

Novas Embalagens para Medicamentos à Base de

Antimônio

Usados no Tratamento de

Leishmaniose e Esquistossomose

Cynthia Demicheli e Frédéric Frézard

Apresentaremos neste artigo as doenças parasitárias que se beneficiam da quimioterapia antimonial, alguns aspectos da farmacologia dos medicamentos à base de antimônio, as principais limitações do tratamento atual e novas alternativas terapêuticas.

► antimônio, lipossomas, leishmaniose, esquistossomose ◀

Introdução

Compostos de antimônio já eram usados na antiguidade como cosméticos e fármacos. Atualmente os medicamentos antimonials continuam sendo empregados, essencialmente na terapêutica das doenças parasitárias leishmaniose e esquistossomose, mas apresentam sérios efeitos colaterais. Os grandes laboratórios farmacêuticos investem pouco no desenvolvimento de alternativas terapêuticas para essas doenças, principalmente porque são classificadas como doenças negligenciadas, que dão pouco lucro. Neste artigo apresentaremos brevemente as doenças que se beneficiam do tratamento com compostos de antimônio e alguns aspectos da farmacologia dos antimonials. Mostraremos também as estratégias propostas para melhorar o tratamento com esses medicamentos por meio de suas apresentações em novas “embalagens”¹.

As leishmanioses são doenças parasitárias (zoonoses) típicas de áreas rurais de regiões tropicais e subtropicais que atingem cerca de 12 milhões de pessoas em todo o mundo

Quimioterapia antimonial

Quimioterapia das leishmanioses

As leishmanioses são doenças parasitárias que atingem cerca de 12 milhões de pessoas no mundo. São zoonoses típicas de áreas rurais de regiões tropicais e subtropicais. No entanto, uma crescente urbanização da doença tem sido observada. Provocada por parasitas protozoários do gênero *Leishmania*, a enfermidade é transmitida ao homem (ou outros hospedeiros vertebrados) pela picada de um mosquito hematófago infectado, denominado flebótomo. Esses parasitas são fagocitados pelos macrófagos², onde se multiplicam livremente e escapam aos sistemas de defesa do hospedeiro. No Brasil ocorrem cerca de 30 mil novos casos anuais da doença, sendo a população de baixa renda a mais atingida.

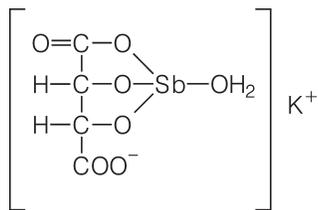
A *Leishmania* corresponde a um complexo de várias espécies que causam diferentes tipos de manifestações clínicas, incluindo as formas cutânea, cutâneo-mucosa e visceral.

No continente americano, podemos diferenciar duas formas de leishmaniose: Leishmaniose Tegumentar Americana (cutânea e cutâneo-mucosa) e a Leishmaniose Visceral Americana (ou calazar). O cão aparece como hospedeiro e tem papel importante como reservatório e fonte de infecção da doença em áreas endêmicas.

A moléstia foi descrita pela primeira vez em 1903 pelo inglês William Leishman. No entanto, em 1571 Pedro Pizarro já havia relatado que povos situados nos vales quentes do Peru eram dizimados por uma doença que desfigurava o nariz e que foi posteriormente caracterizada como leishmaniose.

No início do século passado, Gaspar Vianna foi o primeiro a relatar a eficácia do tártaro emético, antimonial trivalente (Esquema 1), no tratamento da leishmaniose cutâneo-mucosa (Vianna, 1912). A partir dos trabalhos desse importante médico brasileiro, os doentes de calazar (forma visceral e fatal da doença) passaram a ter esperança de sobrevivência.

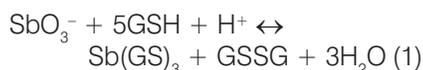
Entretanto, em razão de seus graves efeitos colaterais, os complexos de antimônio trivalente (Sb^{III}) foram rapidamente substituídos por comple-



Tártaro emético

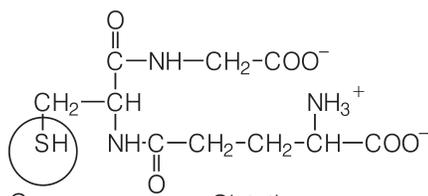
Esquema 1

xos de antimônio pentavalente (Sb^V). Foi proposto que o Sb^V se comportaria como uma pró-droga, sendo reduzido por tióis a Sb^{III} no organismo hospedeiro. Segundo essa hipótese, Sb^{III} seria a forma ativa e tóxica do antimônio. A biomolécula glutatona (GSH, esquema 2), que contém o grupo sulfidrila e é o tiol predominante no meio intracelular, seria um forte candidato a redutor de Sb^V a Sb^{III} (Frézard *et al.*, 2001; Ferreira *et al.*, 2003). A equação (1) mostra a redução de Sb^V a Sb^{III} com formação de um complexo onde três moléculas de GSH se ligam ao Sb^{III} .



