


## Leishmaniose no contexto clínico contemporâneo e suas intervenções terapêuticas: Uma revisão

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.009-027>

### **Sergio Mestieri Chammas**

Laboratório de Desenvolvimento e Inovação do Instituto Butantan.

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

### **Mercedes Hernandez Reys**

Laboratório de Desenvolvimento e Inovação do Instituto Butantan.

### **Daniel da Conceição Rabelo**

Laboratório de Desenvolvimento e Inovação do Instituto Butantan.

### **Guilherme Hiromi Yoshikawa**

Laboratório de Desenvolvimento e Inovação do Instituto Butantan.

### **Álvaro Jorge Laiso Machado**

Laboratório de Desenvolvimento e Inovação do Instituto Butantan.

### **Durvanei Augusto Maria**

Laboratório de Desenvolvimento e Inovação do Instituto Butantan.

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

---

### **RESUMO**

A leishmaniose é uma doença tropical classificada como negligenciada devido ao seu impacto em populações com acesso limitado a recursos. É causada por várias espécies do parasita *Leishmania*, pertencente à família Trypanosomatidae dentro da ordem Kinetoplastida, e transmitida por flebotomíneos (flebotomíneos) durante a refeição sanguínea da fêmea. Várias espécies de mamíferos, que muitas vezes coexistem estreitamente com o homem, servem como reservatórios biológicos. A leishmaniose manifesta-se de diferentes formas, incluindo cutânea (LC), difusa (DCL), mucocutânea (LCM), visceral (VL), dérmica pós-calazar (PKDL) e mucosa (ML). Nesse contexto, nosso objetivo é fornecer informações atualizadas para facilitar o acesso aos dados por diversos especialistas que lidam com essa doença parasitária. Simultaneamente, pretende-se contribuir para a educação pública, particularmente entre populações que enfrentam precárias condições de vida e desafios no acesso aos serviços de saúde em áreas endêmicas. Foram revisados 135 artigos sobre *Leishmania*, provenientes de 95 periódicos. Esse esforço serve como um meio para identificar riscos potenciais e formular estratégias para prevenir e mitigar as consequências da leishmaniose.

**Palavras-chave:** *Leishmania* cutânea, Difusa, Mucocutânea e visceral.

## 1 INTRODUÇÃO

O gênero *Leishmania* é um parasita de vertebrados e pertence à família Trypanosomatidae (ordem Kinetoplastida) (Melby *et al.*, 2014; Li\_evin-Le Moal *et al.*, 2015; OMS, 2018; Taylor, 2016), responsável por causar a leishmaniose, doença transmitida através da picada de flebotomíneos (Melby *et al.*, 2019). Classificada como uma doença tropical negligenciada, a leishmaniose destaca-se como uma das doenças infecciosas negligenciadas mais significativas (Rosário, *et al.*, 2017; Azevedo e Marcili, 2020).

De fato, as doenças parasitárias causadas por protozoários representam um desafio significativo para a saúde pública mundial (Stuart *et al.*, 2008; Alvar *et al.*, 2012; Comandolli-Wyrepkowski *et al.*, 2020), devido à sua alta morbidade e mortalidade (Stuart *et al.*, 2008; Alvar *et al.*, 2012), entre elas a leishmaniose, doença tropical negligenciada que afeta mais de 12 milhões de pessoas (WHO, 2015; Alvar *et al.*, 2012; Rocha e Petroni, 2017 ; Amaral *et al.*, 2019), sendo endêmica em um total de 98 países dos cinco continentes (WHO, 2015; Alvar *et al.*, 2012; Akhoundi *et al.*, 2016; Lara-Silva *et al.*, 2017). Apenas na Nova Zelândia e no Pacífico Sul, não há registros dessa doença (Alvar *et al.*, 2012).

De acordo com suas manifestações clínicas, esta doença apresenta diferentes formas: cutânea (CL), difusa (LCD), mucocutânea (LCM) e visceral (VE), estas interagem com os receptores de membrana de neutrófilos e macrófagos (Alvar *et al.*, 2012; Li\_evin-Le *et al.*, 2015; OMS, 2018), dérmica pós-calazar (LDPK) e mucosa (LM) (Alvar *et al.*, 2012). A leishmaniose é considerada um sistema complexo que envolve interações entre o parasita e a célula hospedeira. Apresenta um ciclo de vida multifacetado que compreende duas formas distintas: o estágio amastigota dentro dos hospedeiros mamíferos e o estágio promastigota dentro do vetor invertebrado (promastigota) (Melby *et al.*, 2019).

O ciclo da doença inicia-se quando fêmeas de flebotomús-flebotomos ingerem macrófagos de tecido infectado de mamíferos hospedeiros. Dentro do intestino do inseto, a membrana desses macrófagos se rompe, liberando formas amastigotas (sem flagelos) no trato digestivo do mosquito. Apesar da presença de enzimas digestivas e respostas do sistema imune, que poderiam ser letais para o parasita, é nesse ambiente que as formas amastigotas proliferam, transitando para formas metacíclicas promastigotas (flageladas). (Shital, *et al.*, 2024). Essas formas flageladas migram para a região da probóscide e, quando o mosquito está prestes a se alimentar de sangue novamente, as formas promastigotas que residem na probóscide são injetadas no hospedeiro. Posteriormente, essas formas flageladas são fagocitadas por macrófagos. Dentro do ambiente ácido dos lisossomos, eles perdem seu flagelo, transformando-se em amastigotas. Este ambiente proporciona condições favoráveis para a proliferação do parasita. Os amastigotas então rompem a membrana dessas células, espalhando parasitas para serem fagocitados por outras células (Figura 1) (Podinovskaia e Descoteaux, 2015). Nesse processo, os parasitas interagem com células do sistema imune que residem no tecido epitelial,

remodelando o ambiente dos fagolisossomos do hospedeiro. Eles liberam padrões moleculares associados ao dano tecidual, estabelecendo assim a infecção (Kupani, *et al.*, 2021).

A leishmaniose pode se manifestar como uma doença zoonótica, antroponótica ou antroponótica, sendo apenas algumas espécies exclusivamente antroponóticas. Normalmente, as fêmeas de flebotomíneos infectam hospedeiros como cães, roedores, marsupiais, mangustos, morcegos e hyraxes. Isso ilustra o envolvimento de vários animais como hospedeiros reservatórios não humanos, juntamente com múltiplos vetores no processo de transmissão (Stauch *et al.*, 2014). Vale ressaltar que apenas uma pequena proporção de humanos infectados realmente desenvolve a doença (Singh *et al.*, 2002). O estabelecimento da leishmaniose em uma determinada região e a subsequente manifestação clínica da doença nos pacientes resultam de uma complexa interação de fatores ambientais, sociais e econômicos, com as mudanças ambientais desempenhando um papel fundamental nesse processo. A invasão de comunidades humanas marginalizadas em condições insalubres contribui significativamente para essa questão (Alemayehu & Alemayehu, 2017; Ellwanger *et al.*, 2020), agravados pelos desafios de saúde em diferentes regiões (WHO, 2018; 2019). O deslocamento humano e a perda de biodiversidade agravam ainda mais o problema ao promover a proliferação e disseminação de insetos sugadores de sangue que servem de vetores para diversas doenças, intensificando a interação humana com esses organismos (Rosário *et al.*, 2017). A questão é agravada pela introdução de animais domésticos em áreas originalmente ocupadas por florestas (Oliveira *et al.*, 2020). Estudos têm indicado que os insetos vetores tendem a se adaptar aos ambientes urbanos devido a alterações significativas em seus habitats naturais (Amorin *et al.*, 2021), levando a uma estreita interconexão entre o uso do solo, a ocupação e o avanço da doença. Essa intrincada relação representa um desafio para o controle e mitigação da leishmaniose, particularmente em regiões quentes e úmidas.

Esses fatores podem, sim, impactar as condições socioeconômicas da população, ressaltando a importância da manutenção da vigilância em áreas rurais ou endêmicas para identificar potenciais riscos. Isso facilita os esforços para prevenir e mitigar as consequências da leishmaniose. Nesse contexto, nosso objetivo é atualizar as variáveis informacionais, agilizando a recuperação de dados para os diversos especialistas envolvidos no manejo dessa parasitose. Simultaneamente, pretendemos contribuir com iniciativas de educação pública.

Gráfico 1. 1-A leishmaniose é transmitida através da picada de flebotomíneos infectados (fêmeas). Ao se alimentarem de sangue, os flebotomíneos injetam promastigotas metacíclicas (o estágio infectante) de sua probóscide. 2- Promastigotas são fagocitadas por macrófagos e outras células mononucleares fagocíticas. 3- Dentro dessas células, as promastigotas se transformam em amastigotas (o estágio tecidual sem flagelos). 4- Amastigotas multiplicam-se por simples divisão e infectam outras células fagocíticas mononucleares. 5-6 Ao se alimentarem do sangue de um hospedeiro infectado, as fêmeas de mosquitos ingerem macrófagos infectados com amastigotas. 7- No intestino médio dos flebotomíneos, amastigotas se transformam em promastigotas. 8- A partir deste ponto, as promastigotas se multiplicam, se desenvolvem e migram para a probóscide. *Imagem dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Saúde Global, Divisão de Doenças Parasitárias e Malária.*

