ser possível inativar fotodinamicamente macrófagos infectados com *Leishmania* e a forma promastigota do microorganismo. Assim, novos estudos estão sendo desenvolvidos com objetivo de identificar através da estrutura destas substâncias a elevada atividade e seletividade contra LC.

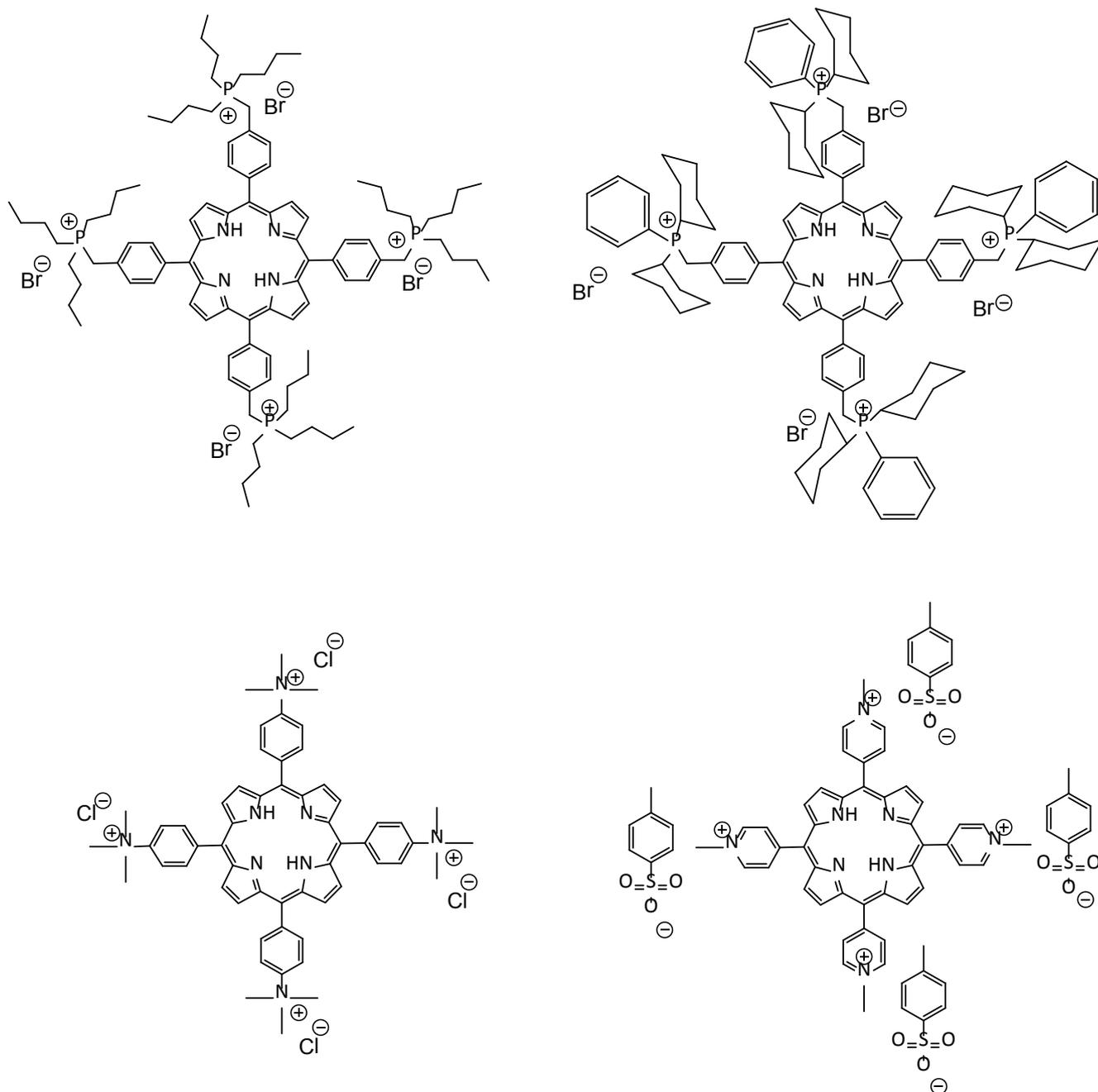


Figura 5 – Porphirinas catiônicas sintetizadas por Boyle e colaboradores.