Tem sido sugerido que nos meios biológicos Sb^{III} interagiria com os grupos sulfidrila de certas proteínas, resultando na perda de sua função. Por outro lado, foi também demonstrado que Sb^V forma complexos com ribonucleosídeos, e que essa interação poderia ter implicações no mecanismo de ação dos antimoniais (Esquema 3) (Demicheli *et al.*, 2002). Na Figura 1, mostramos um esquema dos dois modelos propostos para o mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes.

Os medicamentos utilizados como primeira escolha para o tratamento de todas as formas de leishmaniose no homem continuam sendo com-



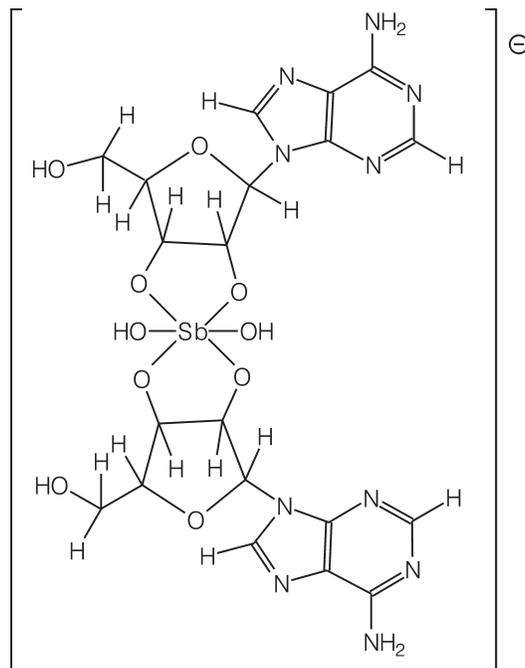
Grupo sulfidrila

Glutatona

Esquema 2

postos à base de Sb^V . Essencialmente, dois derivados de antimônio pentavalente encontram-se em uso clínico desde 1945: o antimoniato de meglumina (Glucantime®, Rhodia, Foto 1) e o estibogluconato de sódio (Pentostam®, Welcome) (Esquema 4) (Marsden *et al.*, 1985). No Brasil o medicamento utilizado é antimoniato de meglumina. O composto é obtido sinteticamente a partir de Sb^V e N-metil-D-glucamina, mas não possui fórmula estrutural definida. Porém, tem sido sugerido que o antimônio se liga ao N-metil-D-glucamina através do oxigênio do carbono-3 (Esquema 4).

Esses compostos injetáveis são administrados por um período de 20-40 dias, o que dificulta a adesão dos pacientes. Outro fator limitante na terapêutica dessa doença no Brasil é sua grande ocorrência em zonas rurais, com pouca assistência médica. Assim, as desistências do tratamento tornam-se frequentes, o que tende a aumentar os reservatórios e o aparecimento de formas resistentes do parasita. A toxidez é um outro problema encontrado no uso dos antimoniais pentavalentes (Marsden *et al.*, 1985; Berman *et al.*, 1997). Os efeitos aparecem principalmente ao final do tratamento e alguns pacientes desenvolvem problemas no coração, nos rins e no fígado.



Esquema 3: Complexo de $Sb(V)$ com o ribonucleosídeo adenosina.

Em caso de insucesso com essas substâncias, seja pelo aparecimento de resistência ao tratamento ou por reação de hipersensibilidade ao antimônio, podem-se utilizar outros fármacos como pentamidina, anfotericina B e paramomicina (Esquema 5) (Berman *et al.*, 1997).

Diante dessas limitações, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a pesquisa de novos fármacos e formulações, bem como de vias de administração mais simples e seguras, como as vias oral e tópica (Ridley, 2003).