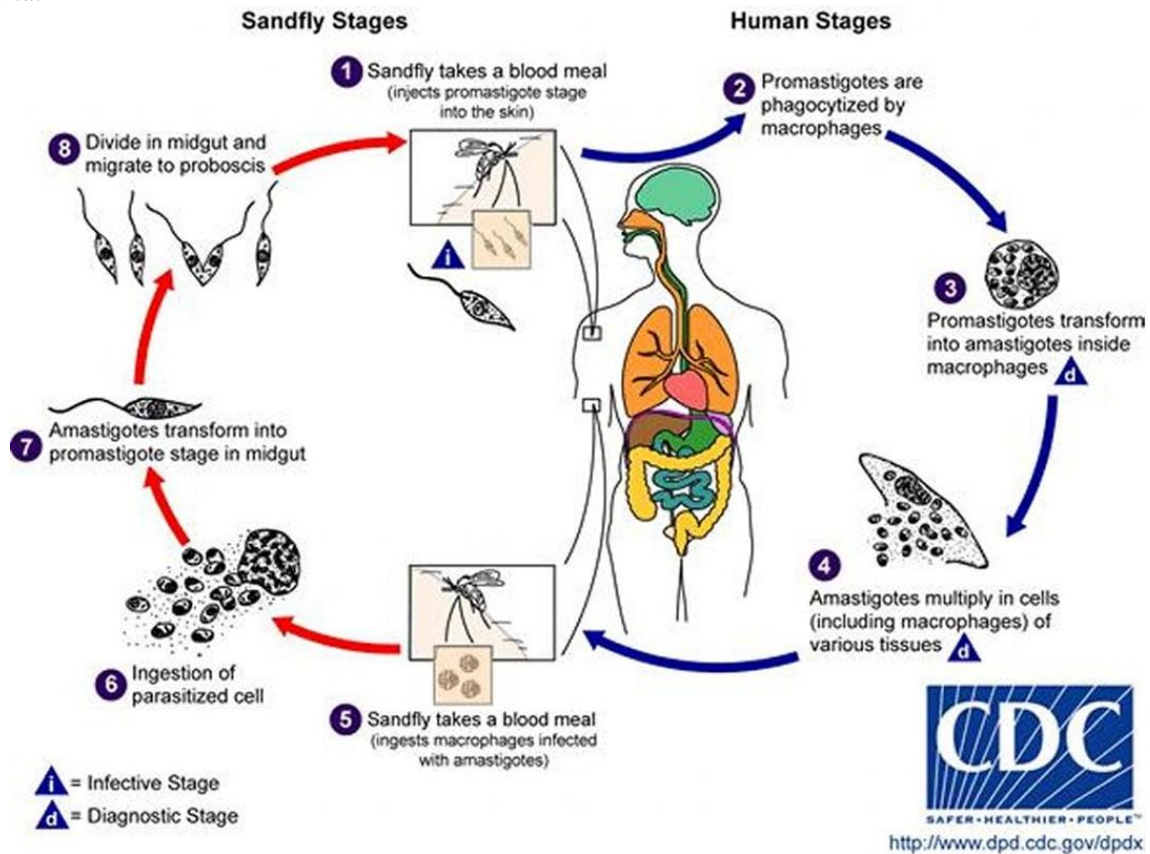
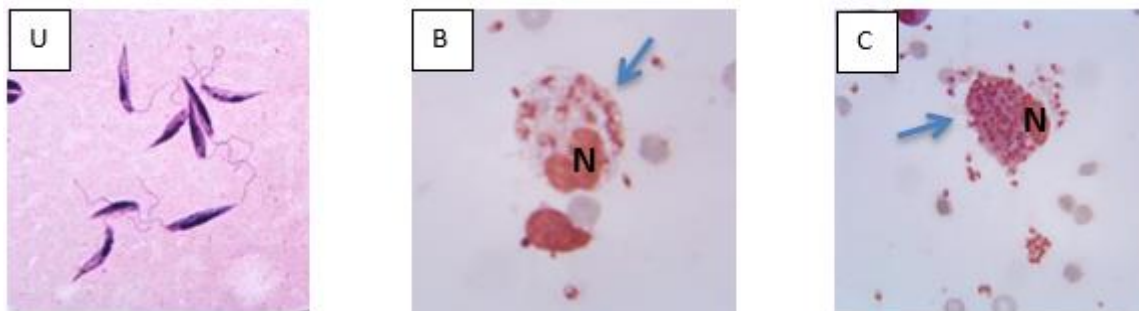


Gráfico 2. A: Formas metacíclicas flageladas; B: Macrófago contendo formas amastigotas em seu interior citoplasmático (seta), Núcleo (N); C: Macrófagos saturados de formas amastigotas (seta), que são liberados no meio extracelular, Nucleous (N). Ampliação de 1.250x



## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram revisados 135 artigos relacionados ao gênero *Leishmania*, disponíveis em 95 revistas diferentes. Essa revisão também facilita a compressão histórica da doença.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 LEISHMANIA DE GÊNERO

O agente causador da doença foi descoberto em 1898 e 1901 por P. Borovsky, W. B. Leishman e C. Donovan, e o gênero *Leishmania* foi descrito pela primeira vez por R. Ross em 1903 (Weyers, 2016).

#### 3.2 HISTÓRIA E EVOLUÇÃO

Através do estudo de amostras de insetos preservados em âmbar, foi identificado o *Paleoleishmania proterus*, um dos primeiros fósseis de *Kinetoplastida* semelhantes à *leishmania* estudada, demonstrando a associação protozoário-vetor já estabelecida no período Cretáceo Inferior (Poinar e Poinar, 2004), há cerca de 140 e 100 milhões de anos. Outro estudo, com um inseto preservado em âmbar, identificou um progenitor de pelo menos um dos vários clados de *Leishmania* neotropicais existentes, *Paleoleishmania neotropicum*, pertencente ao período Terciário, cerca de 65 a 2,6 milhões de anos atrás (Poinar, 2008).

Uma hipótese para a distribuição das *Leishmanias* pelo mundo baseia-se na teoria do supercontinente Gondwana, na era Mesozoica, de que através do movimento de separação, os subgêneros *Leishmania* e *Sauroleishmania* estariam envolvidos na região da África, enquanto o subgênero *Viannia* teria se desenvolvido na região da América do Sul (Steverding, 2017).

Na história da humanidade, na antiguidade, por meio de estudos que analisam amostras por sequenciamento de fragmentos de DNA, sugerem que a variante visceral da leishmaniose, causada pela *L. donovani*, estava presente em múmias do antigo Egito (Steverding, 2017).

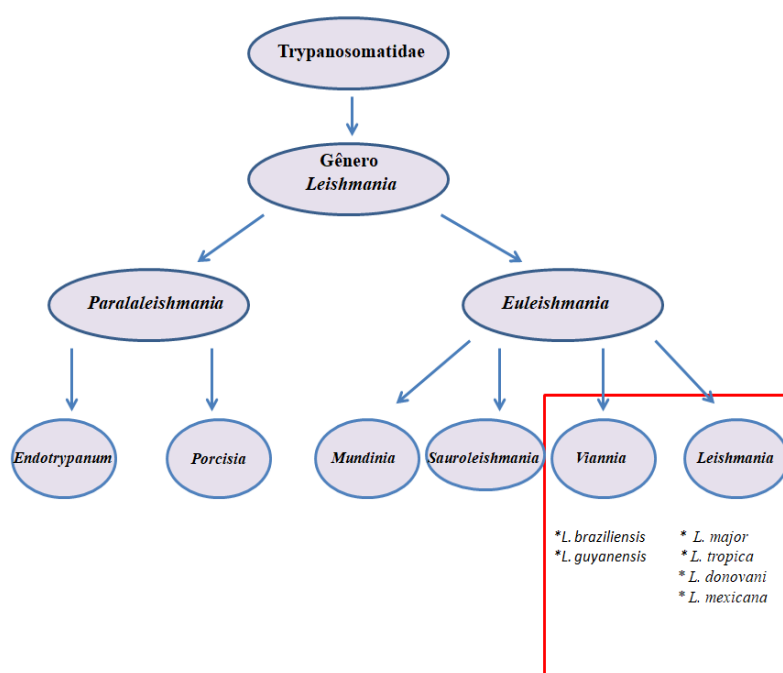
Na Idade Média, registros indicam que a variante da LC estava presente na região de Bagdá (Steverding, 2017). Outros estudos, através de análise molecular, indicam que houve a presença da variante MCL para millennials, em regiões de altitude, a 2400 metros, mais especificamente, em San Pedro de Atacama, lançando a hipótese de migração populacional de regiões endêmicas para áreas de altitude (Costa et al. 2009).

Um estudo com um corpo naturalmente mumificado de 300 anos, na região de Itacavira, uma pequena vila em Minas Gerais, Brasil, que na época era uma região de mineração com uma migração de pessoas entre portugueses e a população local. O experimento demonstrou através de técnicas moleculares de análise de fragmentos de DNA por PCR, que a sequência analisada apresentou 100% de similaridade com *L. tarentolae*. O hospedeiro original desta espécie é o lagarto *Tarentolae mauritanica*. Embora não haja evidências de que a *L. tarentolae* cause doença em humanos, o estudo em questão conseguiu identificar através das amostras coletadas no corpo analisado, ou seja, havia material suficiente para gerar um resultado, mostrando que o parasita alcançou algum sucesso na replicação em um ser humano (Novo, et al., 2015).

Distribuição geográfica, comportamento de *Leishmania*, manifestações clínicas, entre outros, foram levados em consideração para separar as espécies de *Leishmania*, sendo o gênero dividido em dois subgêneros; *Leishmania* e *Viannia* (Safjanova, 1982; Lainson e Shaw, 1987). No início de 1970, a imunologia, a bioquímica e a tipagem molecular foram levadas em consideração para a identificação de *Leishmania*, porém no final do mesmo ano, foi considerado o sistema zimodema MON utilizado em 1990 (Akhoundi *et al.*, 2016). Diferentes conceitos e métodos foram utilizados para a classificação de espécies desse gênero, aquelas que evoluíram posteriormente (Weyers, 2016).

Existem 21 espécies conhecidas de *Leishmania* patogênicas ao homem (Akhoundi *et al.*, 2016; 2017), das quais só levaremos em conta neste trabalho as representadas no Gráfico 1.

Gráfico 1. Classificação taxonômica do gênero *Leishmania*



Adaptado de Akhoundi *et al.*, 2016; 2017. \* Cada uma forma um complexo de espécies

### 3.3 FORMAS DE LEISHMANIA

#### 3.3.1 *Leishmania* visceral (LV)

Dentre as leishmanioses, a variante visceral é a forma clínica mais grave de manifestação da doença (Daoudi, *et al.* 2020), transmitida pelo agente etiológico *Leishmania chagasi* = *infantum* a homens e cães como principal reservatório do parasita, através da picada da fêmea flobotômio, no ambiente urbano (Cortes, 2012; Daoudi, *et al.*, 2020), no entanto, no ambiente silvestre fazem parte: *Dusicyon vetulus*; *Cerdocyon thous*; *Didelphis albiventris* (Lara-Silva, *et al.*, 2015).