Gardlo e colaboradores mostraram que as porfirinas são moléculas mais eficazes no tratamento da LC com TFDA. Uma comparação entre o uso de TFDA e de sulfato de paromomicina mostrou uma resposta terapêutica muito melhor com a terapia fotodinâmica, não havendo risco de toxicidade, com a ocorrência de uma pequena reação local inflamatória. Além disso, a associação das duas terapias mostrou resultados muito promissores, sugerindo que a TFDA pode representar uma modalidade de tratamento promissora para lesões disseminadas da LC, necessitando-se de mais estudos para avaliar sua eficácia.⁵² Posteriormente, Asilian e Davami também realizaram estudos que comprovaram os bons resultados da TFDA em relação ao uso da paromomicina tópica.⁵³ A atividade antimicrobiana destas porfirinas pode ser devido a sua capacidade de catalisar diferentes reações químicas dependentes de luz e gerar espécies reativas de oxigênio, que interferem com a membrana bacteriana e levam à oxidação de aminoácidos nas proteínas e nucleotídeos.⁵⁴

Novos conjugados quinolona-porfirina, traduzidos pela estrutura indicada na Figura 6, foram recentemente preparados e estão sendo avaliados como novos fotossensibilizadores para LC.⁵⁷

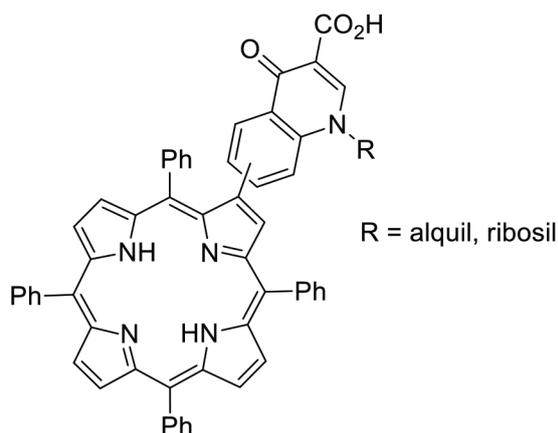


Figura 6. Novos derivados quinolona-porfirina com potenciais aplicações no tratamento de LC.

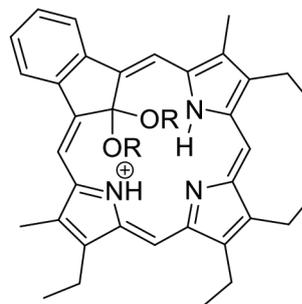
Em 2009, Jones e colaboradores sintetizaram um aduto covalente de proteína-porfirina através de uma reação de acoplamento utilizando carbodimida, albumina de soro de bovino e mesoporfirina VI.⁵⁸ O aduto foi incubado em culturas contendo parasitas do gênero *L. tarentolae*. Em seguida, o percentual de parasitas viáveis foi avaliado por microscopia de luz, microscopia confocal e também pelo ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol (MTT). Os resultados indicam que o aduto reduziu a viabilidade de *Leishmania*. Desta forma, essas associações tornaram-se promissoras para o tratamento da leishmaniose.⁵⁸

Alguns autores questionam se a TFDA induzirá ou não o desenvolvimento de resistência à ação dos fotossensibilizadores disponíveis contra as várias espécies de *Leishmania*. Para que se tenha resposta a esta indagação mais estudos deverão ser realizados. Os pacientes também descrevem uma sensação de queimação leve durante a irradiação, mas na maior parte dos trabalhos, esses efeitos colaterais nunca foram significativos para parar o tratamento ou mudar para uma terapia alternativa.⁵⁹

Outros fotossensibilizadores, tais como fenotiazina e complexos de íons de alumínio ou zinco de ftalocianinas também se mostraram eficazes na TFDA de LC, mas o uso de porfirinas ainda é o mais recomendado.⁵⁹

Nos últimos anos, outros derivados porfirínicos têm sido testados com sucesso na TFDA da LC. Como exemplo, podemos citar os análogos de azuliporfirinas que se mostraram bons fotossensibilizadores nesta terapia.⁶⁰