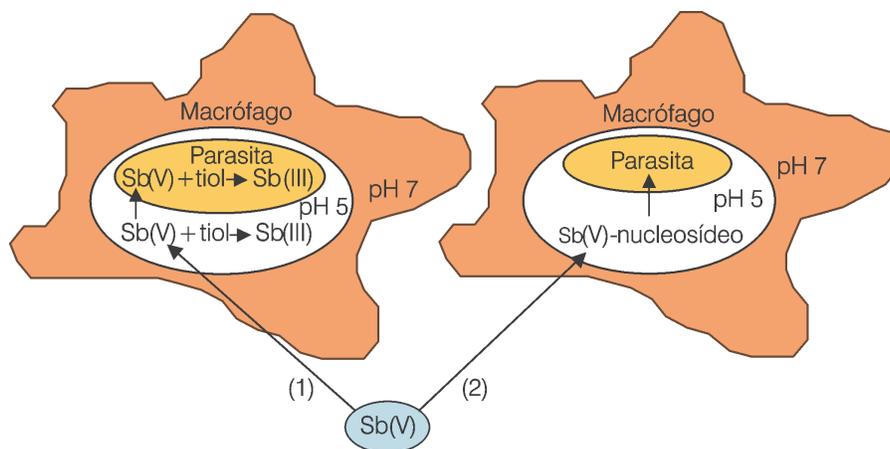
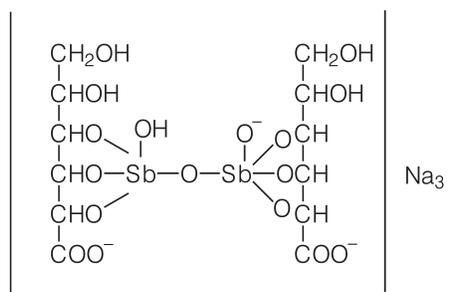
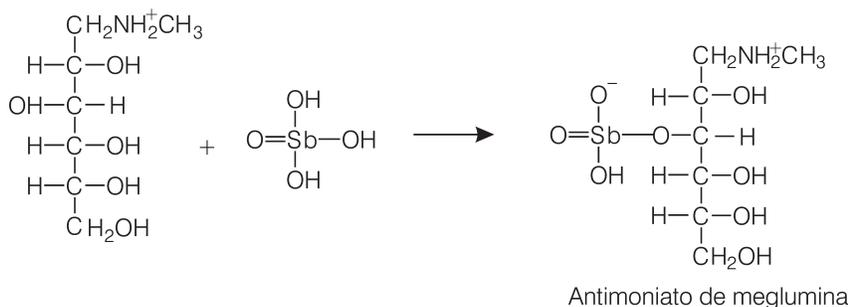


Figura 1: Dois modelos propostos para o mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes. O modelo (1) envolve a redução de Sb^V a Sb^{III} pelos tióis; o modelo (2) envolve a formação de complexo Sb^V -ribonucleosídeo.



Estibogluconato de sódio



Antimoniato de meglumina

Esquema 4

Quimioterapia da esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária crônica, transmitida por um caramujo cujos parasitas são espécies do gênero *Schistosoma*. As três principais espécies que afetam o homem são *S. haematobium*, *S. mansoni* e *S. japonicum*. A infecção

é causada pelas cercárias³, liberadas pelo hospedeiro intermediário (molusco) em águas limpas, que penetram através da pele do homem quando este entra em contato com a água contaminada. Estima-se que, no Brasil, 8 a 10 milhões de indivíduos estejam infectados, dos quais 1 milhão

desenvolvem quadro clínico grave, com danos irreversíveis ao fígado e baço. As precárias condições sanitárias no Brasil e a ausência de uma correta exploração de recursos hídricos contribuem para a prevalência da doença (Neves *et al.*, 1995).

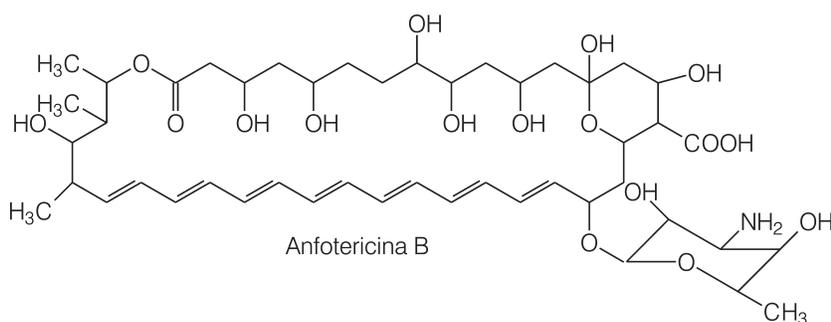
O primeiro medicamento empregado com êxito no tratamento da esquistossomose foi o tártaro emético (Esquema 1). Esse medicamento era administrado por via endovenosa em doses múltiplas, em um período de aproximadamente um mês. Vários efeitos colaterais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e alterações no ritmo do coração eram normalmente observados no decorrer do tratamento. Em numerosos casos o tratamento tinha que ser interrompido pela falta de adesão dos pacientes (Cioli *et al.*, 1995).