A incidência da LV é produzida pela adaptação do vetor em áreas antropicamente modificadas (Teles *et al.*, 2015), configurando um dos maiores problemas de saúde pública. Quando não tratada, é responsável por 95% da mortalidade (Oliveira, *et al.*, 2020). As ações de controle da LV por ações

governamentais têm se mostrado de baixa efetividade, além de expor a fragilidade da situação, principalmente no que se refere aos processos de avaliação e quantificação do cenário da doença (Graepp-Fontoura, *et al.*, 2020).

Como essa doença afeta órgãos e vísceras do sistema linfocitopoiético, como fígado, baço, gânglios e medula óssea, também pode estar presente em outros órgãos, como rim (Meneses, *et al.*, 2020), e pulmão (Bispo, *et al.*, 2020), com relatos de transmissão por sangue infectado em pacientes HIV no momento da troca de seringas durante o uso de drogas ilícitas. Nessa situação, a coinfeção facilita a evolução do HIV, através do processo de exaustão imunológica (Lindoso *et al.*, 2012). Por outro lado, a morte produzida pela leishmaniose, pode ser evitada com um diagnóstico precoce (Sundar e Chakravarty, 2013).

### 3.3.2 Leishmania cutânea (CL)

A manifestação dessa variante ocorre através de uma disfunção local produzindo uma pústula eritematosa que evolui para úlceras com cicatrizes permanentes, na América é causada principalmente por *Leishmania peruviana*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis* e *L. mexicana*, enquanto na África, Europa e Ásia por *L. major*, *L. tropica* e *L. aethiopica* (Quem, 2015). O parasita infecta uma variedade de células do hospedeiro, através de uma interação complexa, entretanto, macrófagos e células dendríticas são os principais neste processo. Diante dos macrófagos que residem na pele, formas promastigotas são fagocitadas. No interior dos fagossomos, após fusão com lisossomos, as formas promastigotas tornam-se amastigotas no meio ácido dessas organelas, sendo esta última a forma infectante do parasita (Liu e Uzonna, 2012), induzindo a morte celular na epiderme, na área parasitada (Martins *et al.*, 2014).

### 3.3.3 Mucosa (LM).

Geralmente recobre fundamentalmente as áreas teciduais da mucosa nasal, oral, faríngea, laringe e genitália, causadas principalmente por parasitas do grupo *Leishmania viannia*. A manifestação dessa variante tem diagnóstico difícil nos casos iniciais, dificultado pela possibilidade de confusão com outras doenças que acometem mucosas, devendo ser confirmada com o teste sorológico IgG e IgM (Sbroglio *et al.*, 2020).

## 3.4 MECANISMO DE ACÇÃO

O curso da infecção é definido por uma série de fatores do parasita (espécie, cepa, forma evolutiva, número inicial) e do hospedeiro (células do sistema imune inato e adaptativo, sistema complemento, quimiocinas, etc.). A localização do parasita nas células SFM, associada à resposta imune, estimulada pela presença do antígeno parasitário, produz uma reação inflamatória com

predomínio celular (processo inflamatório crônico do tipo granulomatoso). A interação entre a multiplicação parasitária e a resposta imune do hospedeiro pode produzir uma infecção mais ou menos grave e, dependendo da espécie de parasita envolvida, pode ocorrer dano tecidual afetando a pele e/ou mucosa (LT), ou órgãos viscerais (VE) (Conceição-Silva e Alves, 2014).

### 3.5 ANFITRIÃO

Dentre os hospedeiros, cães e gatos têm grande importância como reservatórios da leishmaniose, independentemente de desenvolverem ou não a doença. Outros mamíferos, como cavalos, têm mostrado soropositividade para leishmaniose (Gazzonis, *et al.*, 2020). O gado também aparece como reservatório (Alam, *et al.*, 2018; Paixão-Marques, *et al.*, 2019) e essa variedade em termos de hospedeiros, aumenta a complexidade no combate e controle da doença, pois a metodologia atualmente utilizada é a eutanásia de animais infectados (Lopes, *et al.*, 2017). No entanto, a eutanásia de animais domésticos, como cavalos, assim como cães, envolve questões éticas e até legais. Alguns estudos revelam que a eutanásia de cães soropositivos demonstra baixa eficácia no controle da doença, necessitando de soluções mais efetivas no controle da disseminação da leishmaniose (Passantino; Russo e Coluccio, 2010). Alguns tipos de répteis aparecem como hospedeiros. Um estudo analisou o sangue de 13 espécies de lagartos na China e conseguiu identificar parasitas potencialmente patogênicos nos animais analisados, demonstrando que os lagartos contribuem para a dispersão dos parasitas, conferindo importância epidemiológica (Zhang, *et al.*, 2019), essa gama de hospedeiros revela a complexidade do ciclo da doença, portanto o procedimento de eutanásia deve ser reavaliado.

### 3.6 CÃES: PRINCIPAL RESERVATÓRIO DA LEISHMANIOSE

Apesar da grande variedade de animais classificados como hospedeiros, os cães servem como reservatório primário para a leishmaniose, facilitando a transmissão da infecção para humanos devido à sua proximidade e interação com humanos, particularmente nos casos mais graves da doença, a leishmaniose visceral (LV). Outros animais silvestres como lobos, coiotes, raposas, gambás, além de felinos podem afetar essa função para o parasita (Costa, 2011), e equinos (Costa, 2011; Vieira *et al.*, 2020).

Diferentes autores questionam a eutanásia como tratamento para o controle da leishmaniose visceral em cães infectados soropositivos, uma vez que não há evidência de eficácia com o aumento de casos (Machado, 2016; Nery *et al.*, 2017). Além disso, outras drogas têm sido utilizadas, como o Milteforan (Greene e Vandeveld, 2015; Ribeiro *et al.*, 2016.)

O alopurinol é um medicamento de uso humano, utilizado para controlar o excesso de ácido úrico (Tonhati, 2018), mas quando combinado com outras drogas antimicrobianas, antiparasitárias e antifúngicas, adquirem as funções leishmaniostática, leishmanicida e imunomoduladora em conjunto



(WSPA, 2011). Também foram utilizados: Domperidona (Gomez-ochoa et al., 2009); Miltefosine (Miró et al., 2009; Maná et al., 2009; Brasil, 2016; Nogueira, 2019); Antimoniato de meglumina (Ikeda-Garcia et al., 2007; Maná et al., 2008; Miró et al., 2009; Miró et al., 2011; Travi et al., 2018); O alopurinol (Miró et al., 2011; Greene e Vandeveld, 2015; Jericó et al., 2015); Pentamidina (Noli, 2005).

### 3.7 TRATAMENTOS PARA LEISHMANIOSE

Uma realidade inconveniente é que essas doenças negligenciadas, como a leishmaniose, acabam apresentando poucas alternativas de tratamento devido à relação custo-benefício. Por um lado, o custo do processo de pesquisa e desenvolvimento para as empresas do setor inviabiliza determinados processos devido aos altos custos envolvidos nesse processo, período de altos investimentos e retornos incertos, por outro, parcelas mais vulneráveis da população sofrem com essas doenças negligenciadas, nesse sentido, O setor público, como universidades, institutos de pesquisa, tem contribuído muito para o desenvolvimento de novos processos terapêuticos.

Um exemplo dessa interação do setor público na busca de novos tratamentos, um estudo praticamente recente, trabalhou com nanopartículas lipídicas como carreadoras de um princípio ativo, o lupeol, um triterpenóide fenólico encontrado e extraído de vegetais como *Bauhinia variegata*; *Ehphorbia resinifera* e *Sterculea villosa*, pesquisadores demonstraram efeitos positivos contra formas amastigotas de leishmania visceral, eliminando-as efetivamente do baço e fígado de hamsters experimentais (Jesus J.A., et al., 2023). Outro tratamento mais focado em bioativos naturais utiliza o extrato livre de própolis é comumente utilizado em modelos experimentais de leishmaniose, o desenvolvimento de fármacos que ofereçam maior estabilidade e preparações que permitam liberação controlada, ou mesmo aumento da biodisponibilidade do composto, constitui uma vantagem terapêutica substancial. (Silva R. J., et al., 2023).

Outra possibilidade seria o desenvolvimento de vacinas contra variantes de doenças, no entanto, atualmente, vacinas comercialmente eficazes contra a leishmaniose em humanos não estão disponíveis (Singh & Sundar, 2012). Nesse ínterim, algumas pesquisas avançam em direção ao desenvolvimento de vacinas, demonstrando eficácia para determinadas espécies de parasitas (Avendaño-Rangel, et al., 2024). Embora esses avanços ainda não estejam disponíveis no mercado, o tratamento mais utilizado continua sendo o antimônio pentavalente, que é o tratamento mais aceito para todas as formas de leishmaniose (Meirelas, et al., 2017).

De acordo com a Tabela 1, o Pentostam e o Glucantime são medicamentos para o tratamento da leishmaniose à base de compostos antimoniais pentavalentes, tendo sido introduzidos como quimioterápicos na década de 1940, permanecendo como as principais drogas utilizadas no tratamento da leishmaniose. Eles estão associados a efeitos colaterais graves, como perda de apetite, náuseas,

disfunções musculares, sensação de fadiga, entre outros. O princípio de ação dessa classe de fármacos baseia-se na suscetibilidade dos amastigotas ao medicamento no processo de inibição de enzimas glicolíticas e beta-oxidação de ácidos graxos (FIOCRUZ).

Na maioria dos casos, o tratamento é frequentemente interrompido devido aos graves efeitos colaterais dos antimoniais, sendo necessária a aplicação de um tratamento de segunda linha, como a Anfotericina B (Carvalho, *et al.*, 2019). A anfotericina B foi desenvolvida para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas através de um mecanismo de ação que envolve ligação e interação com as estruturas lipídicas da membrana dos parasitas, que são ricas em ergosterol em contraste com membranas celulares de mamíferos ricas em colesterol. Essa interação aumenta a permeabilidade da membrana celular dos parasitas, levando à perda de cátions como o  $K^+$  e, finalmente, causando a morte celular. No entanto, a anfotericina B também está associada a efeitos colaterais graves, que podem ser minimizados por sua interação com nanopartículas lipossomais (Cháves-Fumagalli, *et al.*, 2015).