Recentemente, Cedeno e colaboradores também utilizaram safirinas, oxassafirinas e tiosafirinas frente à *Leishmania tarentolae* ou *L. panamensis* (Figura 7).⁶¹ As safirinas são macrociclos pentapirrólicos contendo quatro pontes metálicas ligadas à cinco subunidades pirrólicas. Estes compostos já haviam sido empregados na terapia do câncer, mostrando bons resultados.⁶² A sua eficácia para a leishmaniose foi avaliada *in vitro* por incubação de espécies amastigotas e promastigotas de *Leishmania tarentolae* ou *L. panamensis*. As substâncias foram testadas na presença e ausência de luz, visando avaliar a sua atividade fotodinâmica. As safirinas e duas heterossafirinas apresentaram um maior espectro de ação quando comparado com o fármaco de referência antimoniato de meglumina; todavia, não superaram os resultados obtidos com o tratamento utilizando anfotericina B.⁶¹



R = metil, etil

Figura 8. Carboporfirinas utilizadas como fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica para LC.

O uso de macrociclos porfirínicos no tratamento da LC através da TFDA mostrou-se tão promissor, que outros sistemas tetrapirrólicos estão sendo estudados na fotoinativação deste parasita. Um exemplo disto é o estudo descrito por Chang e colaboradores, que mostra diversas ftalocianinas promissoras como fotossensibilizadores no tratamento da LC.⁶⁶

4. CONCLUSÃO

Nos últimos anos, poucos progressos foram observados no tratamento da LC. Alguns fármacos e regimes de tratamento estão disponíveis, continuando contudo a necessidade de terapias melhores, mais seguras e simples. O uso da TFDA como uma nova terapia antimicrobiana é um exemplo disto. Neste contexto, o uso de porfirinas como fotossensibilizadores mostrou ser essencial para alcançar bons resultados. No entanto, apesar dos estudos indica-

rem a TFDA com porfirinas como alternativa muito promissora, ainda são necessários estudos mais aprofundados para comprovarem a eficácia desta terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sítio da Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas. Disponível em: < <http://www.dndi.org.br/> >. Acesso em: 18 abril 2012.
- Astelbauer, F.; Walochnik, J. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2011, 38, 118.
- Berman, J. D. *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, 560.
- Sítio da Fundação Nacional de Saúde. Disponível em: < <http://www.funasa.gov.br/pub/GVE/GVE0517A.htm> >. Acesso em: 01 março 2011.
- Sítio da Organização Mundial de Saúde. Disponível em: < http://www.who.int/leishmaniasis/cutaneous_leishmaniasis/en/index.html >. Acesso em: 18 abril 2012.
- Sítio da Organização Mundial de Saúde. Disponível em: < <http://www.who.int/emc/diseases/leish/leisgeo1.html> >. Acesso em: 18 abril 2012.
- Frézard, F.; Martins, P. S.; Barbosa, M. C. M.; Pimenta, A. M. C.; Ferreira, W. A.; de Melo, J. E.; Mangrum, J. B.; Demicheli, C. J. *Inorg. Biochem.*, 2008, 102, 656.
- Briones, E.; Colino, C. I.; Lanao, J. M. *J. Control. Release*, 2008, 125, 210.
- Medda, S.; Mukhopadhyay, S.; Basu, M. K. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999, 44, 791.
- Mukherjee, S.; Das, L.; Kole, L.; Karmakar, S.; Datta, N.; Das, P. K. *J. Infect. Dis.*, 2004, 189, 1024.
- Desjeux, P. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 2004, 27, 305.
- Bern, C.; Maguire, J. H.; Alvar, J. *PLOS Negl. Trop. Dis.*, 2008, 2, e313.
- Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Disponível em: < <http://www.dndi.org/> >. Acesso em: 18 de outubro de 2011.
- Aronson, N. E.; Wortmann, G. W.; Byrne, W. R.; Howard, R. S.; Bernstein, W. B.; Marovich, M. A.; Polhemus, M. E.; Yoon, I.-K.; Hummer, K. A.; Gasser, R. A. Jr.; Oster, C. N.; Benson, P. M. *PLOS Negl. Trop. Dis.*, 2010, 4, e628.
- Ameen, M. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2010, 11, 557.
- Asilian, A.; Sadeghinia, A.; Faghihi, G.; Momeni, A. *Int. J. Dermatol.*, 2004, 43, 281.
- Salmanpour, R.; Razmavar, M. R.; Abtahi, N. *Int. J. Dermatol.*, 2006, 45, 1115.
- Carrión, J.; Folgueira, C.; Alonso, C. *Vaccine*, 2008, 26, 2537.
- Tiuman, T. S.; Santos, A. O.; Ueda-Nakamura, T.; Filho, B. P. D.; Nakamura, C. V. *Int. J. Infect. Dis.* 2011, 15, e525.
- Croft, S. L.; Barrett, M. P.; Urbina, J. A. *Trends Parasitol.*, 2005, 21, 508.
- Edelson, R. L. *Sci. Am.*, 1988, 259, 68.
- Sternberg, E. D.; Dolphin, D.; Brückner, C. *Tetrahedron*, 1998, 54, 4151.
- Bonnett, R.; Martínez, G. *Tetrahedron*, 2001, 57, 9513.
- Allison, R. R.; Mota, H. C.; Sibata, C. H. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, 2004, 1, 263. [Crossref]
- Ethirajan, M.; Chen, Y.; Joshi, P.; Pandey, R. K. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 340.
- Fritsch, C.; Goerz, G.; Ruzicka, T. *Arch. Dermatol.*, 1998, 134, 207.
- Peng, Q.; Warloe, T.; Berg, K.; Moan, J.; Kongshaug, M.; Giercksky, K.-E.; Nesland, J. M. *Cancer*, 1997, 79, 2282.
- Fisher, A. M. R.; Murphree, A. L.; Gomer, C. J. *Lasers Surg. Med.*, 1995, 17, 2.
- Babilas, P.; Schreml, S.; Landthaler, M.; Szeimies, R.-M. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2010, 26, 118. [Crossref] [PubMed]