Buscando melhorar a quimioterapia antimonial na esquistossomose, centenas de compostos orgânicos de Sb^{III} foram sintetizados e testados, sendo que alguns chegaram a ser utilizados na clínica. Foi observado que os compostos que se ligam ao metal por meio de átomos de enxofre são menos tóxicos, mas, por outro lado, menos eficientes do que aqueles que se ligam ao metal através de átomos de oxigênio.

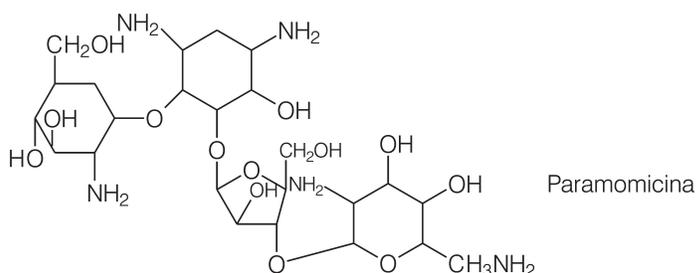
Depois de 50 anos de uso clínico, os antimoniais trivalentes foram finalmente substituídos por medicamentos menos tóxicos e ativos por via oral. Hoje em dia, os dois fármacos em uso clínico são a oxamniquina e o praziquantel (Esquema 6). Entretanto, os primeiros relatos que mostram o aparecimento de formas resistentes do parasita apontam para a necessidade de desenvolver novos medicamentos (Sturrock, 2001).

A síntese do antimoniato de meglumina (Glucantime®)

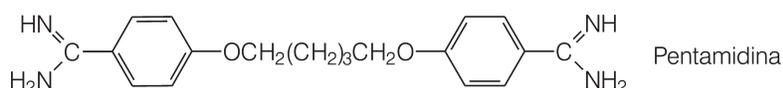
O Glucantime® (foto 1) é comercializado no Brasil pela Aventis. De acordo com a patente francesa, surgida na década de 40, o produto pode ser preparado a partir de pentacloreto de antimônio (SbCl₅) e de N-metil-D-glucamina, em uma mistura de clorofórmio:água e base orgânica a frio. Observa-se que a rota sintética



Anfotericina B

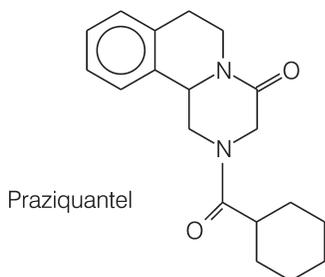
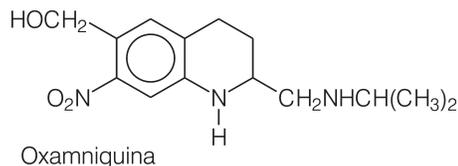


Paramomicina



Pentamidina

Esquema 5



Esquema 6

é bastante complicada.

Recentemente, pesquisadores da UFMG obtiveram o antimoniato de meglumina através de dois processos diferentes: a partir de $SbCl_5$ ou a partir do $KSb(OH)_6$ (Demicheli *et al.*, 1999; 2003). O primeiro método, que usa $SbCl_5$, segue as etapas: (i) hidrólise de $SbCl_5$ em água e separação do pentóxido de antimônio hidratado formado na reação de hidrólise; (ii) adição de uma solução aquosa de N-metil-D-glucamina ao pentóxido de antimônio na razão 1:1 e reação em pH neutro a 60 °C até obtenção de uma solução límpida; (iii) precipitação do antimoniato de meglumina com acetona. O segundo método, que usa $KSb(OH)_6$ como fonte do Sb^V , consiste das seguintes etapas: (i) mistura e reação de $KSb(OH)_6$ com N-metil-D-glucamina em água, em pH neutro a 60 °C; (ii) precipitação do antimoniato de meglumina com acetona.

Lipossomas e aplicações na quimioterapia antimonial

A utilização da maioria dos compostos terapêuticos tem sido limitada pela impossibilidade de aumento da sua dosagem em razão da retenção ou degradação do fármaco, de sua baixa solubilidade e dos efeitos colaterais indesejáveis inerentes à sua utilização. Esse problema despertou o interesse no desenvolvimento de sistemas capazes de transportar um composto terapêutico até um alvo específico.

Em 1965, Alec Bangham e cola-

boradores publicaram um trabalho de investigação sobre a difusão de íons através de um sistema de vesículas fosfolipídicas artificiais, ao qual seria dado o nome de lipossomas (Bangham *et al.*, 1965). Em 1971, Gregory Gregoriadis propôs, pela primeira vez, a utilização dos lipossomas como sistema transportador de fármacos (Gregoriadis e Ryman, 1971).