Outras drogas como verapamil e nifedipina são bloqueadores dos canais de cálcio, ambas produzindo efeitos semelhantes e indicadas para o tratamento da hipertensão, sendo a nifedipina um medicamento de liberação sustentada e o Verapamil indicado para a redução das crises de hipertensão arterial. Sua aplicação no tratamento contra leishmaniose baseia-se no princípio de inibir os canais de  $Ca^{2+}$ , interferindo na ligação e interação dos parasitas com macrófagos, uma vez que esse processo de adesão aos macrófagos é dependente dos canais de  $Ca^{2+}$ . Entretanto, nenhum efeito antiparasitário foi observado (Misra, *et al.*, 1991).

O composto 1,4-dihidropiridinas, como os descritos anteriormente, é também um bloqueador dos canais de  $Ca^{2+}$  conhecido como um agente anti-hipertensivo. Tem demonstrado efeitos promissores contra a leishmaniose visceral, sendo capaz de reverter a resistência ao antimônio (Tempone, *et al.*, 2009).

A miltefosina é um alquilfosfolípídeo desenvolvido para o tratamento de tumores cutâneos, que também tem demonstrado atividade contra leishmaniose cutânea e visceral. Foi aprovado na Índia em 2002, no entanto, apresentou efeitos teratogênicos, levando à sua proibição para uso em gestantes (Tiuman, *et al.*, 2011). A miltefosina não é capaz de causar citotoxicidade direta ao parasita, mas modula o sistema imunológico para estimular as células T-helper através da indução de citocinas Th1. Esse mecanismo é essencial para o sucesso do tratamento (Palic, *et al.*, 2019).

A anfotericina B tem demonstrado atividade contra parasitas de *Leishmania* em experimentos *in vitro*, no entanto, sua aplicação clínica está associada a efeitos colaterais graves, como hipocalcemia, disfunção renal e diminuição dos níveis de hemoglobina. A formulação lipossomal de anfotericina B poderia representar uma melhor alternativa para absorção tecidual, consequentemente permitindo redução da dose e da toxicidade. A aplicação clínica em pacientes infectados com leishmaniose visceral

tratados com anfotericina B, tanto na forma convencional quanto na lipossomal, tem mostrado resultados semelhantes, com taxas de cura em torno de 96% (Moore e Lockwood, 2010).

Compostos como cetoconazol, fluconazol e itraconazol são derivados azólicos, que são compostos orgânicos aromáticos heterocíclicos contendo uma cadeia cíclica de cinco átomos, um dos quais é o nitrogênio. Esses compostos atuam no processo de síntese do ergosterol inibindo a etapa de desmetilação, dificultando o desenvolvimento do lanosterol em ergosterol. Estatisticamente, os tratamentos com essa classe de drogas são semelhantes aos tratamentos com antimoniais pentavalentes; entretanto, não têm apresentado resultados satisfatórios contra *L. braziliensis*, espécie causadora da leishmaniose tegumentar. A toxicidade desses tratamentos apresenta certas características que devem ser levadas em consideração em relação ao perfil individual dos pacientes. É seguro dizer que eles não podem ser usados em mulheres grávidas ou em pacientes com problemas hepáticos, renais, cardíacos ou pancreáticos (López-Carvajal, *et al.*, 2016).

Tabela 1. Tratamentos realizados em diferentes tipos de Leishmania. (HUMANOS)

| TRATAMENTOS |    |     |                               |   |
|-------------|----|-----|-------------------------------|---|
| VL          | CL | MCL | Drogas Usadas                 | Referências   |
| x           |    |     | Nifedipina                    | Misra <i>et al.</i> , 1991  |
| x           |    |     | Verapamil                     | Misra <i>et al.</i> , 1991  |
| x           | x  |     | 1,4-dihidropiridinas          | Núñez-Vergara <i>et al.</i> , 1998; Palit e Ali, 2008; Tempone <i>et al.</i> , 2009; Reimão <i>et al.</i> , 2010  |
|             |    |     | Pentostam                     | Torres <i>et al.</i> , 2010   |
|             |    | x   | N-metilgucamina (Glucantime®) | Yan <i>et al.</i> , 2003 ; Rath , <i>et al.</i> , 2003 ; Berman, 2005; Torres <i>et al.</i> , 2010; Tluman, TS <i>et al.</i> , 2011; Vera <i>et al.</i> , 2018; Cataldo , <i>et al.</i> , 2018;   |
|             | x  |     |                               | Viana <i>et al.</i> , 2013; Navarro <i>et al.</i> , 2014; Chávez-Fumagalli <i>et al.</i> , 2015; Miranda <i>et al.</i> , 2015; Soares <i>et al.</i> , 2017; Gelvez <i>et al.</i> , 2018; Regli <i>et al.</i> , 2018; Vasconcelos <i>et al.</i> , 2018; Cardona-Arias <i>et al.</i> , 2018; Da Silva <i>et al.</i> , 2018; Uribe-Restrepo <i>et al.</i> , 2018; Sousa-Batista <i>et al.</i> , 2019; Brito <i>et al.</i> , 2019; Gonçalves-Oliveira <i>et al.</i> , 2019; Carvalho <i>et al.</i> , 2019; Arboleda <i>et al.</i> , 2019; Ribeiroa <i>et al.</i> , 2019; Moosaviana <i>et al.</i> , 2019. |
| x           |    |     |                               | Sundar e Chakravarty. 2014; Navarro <i>et al.</i> , 2014; Chávez-Fumagalli <i>et al.</i> , 2015; Ministério da Saúde, 2016; Sousa-Batista <i>et al.</i> , 2019; Alborzi <i>et al.</i> , 2017; Vieira-Araújo <i>et al.</i> , 2018; Cardona-Arias, <i>et al.</i> , 2018; Kasabalís <i>et al.</i> , 2019; Câmara <i>et al.</i> , 2019;   |
|             |    | x   |                               | Alborzi <i>et al.</i> , 2017; Vasconcelos <i>et al.</i> , 2018; Cardona-Arias <i>et al.</i> , 2018; Goyonlo <i>et al.</i> , 2019; Brito <i>et al.</i> , 2019; Akhtaria <i>et al.</i> , 2019;  |
| x           | x  | x   | Anfotericina B                | Furtado <i>et al.</i> , 1960; Tluman <i>et al.</i> , 2011; Chavez Fumagalli, <i>et al.</i> , 2015; Cunha <i>et al.</i> , 2015; Txwari <i>et al.</i> , 2017; Vera <i>et al.</i> , 2018; Carvalho <i>et al.</i> , 2019.   |
| x           | x  |     | Miltefosine                   | Tluman TS <i>et al.</i> , 2011; Singh e Sundar, 2012; Sundar e Chakravarty, 2015; Twari <i>et al.</i> , 2017; Vera <i>et al.</i> , 2018; Soto <i>et al.</i> , 2018; Carvalho <i>et al.</i> , 2019; Bamorovat <i>et al.</i> , 2019; Alonso <i>et al.</i> , 2019; Palic <i>et al.</i> , 2019;   |
| TRATAMENTOS |    |     |                               |   |
| VL          | CL | MCL | Drogas Usadas                 | Referências   |
| x           |    |     | Anfo b desoxicolato           | Hiramoto <i>et al.</i> , 2019   |
| x           |    |     | Antimonial Pentavalente       | Hiramoto <i>et al.</i> , 2019   |
| x           | x  |     | Estiboloconato de sódio       | Moore e Lockwood, 2010; Tluman TS <i>et al.</i> , 2011  |
| x           | x  |     | Paramomicina                  | Sundar A. Chakraborty, 2015   |

|   |   |   |                           |  |
|---|---|---|---------------------------|--|
| x | x | x | Anfotericina B lipossomal | Wijanant <i>et al.</i> , 2018; Vera <i>et al.</i> , 2018; Carvalho <i>et al.</i> , 2019; Hiramoto <i>et al.</i> , 2019   |
|   | x |   | Cetoconazol               | McCall <i>et al.</i> , 2015; López-Carvajal <i>et al.</i> , 2016; Vera <i>et al.</i> , 2018  |
|   | x |   | Fluconazol                | López-Carvajal <i>et al.</i> , 2016  |
|   | x |   | Itraconazol               | López-Carvajal <i>et al.</i> , 2016  |
|   |   |   | Azitromicina              | Toledo-Junior, <i>et al.</i> , 2014  |
| x | x |   | Pentamidina               | Basselin, <i>et al.</i> , 2002; Croft e Coombs, 2003; Coelho, <i>et al.</i> , 2003; TlumanTS <i>et al.</i> , 2011; Singh, <i>et al.</i> , 2012; Carvalho <i>et al.</i> , 2019; Vera <i>et al.</i> , 2018 |

*Leishmania* : cutânea (CL), difusa (DCL), mucocutânea (MCL), visceral (VL).

#### 4 DISCUSSÃO

Embora o mundo contemporâneo esteja em uma era de desenvolvimento tecnológico avançado, doenças negligenciadas como a leishmaniose ainda assolam as populações, especialmente as camadas mais pobres da sociedade. Os desafios para controlar e combater a doença são agravados pela questão das mudanças climáticas, levando a consequências em vários países. Atualmente, ainda há debate sobre se os efeitos do desmatamento e das queimadas impactam o ciclo térmico global. Estudos indicam uma ocorrência de aumento de temperatura em determinadas regiões do planeta; Assim, o aumento da temperatura afeta o ciclo pluviométrico e promove ciclos descontrolados de vetores e parasitas.

Com o aumento da concentração de chuvas em determinadas regiões, é provável que ocorram alagamentos e a disseminação de corpos d'água. Posteriormente, à medida que o nível da água diminui, áreas que antes estavam submersas tornam-se lamacentas, formando criadouros adequados para flebotomíneos e outros vetores de diversas doenças. Esta proliferação de vetores está diretamente proporcional ou, pelo menos, sistemicamente interligada com a perda de biodiversidade e, conseqüentemente, com a perda de mosquitos predadores, levando a um aumento maciço de certas populações, nomeadamente vetores de doenças.

Assim, o cenário da leishmaniose tende a se tornar mais complexo com o avanço das populações para áreas desmatadas, o que é diretamente proporcional aos fatores econômicos. Em busca de oportunidades, as pessoas deixam suas cidades e migram para essas regiões para se estabelecer ou simplesmente gerar recursos por meio de atividades extrativistas, criando uma complexa interação entre fatores econômicos e humanísticos dentro de uma situação sistêmica.