30. Collins, P.; Robinson, D. J.; Stringer, M. R.; Stables, G. I.; Sheehan-Dare, R. A. *Br. J. Dermatol.*, 1997, 137, 743.
31. Robinson, D. J.; Collins, P.; Stringer, M. R.; Vernon, D. I.; Stables, G. I.; Brown, S. B.; Sheehan-Dare, R. A. *Acta Derm. Venereol.*, 1999, 79, 451.
32. Beattie, P. E.; Dawe, R. S.; Ferguson, J.; Ibbotson, S. H. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2004, 29, 560.
33. Schleyer, V.; Radakovic-Fijan, S.; Karrer, S.; Zwingers, T.; Tanew, A.; Landthaler, M.; Szeimies, R. M. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2006, 20, 823.
34. Smetana, Z.; Malik, Z.; Orenstein, A.; Mendelson, E.; Ben-Hur, E. *Lasers Surg. Med.*, 1997, 21, 351.
35. Stender, I.-M.; Na, R.; Fogh, H.; Gluud, C.; Wulf, H. C. *Lancet*, 2000, 355, 963. [Crossref] [PubMed]
36. Fabbrocini, G.; Di Costanzo, M. P.; Riccardo, A. M.; Quarto, M.; Colasanti, A.; Roberti, G.; Monfrecola, G.; *J. Photochem. Photobiol. B*, 2001, 61, 30.
37. Frank, R. G.; Bos, J. D. *Genitourin Med.*, 1996, 72, 70.
38. Szeimies, R.-M.; Schleyer, V.; Moll, I.; Stocker, M.; Landthaler, M.; Karrer, S. *Dermatol. Surg.*, 2009, 35, 757.
39. Itoh, Y.; Ninomiya, Y.; Tajima, S.; Ishibashi, A. *Br. J. Dermatol.*, 2001, 144, 575.
40. Wiegell, S. R.; Wulf, H. C. *Br. J. Dermatol.*, 2006, 154, 969.
41. Seyger, M. M. B.; van den Hoogen, F. H. J.; de Boo, T.; de Jong, E. M. G. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1997, 37, 793. [Crossref]
42. Dover, J. S.; Bhatia, A. C.; Stewart, B.; Arndt, K. A. *Arch. Dermatol.*, 2005, 141, 1247.
43. Wainwright, M. J. *Antimicrob. Chemother.*, 1998, 42, 13.
44. Wainwright, M.; Amaral, L. *Trop. Med. Int. Health*, 2005, 10, 501.
45. Tardivo, J. P.; Del Giglio, A.; de Oliveira, C. S.; Gabrielli, D. S.; Junqueira, H. C.; Tada, D. B.; Severino, D.; Turchiello, R. F.; Baptista, M. S. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2005, 2, 175.
46. Calvete, M. J. F.; Gomes, A. T. P. C.; Moura, N. M. M. *Rev. Virtual Quim.* 2009, 1, 92.
47. Kennedy, J. C.; Pottier, R. H.; Reid, R. L.; Sac-Morales, A.; Tomalty, L. L.; US Patent 0312325 1999.
48. (a) Kosaka, S.; Akilov, O. E.; O'Riordan, K.; Hasan, T. *J. Investig. Dermatol.*, 2007, 127, 1546
(b) Akilov, O. E.; Kosaka, S.; O'Riordan, K.; Hasan, T. *Exp. Dermatol.*, 2007, 16, 651.
49. Sah, J. F.; Ito, H.; Kolli, B. K.; Peterson, D. A.; Sassa, S.; Chang, K.-P. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 14902.
50. Steiger, R. F.; Steiger, E. *J. Parasitol.*, 1976, 62, 1010.
51. Chang, C. S.; Chang, K.-P. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1985, 16, 267.
52. Gardlo, K.; Horska, Z.; Enk, C. D.; Rauch, L.; Megahed, M.; Ruzicka, T.; Fritsch, C. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 48, 893.
53. Asilian, A.; Davami, M. *Clin. Experiment. Dermatol.*, 2006, 31, 634.
54. Stojiljkovic, I.; Evavold, B. D.; Kumar, V. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2001, 10, 309.
55. Baptista, M. S.; Wainwright, M. *Braz J Med Biol Res*, 2011, 44, 1.
56. Bristow, C. A.; Hudson, R.; Paget, T. A.; Boyle, R. W. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2006, 3, 162.
57. (a) Gomes, A. T. P. C.; Cunha, A. C.; Domingues, M. R. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Santos, F. C.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron*, 2011, 67, 7336.
(b) Gomes, A. T. P. C. Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro, Portugal, 2011.