Estrutura e composição dos lipossomas

Os lipossomas são vesículas esféricas, constituídas de uma ou várias bicamadas concêntricas de lipídeos, que isolam um ou mais compartimentos aquosos internos do meio externo. Classicamente lipossomas são preparados a partir do glicerofosfolípideo fosfatidilcolina (Figura 2). De uma forma mais geral, lipossomas podem ser obtidos a partir de qualquer substância anfifílica formadora de fase lamelar⁴.

Tipicamente, o diâmetro médio dos lipossomas varia de 20 nm a 5000 nm. Por terem dimensões na escala "nano", lipossomas são considerados "nanosistemas". Lipídeos apresentando carga efetiva negativa ou positiva podem também ser incluídos na composição da membrana, o que pode influenciar a taxa de incorporação de substâncias, assim como o destino dos lipossomas. Substâncias farmacologicamente ativas podem ser incorpo-



Foto 1: Glucantime® é o medicamento comercializado pela Aventis, na forma de solução injetável, que contém o fármaco antimoniato de meglumina.

radas, seja no compartimento aquoso interno (substâncias hidrossolúveis), seja nas membranas dos lipossomas (substâncias lipofílicas ou anfifílicas) (Frézard *et al.*, 1999).

Métodos de preparo de lipossomas e de encapsulação de fármacos foram relatados em inúmeros artigos incluindo algumas revisões em língua portuguesa (Santos *et al.*, 2002).

Destino dos lipossomas convencionais

Os lipossomas convencionais (formados de fosfatidilcolina ou de surfactantes não-iônicos e de colesterol), quando administrados por via endovenosa, são naturalmente capturados pelos macrófagos do sistema mononuclear fagocitário, principalmente do fígado, do baço e da medula óssea

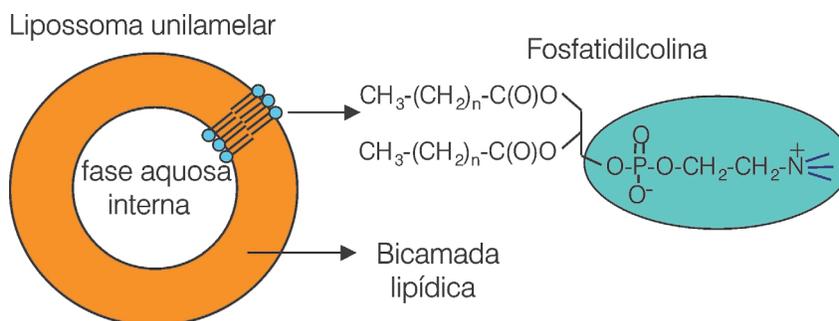


Figura 2: Estrutura e composição de lipossomas unilamelares.

(Frézard *et al.*, 1999). Como ilustrado na Figura 3, a administração de fármacos na forma encapsulada em lipossomas resulta no aumento de sua concentração nesses órgãos, assim como na redução da concentração em órgãos apresentando capilares contínuos (rins, cérebro, coração, músculos). Depois da fagocitose, os lipossomas são degradados pelas fosfolipases lisossomais e a substância é liberada nos fagolisossomas, podendo se difundir para o citossol ou ser excretada para o meio extracelular. A velocidade de liberação do princípio ativo pode ser controlada pela manipulação tanto da composição da membrana (influenciando a velocidade de degradação dos lipossomas), quanto do tamanho dos lipossomas (influenciando a eficiência de captura pelos macrófagos). Assim, lipossomas pequenos serão capturados com menor eficiência que lipossomas grandes, permanecerão mais tempo na circulação sanguínea e apresentarão uma liberação mais prolongada.

Destino dos lipossomas furtivos

A descoberta recente de que o destino *in vivo* dos lipossomas poderia ser controlado por meio da manipulação de suas características de superfície constitui um dos principais avanços da década de 90. Foi obser-

vado que a incorporação, na membrana dos lipossomas, de lipídeos acoplados a polímeros de etilenoglicol, altera sua interação com o ambiente, sendo o efeito mais importante o impedimento da captura pelos macrófagos e a prolongação de sua presença no organismo (Woodle e Lasic, 1992). Em consequência, esses tipos de lipossomas, chamados de “lipossomas furtivos”, promovem uma presença prolongada da substância na circulação sanguínea e uma distribuição para outros órgãos além daquele do sistema mononuclear fagocitário (Figura 3).

Potencial dos lipossomas no tratamento da leishmaniose visceral

Em 1977-78, grupos ingleses e americanos de pesquisa propuseram o uso de lipossomas convencionais contendo drogas leishmanicidas como uma nova abordagem para o tratamento da leishmaniose visceral (Black *et al.*, 1977; Alving *et al.*, 1978; New *et al.*, 1978). Essa proposta foi baseada na observação de que antimoniais pentavalentes encapsulados em lipossomas eram de 200 a 700 ve-

zes mais eficazes do que a forma livre em modelos experimentais de leishmaniose visceral (hamsters, camundongos ou cães infectados por *Leishmania donovani*).