Outra questão a ser considerada é que as doenças protozoárias apresentam certas peculiaridades e desafios nos tratamentos, sendo os desafios maiores para a produção de vacinas. Diante disso, os tratamentos atualmente disponíveis no sistema público de saúde incluem o antimoniato de meglumina, que está associado a efeitos colaterais pesados e baixa eficácia. No entanto, essa baixa eficácia não pode ser confirmada como afirmação definitiva, pois depende de muitos fatores interdependentes, como o estágio da doença, características do sistema imunológico do paciente, adesão ao tratamento, qualidade do repouso, fatores ambientais em que o paciente está inserido, entre outros.



Outras drogas, como derivados azólicos, têm demonstrado eficácia semelhante aos antimoniais, mas para algumas espécies de *Leishmania* não têm apresentado resultados satisfatórios. O medicamento anfotericina B apresentou resultados satisfatórios em experimentos *in vitro*, mas, em aplicações clínicas, produziu efeitos colaterais graves nos pacientes. Outro medicamento, a miltefosina, demonstrou atividades teratogênicas, levando à sua proibição para uso em gestantes. No Brasil, a miltefosina é comercializada apenas para uso veterinário, com alto custo de aquisição, restringindo seu amplo uso no tratamento de hospedeiros como cães domésticos.

Diante de todas essas questões, uma ferramenta que tende a produzir resultados como estratégia de prevenção é a informação e a educação sobre o tema, visando à conscientização da realidade e envolvendo conceitos que devem ser abordados com certa profundidade. Essa abordagem educativa deve ser didática e explicativa sobre os riscos e características da doença. Questões como a limpeza dos domicílios e seu entorno, a observação do comportamento dos animais domésticos e, principalmente, a importância de procurar ajuda nos postos de saúde quando surgem os primeiros sintomas devem ser abordadas.

Para implementar essas ações, políticas públicas voltadas para esses objetivos devem ser amplamente estabelecidas, assim como o combate ao desmatamento. Esta última é considerada uma ação importante para minimizar a disseminação da doença e mitigar os efeitos das mudanças climáticas, modificando os fatores microclimáticos em relação às microrregiões. Essas microrregiões poderiam ser subdivididas por microbacias hidrográficas, o que contribuiria para uma escala mais global de alguma forma.

Além dessas atividades educativas, é de suma importância incentivar novas pesquisas no desenvolvimento de novos fármacos, bem como na busca de princípios ativos mais eficazes contra a leishmaniose. Esse esforço visa melhorar as perspectivas futuras do cenário da doença, fornecendo medicamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais, aumentando a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. Enquanto os profissionais da área científica trabalham com números, estatísticas e outras métricas, o sofrimento individual causado pela doença é imensurável.

## REFERÊNCIAS

Akhoundi, M.; Kuhls, K.; Cannet, A.; Votýpka, J.; Marty, P.; Delaunay, P.; Sereno, D. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 10(6): e 0004770, 2016.

Akhoundi, M.; Downing, T.; Votýpka, J.; Kuhls, K.; Luke, J.; Cannet, A.; Ravel, C.; Marty, P.; Delaunay, P.; Kasbari, M.; Granouillac, B.; Gradoni, L.; Sereno, D. *Leishmania* Infections: Molecular Targets And diagnosis. *Molecular Aspects of Medicine*. 57: 1-29, 2017.

Akhtaria, J.; Faridniab, R.; Kalanic, H.; Bastanid, R.; Fakhard, M.; Rezvane, H.; Beydokhtif, A. K. Potent in vitro antileishmanial activity of a nanoformulation of cisplatin with carbon nanotubes against *Leishmania major*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 16:11–16, 2019.

Alam, M.Z.; Rahman, M.M.; Akter, S.; Talukder, H.; Dey, A.R. An investigation about the possible role of cattle and goats as reservoir hosts for *Leishmania donovani* in Bangladesh. *Journal of Vector Borne Diseases*. 55(3): 242–244, 2018.

Alborzi, A.V.; Pouladfar, G.; Attar, A.; Falahi, F.; Jafarpour, F.; Karimi, A.; Kadivar, R.M. Effectiveness of Short-Course Meglumine Antimoniate (Glucantime®) for Treatment of Visceral Leishmaniasis: A 13-Year, Multistage, Non-Inferiority Study in Iran. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 96(1):182–189, 2017.

Alemayehu, B.; Alemayehu, M.. Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host. *Health Science Journal*.11(4):519. 2017.

Alonso, L.; Cardoso, E.J.S.; Gomes, R.S.; Mendanha, S.A.; Dorta, M.L.; Alonso, A. Antileishmanial and cytotoxic activities of ionic surfactants compared to those of miltefosine. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 183(1): 110421, 2019.

Alvar, J.; Velez, I.D.; Bern, C.; Herrero, M.; Desjeux, P.; Cano, J.; Jannin, J.; den Boer, M; Team WHOLC. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 7(5): e35671, 2012.

Amaral, M; de Sousa, F.S.; Silva, T.A.C.; Jimenez A.J.G; Taniwaki, N.N.; Johns, D.M.; Lago, J.H.G.; Anderson, A.A.; Tempone, A.G. A semi-synthetic neolignan derivative from dihydrodieugenol B selectively affects the bioenergetic system of *Leishmania infantum* and inhibits cell division. *Scientific Reports*. 9: 6114, 2019.

Amorim, R.D.F.; de Lima, M.A.P.; Souza,R.O.S.; Silva, U.M.; Santos, A.P.; Tavares, A.P.; Gadelha ,M.S.V.; da Silva, C.G. Characterization of the sand fly fauna in Barbalha, one of themunicipalities with the highest leishmaniasis rates in Brazil. *Parasitology International* 80 (102245): 1-5, 2021.

Arboleda, M.; Barrantes, S.; Úsuga, L.Y.; Robledo, S.M. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate: A case series. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 52: e20180211, 2019.

Azevedo, R.C.F.; Marcili, A . Skin disturbs caused by *leishmania sp.* Infection: review . *Brazilian Journal of Development*. 6(4): 19328-19346, 2020.

Avendaño-Rangel, Francys; Agra-Duarte, Gabriela; B. Borba, Pedro; Moitinho, Valdomiro; Avila, Leslye T.; O. da Silva, Larissa; Viana, Sayonara M.; Sharma, Rohit; Gannavaram, Sreenivas; Nakhasi,



Hira L.; and Oliveira, Camila I. de. Immunization with centrin-Deficient *Leishmania braziliensis* Does Not Protect against Homologous Challenge. *Vaccines* 2024, 12, 310.

Bamorovat, M.; Sharifi, I.; Fekri, A.; Keyhani, A.; Aflatoonian, M.R.; Heshmatkhahd, A.; Oliiae, R.T.; Khosravi, A.; Naderi, A.; Parizi, M.H.; Mostafavi, M.; Varmaf. R.S. A single-group trial of end-stage patients with anthroponotic cutaneous leishmaniasis: Levamisole in combination with Glucantime in field and laboratory models. *Microbial Pathogenesis*. 128:162-170, 2019.

Basselin, M.; Denise, H.; Coombs, G.H.; Barrett, M.P. Resistance to Pentamidine in *Leishmania mexicana* Involves Exclusion of the Drug from the Mitochondrion. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. 46(2): 3731–3738, 2002.

Berman, J. Recent Developments in Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 7:33 – 38, 2005.

Bispo, A.J.B.; Dória, A.M.L.; Roque Pacheco de, A.; Neto, J. B.; Brito, Valadão de Oliveira, B.A.; Mendonça, F.C. Pulmonary involvement in human visceral leishmaniasis: Clinical and tomographic evaluation. *PLOS ONE Journal* Pone. 0228176, 2020

Brasil. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Nota Técnica N° 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA. 2016.

Brito, C.N.; Machado De Assis, T.S.; Rabello, A.; Cota, G. Intralesional infiltration versus parenteral use of meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis: A cost-effectiveness analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 13(12): e0007856, 2019.

Camara, C.; Queirós, J.; Ribeiro, R.; Teófilo, E. Meglumine antimoniate combination treatment for relapsing Kala-azar after treatment and secondary prophylaxis failure with liposomal amphotericin B in two HIV-coinfected patients. *Diabetes Case Reports*. 12: e231929, 2019.

Cardona-Arias, J.A.; López-Carvajal, L.; Tamayo-Plata, M.P.; Vélez, I.D. Comprehensive economic evaluation of thermotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Public Health*. 185:1-11, 2018.

Carvalho, S.H.; Frezard, S.; Pereira, N. P.; Moura, A.S.; Ramos, L. M. Q. C.; Carvalho, G.B.; Rocha, M.O.C. American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. *Tropical Medicine and International Health*. 24(4): 380–391, 2019.

Carvalho de Freitas, R.; Marcili, A.A. Alterações cutâneas secundárias à infecção por *leishmania sp.*: revisão de literatura Braz. *The Journal of Infection in Developing Countries*, Curitiba. 6(4): 19328-19346, 2020.

Cataldo, J.I.; Conceição-Silva, F.; Antônio, L.F.; Schubach, A.O.; Marzochi, M.C.A.; Valete-Rosalino, C.M.; Pimentel, M.I.F.; Lyra, M.R.; de Oliveira<sup>4</sup>, R.V.C.; Barros, J.H.S.; Pacheco, R.S.; Madeira, M.F. Favorable responses to treatment with 5 mg Sb<sup>v</sup>/kg/day meglumine antimoniate in patients with American tegumentary leishmaniasis acquired in different Brazilian regions. *Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 51(6):769-780, 2018.

Chávez-Fumagalli, M.G.; Ribeiro, T.G.; Castilho, R.O.; Fernandes, S.O.A.; Cardoso, V.N.; Coelho, C.S.P.; Mendonça, D.V.C.; Soto, M.; Tavares, C.P.T.; Faraco, A.A.G.; Coelho, E.A.F. New delivery systems for amphotericin B applied to the improvement of leishmaniasis treatment. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 48: 235-242, 2015.



Coelho, A.C.; Stephen, M.; Beverley, B.; Cotrim, P.C. Functional genetic identification of PRP1, an ABC transporter superfamily member conferring pentamidine resistance in *Leishmania major*. *Molecular & Biochemical Parasitology*. 130(11): 83–91, 2003.