58. Jones, M. A.; Hooker, J. D.; Lash, T. D.; Cedeno, D. L.; Mejia, P. Abstracts of Papers, 238th ACS National Meeting, Washington, DC, United States, August 16-20, 2009, MEDI-339.

59. van der Snoek, E. M.; Robinson, D. J.; van Hellemond, J. J.; Neumann, H. A. M. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2008, 22, 918.

60. Behzadi-Teshnizi, S.; Feussom, G. M.; Vazquez, H. M.; Nguyen, V. H.; Hooker, J. D.; Lash, T. D.; Jones, M. A. Abstracts of Papers, 241st ACS National Meeting & Exposition, Anaheim, CA, United States, March 27-31, 2011, CHED-337.

61. Cedeno, D. L.; Hooker, J. D.; Nguyen, V. H.; Taylor, V. M.; Lash, T. D.; Jones, M. A.; Robledo, S. M.; Vélez, I. D. *Photochem. Photobiol.*, 2012, 88, 194.

62. Wang, Z.; Lecane, P. S.; Thiemann, P.; Fan, Q.; Cortez, C.; Ma, X.; Tonev, D.; Miles, D.; Naumovski, L.; Miller, R. A.; Magda, D.; Cho, D. G.; Sessler, J. L.; Pike, B. L.; Yeligar, S. M.; Karaman, M. W.; Hacia, J. G. *Mol. Cancer*, 2007, 6, 9.

63. Taylor, V. M.; Cedeño, D. L.; Muñoz, D. L.; Jones, M. A.; Lash, T. D.; Young, A. M.; Constantino, M. H.; Esposito, N.; Vélez, I. D.; Robledo, S. M. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, 55, 4755.

64. Morgenthaler, J. B.; Peters, S. J.; Cedeño, D. L.; Constantino, M. H.; Edwards, K. A.; Kamowski, E. M.; Passini, J. C.; Butkus, B. E.; Young, A. M.; Lash, T. D.; Jones, M. A. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 7033.

65. Gardner, D. M.; Taylor, V. M.; Cedeño, D. L.; Padhee, S.; Robledo, S. M.; Jones, M. A.; Lash, T. D.; Vélez, I. D. *Photochem. Photobiol.*, 2010, 86, 645.

66. Chang, F. P.; Dutta, S. ; US 2012/0288524 2012. (CA 157:744725)