O aumento espetacular da eficácia dessas drogas foi atribuído ao destino natural dos lipossomas por via endovenosa, pois eles são captados pelos mesmos órgãos (o fígado, o baço e a medula óssea) e pelas

mesmas células (os macrófagos teciduais) nas quais se localiza o parasita (Frézard *et al.*, 2000, Schettini *et al.*, 2003).

A anfotericina B também pode ser incorporada em lipossomas, e estudos mostraram que a formulação da anfotericina em lipossomas é consideravelmente menos tóxica que a anfotericina livre (Davidson *et al.*, 1996). Assim, os lipossomas convencionais apresentam-se como sistemas ideais para direcionar drogas leishmanicidas para o local da infecção.

Potencial dos lipossomas no tratamento da esquistossomose

Os primeiros estudos realizados com lipossomas convencionais administrados por via subcutânea evidenciaram a capacidade dos lipossomas de potenciar e prolongar o efeito profilático das drogas esquistossomicidas oxamniquina, praziquantel, e tártaro emético (Esquemas 1 e 6). O efeito benéfico dos lipossomas foi atribuído às suas propriedades de liberação prolongada, resultando no aumento da biodisponibilidade do princípio ativo.

Recentemente, um estudo com camundongos, feito por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), mostrou que é possível diminuir a toxicidade do tártaro emético e aumentar sua atividade contra *S. mansoni* (De Melo *et al.*, 2003). Ao invés de aplicar o antimonial diretamente no sangue dos camundongos, foi feito o encapsulamento do tártaro emético nos lipossomas antes da

Lipossomas pequenos são capturados com menor eficiência que lipossomas grandes, permanecem mais tempo na circulação sanguínea e apresentam uma liberação mais prolongada

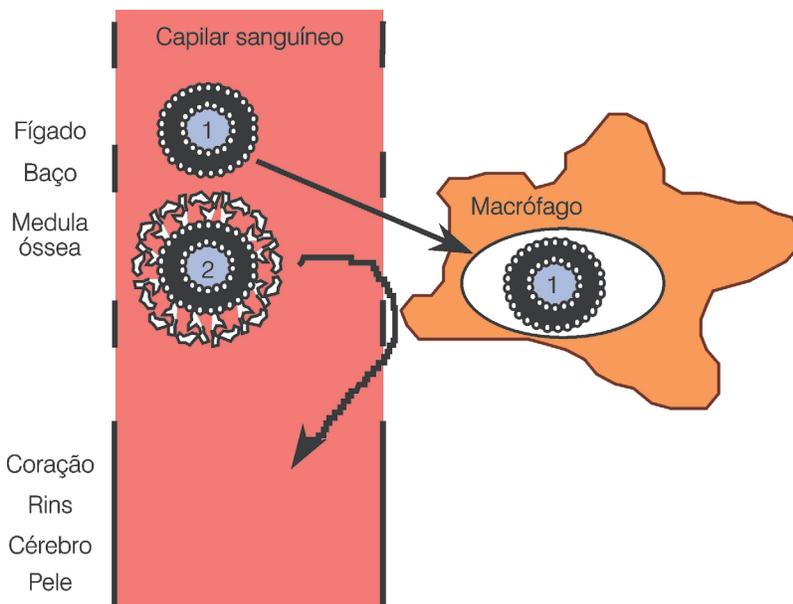


Figura 3: Destino dos lipossomas convencionais (1) e furtivos (2), na circulação sanguínea.

injeção nos animais. Os pesquisadores constataram um aumento de eficácia do antimonial somente quando usavam os lipossomas furtivos, que permanecem mais tempo na circulação. Desse modo, aumenta-se a chance de a droga ser consumida pelo *S. Mansoni*, que se alimenta de nutrientes do sangue. A maior eficácia dos lipossomas furtivos, quando comparados aos convencionais, foi atribuída à biodisponibilidade mais elevada do princípio ativo.

Quando submetidos a uma alta dose de antimônio (27 mg Sb/kg), todos os camundongos (12/12) que receberam o tártaro emético na forma livre morreram, enquanto aqueles que receberam a forma encapsulada em lipossomas sobreviveram. Conclui-se assim que os lipossomas furtivos reduzem a toxicidade aguda do tártaro emético e direcionam com eficácia a droga ao *S. mansoni* durante o curso da infecção. Esse estudo mostrou, pela primeira vez, o efeito benéfico dos vetores furtivos no tratamento da esquistossomose mansoni.