Comandolli-Wyrepkowski, C.D.; Andréia da Costa Paz, A.P.; Bruno Bezerra Jensen, B.B.; , Franco, A.M.R. Aspectos farmacológicos da terapia medicamentosa utilizada para a leishmaniose cutânea: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 12 (8) e3352, 2020

Conceição-Silva, F.; Alves, C. R. Leishmanioses do continente americano [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, 511 p. ISBN 978-85-7541-568-9. SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros., comps.

Cortes, S., Vaz, Y., Neves, R., Maia, C., Cardoso, L., & Campino, L. (2012). Risk factors for canine leishmaniasis in an endemic Mediterranean region. *Veterinary Parasitology*, 189(2–4), 189–196

Costa, M.A.; Matheson, C.; Lachetta, L.; Llagostera, A.; Appenzeller, O. Ancient Leishmaniasis in a Highland Desert of Northern Chile. *PLoS ONE*, 4(9): e6983, 2009.

Costa, C.H.N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 44(2), 232–242, 2011.

Croft, S.L.; Coombs, G.H. Leishmaniasis- current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitology*. 19(11): 502-8, 2003.

Cunha, M.A.; Leao, A.C.; De Cassi Soler, R.; Lindoso, J.Á. Efficacy and Safety of Laposomal Amphotericin B for the Treatment of Mucosal Leishmaniasis from the New World: A Retrospective Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 93(6): 1214–1218, 2015.

Da Silva, R.S.; Carvalho, J.P.; Ramalho, D.B.; De Senna, M.C.R.; Moreira, H.S.A.; Rabello, A.; Cota, E.; Cota, C. Towards a standard protocol for antimony intralesional infiltration technique for cutaneous leishmaniasis treatment. *Memoria do Instituto Oswaldo Cruz*. 113:71-79, 2018.

Daoudi, M.; Boussaa, S.; Hafidi, M. Potential distributions of phlebotomine sandfly vectors of human visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Morocco. *Medical and Veterinary Entomology*. 34, 385–393, 2020.

Ellwanger, J.H.; Kulmann-Leal, B.; Kaminski, V.L.; Valverde-Villegas, J.M.; Da Veiga, A.B.G.; Spilki, F.R.; Fearnside, P.M.; Caesar, L.; Giatti, L.L.; Wallau, G.L.; Almeida, S.E.M.; Borba, M.R.; Da Hora, V.P.; Artur, J.; Chies, B. Beyond diversity loss and climate change: Impacts of Amazon deforestation on infectious diseases and public health. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 92(1): e20191375, 2020.

FIOCRUZ - As Leishmanioses – Laboratório de Imunomodulação- Dpto. de Protozoologia/IOC – FIOCRUZ.

Furtado, T.A.; Cisalpino, E.O.; Santos, U.M. In vitro studies of the effect of amphotericin B on *Leishmania Brasiliensis*. *Antibiotic Chemotherapy*. 10(11):692-3,1960.

Gazzonis, A.I.; Bertero, F.; Moretta, I.; Morganti, G.; Mortarino, M.; Villa, L.; Zanzani, S.A.; Morandi, B.; Rinnovati, R.; Vitale, F.; Manfredi, M.T.; Cardoso, L.; Veronesi, F. Detecting antibodies



to *Leishmania infantum* in horses from areas with diferente epizooticity levels of canine leishmaniosis and a retrospective revision of Italian data. *Parasites Vectors*. 13:530, 2020.

Gelvez, A.P.C.; Farias, L.H.S.; Pereira, V.S.; Da Silva, I.C.M.; Costa, A.C.; Tavares Dias, C.G.B.; Costa, R.M.R.; Da Silva, S.H.M.; Rodrigues, A.P.D. Biosynthesis, characterization and leishmanicidal activity of a biocomposite containing AgNPs-PVP-glucantime. *Nanomedicine*. 13(4):1-18, 2018.

Gomes-Ochoa, P.; Castilho, J. A.; Gascón, M.; Zarate, J.J.; Alvarez, F.; Couto, C. G. Uso da domperidona no tratamento da leishmaniose visceral canina: um ensaio clínico. *Revista Veterinária*. 179 (2): 259-63,2009.

Gonçalves-Oliveira, L.F.; Souza-Silva, F.; Côrtes, L.M.C.; Veloso, L.B.; Pereira, A.S.B.; Cysne-Finkelstein, L.; Lechuga, C.G.; Bourguignon, C.S.; Almeida-Souza, F.; Calabrese, S.K.; Ferreira, F.V.; Alves, R.C. The combination therapy of meglumine antimoniate and oxiranes (epoxy- $\alpha$ -lapachone and epoxymethyl-lawsone) enhance the leishmanicidal effect in mice infected by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Drugs and Drug Resistance*. 10:101-108, 2019.

Goyonlo, V.M.; Vahabi-Amlashia, B.A.; Taghavia, F. Successful treatment by adding thalidomide to meglumine antimoniate in a case of refractory anthroponotic mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs and Drug Resistance*. 11:177-179, 2019.

Graepp-Fontoura; Barbosa, D.S.; Nascimento, L.F.C.; Fontoura, V.M.; Ferreira, A.G.N.; Santos, F.A.A.S.; Sousa, B.S.; Santos, F.S.; Santos-Neto, M.; dos Santos, L.H.; Abreu-Silva, A.L. Epidemiological aspects and spatial patterns of human visceral leishmaniasis in Brazil. *Iolanda . Parasitology*, 147 (14): 1665-1677, 2020.

Greene, C.E.; Vandavelde, M.C. (2015):. In C. E. Greene (Ed.), *Doenças infecciosas em cães e gatos. Guanabara Koogan*.

Hiramoto, R.M.; Oliveira, S.S.; Rangel, O.; Henriques, L.F.; Taniguchi, H.H.; Barbosa, J.E.R.; Casanoca, C.; Affonso, J.V.; Sampaio, S.M.P.; Spinola, R.; Rehder, S.; Lindoso, J.A.L.; Tolezano, J.E. Classificação epidemiológica dos municípios do Estado de São Paulo segundo o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, 2017 / Epidemiological classification of the municipalities of the State of São Paulo according to the Visceral Leishmaniasis Control and Surveillance Program, 2017. *BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista*. 16(181-182): 11-35, 2019.

Ikeda-Garcia, F.A.; Lopes, R.S.; Marques, F.J.; Lima, V.M.; Morinishi, C.K.; Bonello, F.L.; Zanette, M.F.; Perri, S.H.; Feitosa, M.M. Avaliação clínica e parasitológica de cães naturalmente infectados por *Leishmania (Leishmania) chagasi* submetidos ao tratamento com antimoniate de meglumina. *Veterinary Parasitology*. 143 (3-4): 254–259, 2007.

Jericó, M.M.; Kogika, M.M.; Andrade Neto, J.P. (2015). *Tratado de medicina interna de cães e gatos. Guanabara Koogan*.

Jesus, Jéssica Adriana; Silva, Thays Nicolli Fragoso da; Sousa, Ilza Maria Oliveira; Ferreira, Aurea Favero; Laurenti, Márcia Dalastra; Costa, Paulo Cardoso da; Ferreira, Domingos de Carvalho and Passero, Luiz Felipe Domingues. Nanostructured lipid carriers as robust systems for lupeol delivery in the treatment of experimental visceral leishmaniasis. *Pharmaceuticals*, 16, 1646. 2023.

Kasabalis, A.D.; Chatzisa, M.K.; Apostolidisa, K.; Xenoulisa, P.G.; Buonoc, A.; Petanidesa, T.; Leontidesd, L.S.; Polizopoulou, Z.S.; Steiner, J.M.; Suchodolskic, L.S.; Saridomichelakisa, M.N.

Evaluation of nephrotoxicity and ototoxicity of aminosidine(paromomycin)-allopurinol combination in dogs with leishmaniosis due to *Leishmania infantum*: A randomized, blinded, controlled study. *Experimental Parasitology*. 206, 2019.

Kupani, M.; Pandey, R.K.; Mehrotra, S. Neutrophils and Visceral Leishmaniasis: Impact on innate immune response and cross-talks with macrophages and dendritic cells. *J. Cell. Physiol.* 2021, 236, 2255–2267. 2021

Laison, R.; Shaw, J.J. 1987. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters. W. Lillick Kendrick R. (Eds). *The leishmaniasis in Biology and Medicine*. Volumen 1 Biology and Epidemiology. *Academic Press. London* pp. 1-120.

Lara-Silva , F.O.; Michalsky, E. M.; Fortes-Dias, C. L.; Fiuza, V. de O. ; Pessanha, J. E. M.; Regina-Silva, S.; Avelar, D.M.; Silva, M. A.; Lima, A. C. V. M. da R.; Costa, Machado-Coelho, A. J. A. da; G. L. L. ; Dias, E. S.. Epidemiological aspects of vector, parasite, and domestic reservoir in areas of recent transmission and no reported human cases of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Tropica* 148 (2015) 128–136.

Lara-Silva , F.O.; Monteiro , E. M.; Fortes-Dias b , C.L.; Pires Fiuza , V.O.; Dias, E.S. Evaluation of chemical spraying and environmental management efficacy in areas with minor previous application of integrated control actions for visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Tropica*. 176: 109–113, 2017.

Li\_evin-Le,V.M.; Loiseau, P.M. *Leishmania* hijacking of the macrophage intracellular compartments *The FEBS journal*. 283:598–607, 2016.

Lindoso, J.A.L.; Moreira, C.H.V.; Cunha, M.A.; Queiroz, I.T. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*:10 – 2018

Liu, D.; Uzonna, J.E. The interaction of *Leishmania* with macrophages and dendritic cells and its influence on the host immune response. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* . 2(83):1-8, 2012.

López-Carvajal, L.; Palacio-Barco, M.A.; Cardona-Arias, J.A. Eficacia de Los Azoles en el Tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea. *Archivos De Medicina*. 12(2): 4, 2016.