Conclusões

O planejamento, a síntese e o desenvolvimento de novos medicamentos são, na maioria das vezes, processos demorados e muito dispendiosos. Para que um princípio ativo se transforme em um medicamento, ele deve passar por avaliações pré-clínicas (em animais) e, em seguida, por ensaios clínicos (em humanos), que são realizados em quatro fases sucessivas, sendo que a liberação do medicamento deve estar de acordo com as normas das autoridades sanitárias. Nesse contexto, a estratégia de rejuvenescimento de medicamentos já caracterizados do ponto de vista farmacológico, a qual consiste no desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, torna-se vantajosa porque dispensa

muitas vezes a realização de ensaios pré-clínicos e a primeira fase dos ensaios clínicos.

A quimioterapia convencional das leishmanioses e da esquistossomose apresenta várias limitações e precisa ser melhorada para

proporcionar uma maior taxa de cura e mais conforto aos pacientes. Mostramos, neste artigo, que estratégias terapêuticas, baseadas no uso de lipossomas como veículos de fármacos, podem ser usadas no desen-

volvimento de novos medicamentos à base de antimônio para o tratamento da leishmaniose e esquistossomose. Por outro lado, na escolha do nano-sistema, é fundamental levar em consideração tanto sua biodistribuição quanto as características da doença, principalmente com respeito à localização do parasita.

Notas

1. Termo usado em sentido figurado para substituir a expressão sistema transportador de fármacos.
2. Célula mesodérmica formada pela adaptação funcional da célula conjuntivo-vascular ou do glóbulo mononuclear linfático ou sanguíneo. Destina-se a englobar e digerir os corpos estranhos.
3. Estágio larval de certos nematóides, caracterizado por um corpo alongado terminado em ponto, com cauda, e ornado de cílios para seu deslocamento à procura de hospedeiro intermediário.
4. Tipo de organização estrutural dos lipídeos na forma de bicamada.

Frédéric Frézard (frezard@icb.ufmg.br), doutor em Ciências Biofísicas pela Université Paris VI, França, é professor adjunto do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). **Cynthia Peres Demicheli** (demichel@dedalus.lcc.ufmg.br), bacharel e mestre em Química pelo Instituto de Ciências Exatas da UFMG e doutora em Ciências-Químicas pela Université Paris XIII, França, é professora adjunta do Departamento de Química da UFMG.

Referências bibliográficas

ALVING, C.R.; STECK, E.A.; CHAPMAN, W.L.; WAITS, V.B.; HENDRICKS, L.D.; SWARTZ, G.M. e MANSON, W.L. Therapy of leishmaniasis: superior efficacies of liposome-encapsulated drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 75, p. 2959, 1978.

BANGHAM, A.D.; STANDISH, M.M. e WATKINS, J.C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J. Mol. Biol.*, v. 13, p. 238, 1965.

BERMAN, J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis.*, v. 24, p. 684, 1997.

BLACK, C.D.V.; WATSON, G.J. e WARD, R.J. The use of pentostam liposomes in the chemotherapy of experimental leishmaniasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, v. 71, p. 550, 1977.

CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L. e ARCHER, S. Antischistosomal drugs: past, present... and future? *Pharmac. Ther.*, v. 68, p. 35, 1995.

DAVIDSON, R.N.; DI MARTINO, L.; GRADONI, L.; GIACCINO, R.; GAETA, G.B.; PEMPINELLO, R.; SCOTTI, S.; CASCIO, A.; CASTAGNOLA, E.; MAISTO, A.; GRAMICCIA, M.; DI CAPRIO, D.; WILKINSON, R.J. e BRYCESON, A.D. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clin. Infect. Dis.*, v. 22, p. 938, 1996.

DE MELO, A.L.; SILVA-BARCELLOS, N.M.; DEMICHELI, C. e FRÉZARD, F. Enhanced schistosomocidal efficacy of tartar emetic encapsulated in pegylated liposomes. *Int. J. Pharm.*, v. 255, p. 227, 2003.

DEMICHELI, C.; DE FIGUEIREDO, T.L.; CARVALHO, S.; SINISTERRA, R.D.; LOPES, J.C.D. e FREZARD, F. Physico-chemical characterization of meglumine antimoniate. *BioMetals*, v. 12, p. 63, 1999.

DEMICHELI, C.; FRÉZARD, F.; LECOUEY, M. e GARNIER-SUILLEROT, A. Antimony(V) complex formation with adenine nucleoside in aqueous solution. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1570, p. 192, 2002.

DEMICHELI, C.; OCHOA, R.; LULA, I.S.; GOZZO, F.C.; EBERLIN, M.N. e FREZARD, F. Pentavalent organoantimonial derivatives: two simple and efficient synthetic methods for meglumine antimoniate. *Appl. Organometal. Chem.*, v. 17, p. 226, 2003.

FAILAMB, A.H.; RIDLEY, R.G. e VIAL, H.J. (Eds.). UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR): Geneva, 2003, p. 13.

FRÉZARD, F. Liposomes: from biophysics to the design of peptide vaccine. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 32, p. 181, 1999.

FRÉZARD, F.; MICHALICK, M.S.M.; SOARES, C.F. e DEMICHELI, C. Novel methods for the encapsulation of meglumine antimoniate in liposomes. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 33, p. 841, 2000.

FRÉZARD, F.; DEMICHELI, C.; FERREIRA, C.S. e COSTA, M.A.P. Glutathione-induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 45, p. 913, 2001.

FERREIRA, C.S.; MARTINS, P.S.; DEMICHELI, C.; BROCHU, C.; OUELLE-

TTE, M. e FRÉZARD, F. Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): a comparative study with trypanothione, cysteinyl-glycine, cysteine and glutathione. *BioMetals*, v. 16, p. 441, 2003.

GREGORIADIS, G. e RYMAN, B.E. Liposomes as carriers of enzymes or drugs: new approach to treatment of storage diseases. *Biochem. J.*, v. 124, p. 58, 1971.

MARSDEN, P. D. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 18, p. 87, 1985.

NEVES, D.P.; MELO, A.L.; GENARO, O. e LINARDI, P.M. Esquistossomose. In: *Parasitologia humana*, 9ª ed. São Paulo: Atheneu, 1995, p. 212.

NEW, R.R.; CHANCE, M.L.; THOMAS, S.C. e PETERS, W. Antileishmanial activity of antimonials entrapped in liposomes. *Nature*, v. 272(5648), p. 55, 1978.

RIDLEY, R.G. The need for new approaches to tropical disease: drug discovery and development for improved con-

trol strategies. In: *Drug against parasitic diseases*.

SANTOS, N.C. e CASTANHO, M.A.R.B. Liposomes: has the magic bullet hit the target? *Quim. Nova*, v. 25, p. 1181, 2002.

SCHETTINI, D.A.; COSTA VAL, A.P.; SOUZA, L.F.; DEMICHELI, C.; ROCHA, O.G.F.; MELO, M.N.; MICHALICK, M.S.M. e FRÉZARD, F. Distribution of Liposome-Encapsulated antimony in dogs. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 36, p. 269, 2003.

STURROCK, R.F. Schistosomiasis epidemiology and control: how did we get here and where should we go? *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 96(Suppl.), p. 17, 2001.

VIANNA, G. Comunicação à Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Arq. Bras. Med.*, v. 2, p. 426, 1912.

WOODLE, M.C. e LASIC, D.D. Sterically stabilized liposomes. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1113, p. 171, 1992.

Abstract: In this article we describe parasitic diseases which can be treated by antimony chemotherapy, along with some pharmacological aspects of antimony-based drugs. The main restrictions of the presently used treatment and novel therapeutic alternatives are also discussed.

Keywords: antimony, liposomes, leishmaniasis, schistosomiasis

2005 é o Ano Mundial da Física

A Assembléia Geral das Nações Unidas adotou, pela resolução A/58/L.62, que 2005 seria declarado o Ano Mundial da Física. A idéia de se escolher este ano não veio ao acaso; ela está ligada a um fato de grande importância histórica para a Física Moderna: em 2005 estará sendo comemorado o centenário da publicação dos trabalhos de Einstein sobre o fóton, a relatividade especial, a relação massa-energia e o movimento browniano. Um dos principais objetivos do WYP2005 é chamar a atenção do público em geral, mas especialmente dos jovens, para a importância da Física no mundo contemporâneo.

A Sociedade Brasileira de Física lançou duas publicações dentre suas atividades para comemorar esta data: um número especial da *Revista Brasileira de Ensino de Física* onde estão traduzidos artigos originais de Einstein até o momento inéditos em português. Artigos de revisão sobre os temas estudados por Einstein também acompanham essa edição histórica da RBEF. Além disso, um número especial da revista *A Física na Escola* está sendo preparado. Contando com cerca de vinte artigos a respeito de Einstein, seus trabalhos e o estado da arte da Física neste início de século, a revista, voltada para professores do Ensino Médio e estudantes de Licenciatura de cursos de Física e Ciências, tem seu lançamento previsto para julho.

Saiba mais sobre o Ano Mundial da Física visitando o site da SBF no endereço

www.sbfisica.org.br/