Lopes, E. G.; Sevá, A. P.; Ferreira, F.; Nunes, C. M.; Keid, L. B.; Hiramoto, R. M.; Ferreira, H. L.; Oliveira, T. M. F. S.; Bigotto, M. F. D. ; Galvis-Ovallos, F.; Galati, E. A. B. and Soares, R. M. Serological and molecular diagnostic tests for canine visceral leishmaniasis in Brazilian endemic area: one out of five seronegative dogs are infected. *Epidemiology. Infection*.145(12):2436–2444. 2017

Machado, C.P.S.; Silva, E.G.; Vilani, R.M. O uso de um instrumento de política de saúde pública controverso: a eutanásia de cães contaminados por leishmaniose no Brasil. *Saúde e Sociedade*, 25(1): 247-258, 2016.

Manna, L.; Reale, S.; Vitale, F.; Picillo, E.; Pavone, L.M., Gravino, A.E. Ensaio de PCR em tempo real em cães infectados por *Leishmania*, tratados com antimoniato de meglumina e alopurinol. *The Veterinary Journal*. 177 (2): 279–282, 2008.

Manna, L.; Vitale, F.; Reale, S.; Picillo, E.; Neglia, G.; Vescio, F.; Gravino, A.E. Estudo da eficácia de miltefosina e alopurinol em cães com leishmaniose. *The Veterinary Journal*. 182 (3): 441–445, 2009.



Martins, A.L.G.P.; Barreto, J.Á.; Lauris, J.R.P.; Martins, A.C.G. American tegumentary leishmaniasis: correlations among immunological, histopathological and clinical parameters. *Anais Brasileiros de Dermatologia*.89 (1): 52-8, 2014.

Melby, P.C.; Travi, B.L.; Yaneth Osorio, E. *Leishmania*☆, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA ã 2014 Elsevier Inc. All rights reserved. Reference Module in Biomedical Research Lara-Silva FO, Michalsky ÉM, Fortes-Dias CL, Fiuza

Melby, P.C.; Travi, B.L.; Yaneth-Osorio, E. *Leishmania*. Reference Module in Biomedical Sciences - Encyclopedia of Microbiology (Fourth Edition). P. 769-779, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.02473-9>

Meirelas, C.B.; Maia, L.C.; Soares, G.C.; Teodoro, I.P.P.; Gradelha, M.S. V.; Silva, C .L.G.; Lima, M.A.P. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Acta Tropica*. 172: 240-254, 2017.

Meneses, G.C.; Junior, G.B.S.; Tôrres, P.P.B.F.; Castro, V.Q.; Lopes, Renata, L.; Martins, A.M.C.; Daher, E.F. Novel kidney injury biomarkers in tropical infections: a review of the literature. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 62:e14, 2020

McCall, L.I.; El Aroussi, A.; Choi, J.Y.; Vieira, D.F.; De Muylder. G.; Johnston, J.B.; Chen, S.; Kellar, D.; Siqueira-Neto, J.L.; Roush, W.R.; Podust, L.M.; McKerrow. J.M. Targeting ergosterol biosynthesis in *Leishmania donovani*: essentiality of sterol 14 alpha-demethylase. *PLoS Negl Trop Dis*. 9(3): e0003588, 2015.

Ministério Da Saúde (Ms). Secretaria De Vigilância Em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: MS. (2016) 776.

Miranda, M.M.; Panis, C.; Silva, S.S. ; Macri, A.J.; Kawakami, Y.N. Hayashida, H.T.; Madeira, B.T.; Acquaro, J.R.; Nixdorf, L.S.; Pizzatti, L.; Ambrósio, R.S.; Cecchini, R. Arakawa, S.N.; Verri JR., A.W.; Costa, C.I.; Pavanelli, R.W. Kaurenoid Acid Possesses Leishmanicidal Activity by Triggering a NLRP12/IL-1 $\beta$ /cNOS/NO Pathway. *Mediators of Inflammation*. 1-10, 2015.

Miro, G.; Oliva, G.; Cruz, I.; Canavate, C.; Mortarino, M.; Vischer, C.; Bianciardi, P. Estudo clínico multicêntrico controlado para avaliar a eficácia e segurança de miltefosina e alopurinol para leishmaniose canina. *Veterinary Dermatology*. 20 (5-6): 397-404, 2009.

Miró, G.; Gálvez, R.; Fraile, C. et al. Infectividade para *Phlebotomus perniciosus* de cães parasitados naturalmente com *Leishmania infantum* após diferentes tratamentos. *Vetores de parasitas*. 4:52, 2011. Misra, S., Naskar, K., Sarkar, D., Ghosh, D.K. Role of Ca<sup>2+</sup> ion on *Leishmania*–macrophage attachment. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 102: 13–18, 1991.

Moore, E.M.; Lockwood, D.N. Treatment of visceral leishmaniasis. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2(2): 151-158, 2010.

Moosaviana, S.A.; Fallah, M.; Jaafari, M.R. The activity of encapsulated meglumine antimoniate in stearylaminebearing liposomes against cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice. *Experimental Parasitology*. 200: 30-35, 2019.

Nogueira, F.S.; Avino, V.C.; Galvis-Ovallos, F.; Pereira-Chioccola, V.L.; Batistella Moreira, M.A.; Romariz, A.P.P.L.; Molla, L.M.; Menz I. Uso de miltefosina no tratamento da leishmaniose visceral canina causada por *Leishmania infantum* no Brasil. *Vetores de parasitas*. 12:79, 2019.



Navarro, P.; Sánchez-Moreno, M.; Marín, C.; García-España, E.; Ramírez-Macías, I.; Olmo, F.; Rosales, J.M.; Gómez-Contreras, F.; Yunta, J.M.R.; Gutierrez-Sánchez, R. In vitro leishmanicidal activity of pyrazole-containing polyamine macrocycles which inhibit the Fe-SOD enzyme of *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis* species. *Parasitology*. 1-13, 2014.

Nery, G.; Becerra, D.R.D.; Borja, L.S.; Magalhães-Junior, J.T.; Souza, B.M.P.S.; Franke, C.R.; Veras, P.S.T.; Lorangeira, D.F.; Barroun-Melo, S.M. Avaliação da infectividade parasitária a *Lutzomyia longipalpis* por xenodiagnóstico em cães tratados para leishmaniose visceral naturalmente adquirida. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 7(37):701-707, 2017.

Noli, C.; Auxilia, S.T. Tratamento da Leishmaniose visceral canina do Velho Mundo: uma revisão sistemática. *Veterinária Dermatologia*. 16 (4); 213-32, 2005.

Novo, S.P.C.; Leles, D.; Bianucci, R.; Araujo, A. *Leishmania tarentolae* molecular signatures in a 300 hundred-years-old human Brazilian mummy. *Parasites & Vectors* 8:72. 2015.

Núñez-Vergara, L.J.; Squella, J.A.; Bollo-Dragnic, S.; Marín-Catalán, R.; Pino, L.; Díaz-Araya, G.; Letelier, M.E. Isradipine and lacidipine: effects in vivo and in vitro on *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. *General Pharmacology* 30, 85–87, 1998.

Oliveira, G.G.; Castilho, M.O.; Souza, A.I. Calcium, phosphorus, urinary fractional excretion of phosphorus and parathormone in dogs with visceral leishmaniasis. *Acta Veterinaria Brasilica*. 14(3):180-184 2020.

OMS (2015). Leishmaniasis. Nota descritiva N°375.

OMS (2019). Leishmaniasis. 14 mar. 2019. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/>

OPAS. United, Washington (DC): OPAS; 2013 (*Official Document* 345).

Paixão-Marques, M.S.; Alves-Martin, M.F.; Guiraldi, L.M.; Wesley José dos Santos, W.J.; Lemos, F.A.; Sánchez, G.P.; Richini-Pereira, V.B.; Lucheis, S.B. First isolation of *Leishmania infantum* by blood culture in bovines from endemic area for canine visceral leishmaniasis. *Parasitology*. 146,7: 911–913, 2019.

Palit, P.; Ali, N. Oral therapy with amlodipine and lacidipine, 1,4- dihydropyridine derivatives showing activity against experimental visceral Leishmaniasis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 52, 374–377, 2008.

Palic, S.; Bhairosing, P.; Beijnen, J.H; Dorloa, T.P.C . Systematic Review of Host-Mediated Activity of Miltefosine in Leishmaniasis through Immunomodulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 63(7): e02507-18, 2019.

Passantino, A.; Russo, M and Coluccio, P. Canine leishmaniosis and euthanasia in Italy: a critical legal-ethical analysis. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2010, 29 (3), 537-548. 2010.

Podinovskala, Maria and Descoteaux, Albert. *Leishmania* and the macrophage: a multifaceted interaction. *Future Microbiol.* (2015) 10(1), 111–129



Poinar Jr., G. *Lutzomyia adiketis* sp. n. (Diptera: Phlebotomidae), a vector of *Paleoleishmania neotropicum* sp. n. (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) in Dominican amber. *Parasites & Vectors*, 1:22. 2008.

Poinar Jr., G.; Poinar, R. *Paleoleishmania proterus* n. gen., n. sp., (Trypanosomatidae: Kinetoplastida) from Cretaceous Burmese Amber. *Protist*. 155, 305–310, 2004.

Rath, S.; Trivelin, L.A.; Imbrunite, T.R.; Tomazela, D.M.; Nunes de Jesús. M.; Marzal, P.C. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Quim. Nova*, Vol. 26 (4): 550-555, 2003.

Reimão, J.Q.; Scotti, M.T.; Tempone, A.G. Anti-leishmanial and antitrypanosomal activities of 1,4-dihydropyridines: in vitro evaluation and structure–activity relationship study. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 18: 8044–8053, 2010.

Regli, I.B.; Fernández, O.L.; Martínez-Salazar, B.; Gómez, M.D.; Saravia, N.G.; Tacchini-Cottier, B. Resistance of *Leishmania (Viannia) Panamensis* to Meglumine Antimoniate or Miltefosine Modulates Neutrophil Effector Functions. *Frontiers in Immunology* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) 1. 9:1-11, 2018.

Ribeiro, J.B.P.; Miranda-Vilela, A.L.; Graziani, D.; Gomes, M.R. A.; Amorim, A.A.R.; Garcia, R.D.; Souza Filho, J.; Tedesco, A.C.; Lucas Primo, F.; Moreira, J.R.; Lima, A.V.; Sampaio. R.N.R. Evaluation Of The Efficacy Of Systemic Miltefosine Associated With Photodynamic Therapy With Liposomal Chloroaluminium Phthalocyanine In The Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis Caused By *Leishmania (L.) Amazonensis* In C57BL/6 Mice. *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*, 13:282- 290, 2016.

Ribeiro, J.B.P. ; A.L. Miranda-Vilela, A.A.S. Amorim, R.D. Garcia, J.R. Moreirac, C.M. Gomes, G.H.S. Takanod, G.M. Farias De Oliveirae, A.V. Lima, I.C.R. Da Silvag, R.N.R. Sampaio. Study of the efficacy of N-methyl glucamine antimoniate (SbV) associated with photodynamic therapy using liposomal chloroaluminium phthalocyanine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (L.) amazonensis* in C57BL6 mice. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 26: 261–269, 2019.

Rocha GP, Petroni TF. Leishmaniose Visceral e Tegumentar Americana. *Revista Saúde Uni Toledo*. 1(02): 40-55, 2017.

Rosário, M.S.; Oliveira, M.L.; Lima. C.L.; Vieira, M.V.; Carneiro, J.A.; Marques da Costa, F. . Doenças tropicais negligenciadas: caracterização dos indivíduos afetados e sua distribuição espacial. *Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde*, Vitória, 19(3): 118-127, 2017.

Safjanova, V.M. 1982 Classification of the genus *Leishmanis* Ross. Chapter 11 (in Russian). In: The leishmaniasis. Protozoology, Academy of Sciences, USSR. *All Union Society of Protozoologists. Lennigrad*. Pp.95-101 Parte. 7.

Sbroglio, L.L.; Maiolini, V.M.; Rabelo, I.M.M.A.; Giraldelelli, G.A.; Tuccori, L.P.; Cunha, R.G.. Mucocutaneous leishmaniasis in a cocaine user: diagnostic and therapeutic knowledge. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 53: e40, 202. 2020

Shital ; Charu Gupta; Anuja Krishnan and Angamuthu Selvapandiyan. Factors Affecting Leishmania infection in Sand Fly. *Springer Nature*, pp. 63-79, 2024.

Silva R. J.; Amorim A. A.; Santos J. H. F.; Lima A. J.; Lima B. J.; Beretta A.A.; Borges M.V.. Leishmanicidal and immunomodulatory properties of Brazilian green propolis extract (EPP-AF) and a gel formulation in a pre-clinical model. *Front. Pharmacol.*, 08 February 2023 Sec. *Ethnopharmacology Volume 14 - 2023* | <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1013376>

Singh, S.; Kumari, V.; Singh, N. Predicting kala-azar disease manifestations in asymptomatic patients with latent *Leishmania donovani* infection by detection of antibody against recombinant K39 antigen. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 9, 568e572, 2002.

Singh, B.; Sundar S. Leishmaniosis: vaccine candidates and perspectives. *Vaccine*. 30 (26): 3834-42, 2012.

Soto, J.; Soto, P.; Ajata, A.; Rivero, D.; Luque, C.; Tintaya, C.; Bermanm, J. Miltefosine Combined with Intralesional Pentamidine for *Leishmania braziliensis* Cutaneous Leishmaniasis in Bolivia. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*. 99(5), 2018, pp. 1153–1155

Steverding, D.. The history of Leishmaniasis. *Parasites & Vectors* 10:82, 2017.

Soares, V.B.; De Almeida, A.S.; Sabroza, P.C.; Vargas, W.P. Vigilância epidemiológica da leishmaniose tegumentar: análise territorial local. *Revista de Saúde Pública*. 1-11, 2017.

Sousa-Batista, A.J.; Coutinho, C.C.; Do Carmo, F.S.; Albernaz, M.Z.; Santos-Oliveira, R. Polycaprolactone Antimony Nanoparticles as Drug Delivery System for Leishmaniasis. *American Journal of Therapeutics*. 26: e12–e17, 2019.

Sundar, S.; Chakravarty, J. Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy *Expert Opinion on. Pharmacotherapy*. 14(1):53-63, 2013.

Sundar,S.; Chakravarty, J. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16: 1-16, 2014.

Sundar, S; Chakravarty, J. Investigational drugs for visceral Leishmaniasis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 24(1):43-59, 2015.

Stuart, K.; Brun, R.; Croft, S.; Fairlamb, A.; Gurtler, R.E.; McKerrow, J.; Reed, S.; Tarleton, R. Kinetoplastids: related protozoan pathogens, different diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 118, 1301–1310, 2008.

Stauch, A.; Duerr, H.P.; Picado, A.; Ostyn, B.; Sundar, S.; Rijal, S.; Boelaert, M.; Dujardin, J.C.; Eichner, M. Model-based investigations of different vector-related intervention strategies to eliminate visceral leishmaniasis on the Indian subcontinent. *PLoS Neglected. Tropical. Diseases*. 8 e2810, 2014.

Taylor, M. A.; Coop, R. L.; Wall, R. L. *Veterinary Parasitology*. 4. ed. [s.i]: Wiley Blackwell, 2016.

Teles A.P.S.; Herrera, H.M.; Ayres, F.M.; Brazuna, J.C.M.; de Abreu, U.G.P. Fatores de risco associados à ocorrência da leishmaniose visceral na área urbana do Município de Campo Grande/MS. *Hygeia*. 11 (21):35-48, 2015

Tempone, A.G.; Taniwaki, N.N.; Reimão, J.Q. Antileishmanial activity and ultrastructural alterations of *Leishmania (L.) chagasi* treated with the calcium channel blocker nimodipine. *Parasitology Research* 105, 499–505, 2009.



Tluman, T.S.; Santos, A.O.; Ueda-Nakamura, T.; Filho, B.P.; Nakamura, C.V. Recent advances in leishmaniasis treatment. *International Journal of Infectious Diseases*. 15: e525–e532, 2011.

Tiwari, N.; Gedda, M.R.; Tiwari, V.K.; Singh, S. P.; Singh, R.K. Limitations of current therapeutic options, possible drug targets and scope of natural products in control of leishmaniasis. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 18, 26–41, 2017.

Toledo Junior, A.; Daher, A.B.; Amaral, T.A.; Carvalho, S.F.G.; Romero, G.A.S.; Rabello, A. Poor response to azithromycin in cutaneous leishmaniasis leading to a premature interruption of a multicentric phase III clinical trial in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 47(6): 756-762, 2014.

Tonhati, W. Tratamento para leishmaniose é eficiente, mas ainda é caro para a maioria. *Jornal Midiamax*, Campo Grande, 10 jul. 2018. <https://www.midiamax.com.br/cotidiano/2018/tratamento-para-leishmaniose-e-eficiente-mas-ainda-e-carro-para-maioria>.

Torres, D.C.; Adai, V.; Ribeiro-Alves, M.; Romero, G.A.; Arévalo, J.; Cupolillo, E.; Dujardin, J.C. Targeted gene expression profiling in *Leishmania braziliensis* and *Leishmania guyanensis* parasites isolated from Brazilian patients with different antimonial treatment outcomes. *Infection, Genetics and Evolution*. 10:727–733, 2010.

Travi, B.L.; Cordeiro-Da-Silva, A.; Dantas-Torres, F.; Miró, G. Leishmaniose visceral canina: diagnóstico e manejo do reservatório que vive entre nós. (2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006082>.

Uribe-Restrepo, A.; Cossio, A.; Desa, M.M.; Davalos, D.; Del Mar Castro, M.I Interventions to treat cutaneous leishmaniasis in children: A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 1-16, 2018.

Vasconcelos, J.M.; Gomes, C.G.; Sousa, A.; Teixeira, A.B.; Lima, J.M. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. *RBAC*. 50:221-7, 2018.

Vera, A.M.; Casadiego, O.A.; Mantilla, J.C.; Escobar, P. Evaluación De Formulaciones De Ketoconazol Para Uso Tópico En Leishmaniasis Cutánea Por *Leishmania* (Viannia). *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2018; 35(3): 476-82.

Viana, A.G.; Mayrink, W.; Fraga, C.A.C.; Silva, L.M.; Domingos, P.L.B.; Bonan, P.R.F.; De Paula, A.M.B.; Botelho, A.C.C. Histopathological and immunohistochemical aspects of American cutaneous leishmaniasis before and after different treatments. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. 88 (2013) 32-40.

Vieira-Araújo, M.F.; Rondon, M.C.F.; Vieira, P.G.I.; Mendes, P.N.F.; Freitas, C.C.J.; Morais, M.S. Sinergism between Alkaloids Piperine and Capsaicin with Meglumine Antimoniate against *Leishmania infantum*. *Experimental Parasitology*. 188: 79-82, 2018.

Vieira, A.F.; Alvarenga, T.F.F.; Oliveira, S.F.C.; Coelho, E.G.; Teixeira, M.C.; Moscon, L.A.; Rondon, D.A.; Pereira, C.M. 14(8): 163, 2020.

Yan, S.C.; Li, F.; Ding, K.; Sun, H. Reduction of pentavalent antimony by trypanothione and formation of a binary and ternary complex of antimony (III) and trypanothione. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 8:689-697, 2003.



WSPA (2011). Leishmaniose visceral canina: um manual para o clínico veterinário. *Sociedade Mundial de Proteção Animal*. 2011.

Weywers W.B. *Leishmania* brief remainder of this life and work on the occasion of his 150 th birthday. *The American Journal of Dermatopathology*. 38: 436-44, 2016.

Wijnant, G.J.; Bocxlaer, K.V.; Yardley, V.; Harris, A.; Alavijeh, M.; Silva-Pedrosa, R.; Antunes, S.; Mauricio, I.; Murdan, S.; Crofta, S.L. Comparative efficacy, toxicity and biodistribution of the liposomal amphotericin B formulations Fungisome® and AmBisome® in murine cutaneous leishmaniasis. *Drugs and Drug Resistance*. 8: 223–228, 2018.

World Health Organization. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected diseases. Geneva: WHO; 2015. 191p.

World Health Organization. Leishmaniasis. <http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/> 2018.

Zhang, J.R.; Guo, X.G.; Chen, H.; Liu, J.L.; Gong, X.; Chen, D.L.; Chen, J.P. Pathogenic *Leishmania* spp. detected in lizards from Northwest China using molecular methods. *BMC Veterinary Research* 15:446, 2019.