

Análise dos benefícios do desenvolvimento de vacinas contra leishmaniose em relação ao tratamento clássico

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.018-043>

Lucas Rocha Santana da Silva

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

Luiza Rocha Santana da Silva

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

Yane Keli dos Santos Costa

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

Fabiane Holanda Batista Porfírio da Rocha

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

Vitória Faustino Araujo de Sousa

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

Lívia Messias Pereira

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

João Pedro Fais

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

João Victor Barros Araújo

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

Suzane Nunes Barreto de Andrade

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

Tiago Pinto Siriano

Acadêmicos de Medicina da Universidade de Gurupi – UnirG

RESUMO

Introdução: O tratamento da leishmaniose em humanos enfrenta desafios como resistência aos fármacos e abandono do tratamento. Nesse contexto, a busca por uma vacina eficaz se mostra crucial como medida profilática. Este estudo compara tratamento medicamentoso e vacinação.

Metodologia: Realizou-se uma revisão integrativa com os descritores "leishmaniose", "tratamento", "vacina" e "prevenção" em bases de dados como PUBMED, Scielo, Medscape e DATASUS Tabnet. **Resultado:** O tratamento medicamentoso inclui três linhas de medicamentos, cada uma com desafios distintos. Por outro lado, a vacinação é vista como medida primordial de imunoprofilaxia, com diferentes gerações de vacinas, incluindo as baseadas no DNA do parasito. **Discussão:** Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a necessidade de um tratamento eficaz e acessível é premente. A vacinação apresenta vantagens em custo e eficácia, porém são necessários mais estudos para consolidar essa forma de prevenção. **Considerações Finais:** Investir em vacinas contra a leishmaniose oferece vantagens em custo e eficácia comparado ao tratamento medicamentoso. Diante das falhas do tratamento convencional, a vacinação emerge como uma promissora estratégia de prevenção.

Palavras-chave: Leishmaniose, Tratamento Medicamentoso, Vacina, Profilaxia.

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose trata-se de uma doença infecciosa e inflamatória que a depender do quadro, pode acometer desde pele e mucosas até órgãos viscerais - fígado, baço e medula óssea, possui como agente etiológico, o protozoário do gênero *Leishmania*, e é transmitida entre hospedeiros mamíferos através da picada do inseto flebotômico infectado, pertencente ao gênero *Lutzomyia* (SANTOS et al., 2022). Existe uma variedade de mamíferos que são reservatórios naturais para a *Leishmania*, dentre eles estão: cães domésticos e selvagens, chacais, guaxinins e roedores. Classificada, em 2011, como uma doença tropical negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a manifestação clínica da Leishmaniose em humanos se dá em três tipos de quadros: a leishmaniose tegumentar ou cutânea (LC), leishmaniose mucosa e a leishmaniose visceral (LV) ou calazar (GRIENSVEN et al., 2019).

A leishmaniose tegumentar é caracterizada pela presença de lesões exclusivamente napele de surgimento após período de incubação variável de dez dias a três meses com a presença de uma pápula eritematosa que progride lentamente para nódulo, acompanhada por adenopatia regional, sendo comum a presença úlceras de bordas elevadas. Além disso, o quadro é geralmente assintomático (GONTIJO et al., 2003).

Acerca da leishmaniose mucosa, esta é resultado da progressão do quadro de leishmaniose tegumentar, consequência da invasão hematogênica e/ou linfática do parasita. Em quase todos os casos, é possível observar o comprometimento da mucosa nasal e oral. Em contrapartida, na leishmaniose visceral humana, os principais sinais e sintomas são esplenomegalia, hepatomegalia, palidez, fraqueza, febre intermitente, podendo levar a óbito em até 90% dos casos não tratados (CAVALCANTE et al., 2022).

Quanto à sua distribuição geográfica, constitui-se como “um problema sanitário em países tropicais e subtropicais, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia), com registro anual de 0,7 a 1,3 milhão de casos novos, no entanto, é mais frequente nos países da América do Sul” (OLIVEIRA, 2022).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 90% dos casos de leishmaniose visceral são reportados em Bangladesh, Brasil, Nepal, Índia e Sudão. A leishmaniose mucocutânea afeta predominantemente o Brasil, Bolívia e Peru, representando cerca de 90% dos casos. Enquanto isso, aproximadamente 90% dos casos de leishmaniose cutânea são registrados no Afeganistão, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria (RATH et al., 2003).

Assim, diante do excerto exposto anteriormente, é possível destacar o Brasil como um celeiro da leishmaniose, e que se confirma perante registros do DATASUS (2024) que medem um quantitativo de 50.438 casos de LV e 296.353 casos de LTA, no período entre 2008 a 2022, dos quais, 9.218 casos de leishmaniose visceral e 129.426 casos de leishmaniose tegumentar americana, deram-se somente na Região Norte do país, local de maior endemicidade da Leishmaniose no Brasil.

Durante a análise espacial da ocorrência de leishmaniose, o DATASUS (2024) destaca que 65,1% dos casos de LV são de pacientes do sexo masculino e, em relação à LTA, a proporção aumenta para os expressivos 75,5%. Isso está associado, provavelmente, ao tipo de trabalho que desenvolvem.

No que se refere à idade, a faixa etária mais acometida é a dos adultos entre 20 e 59 anos, visto que correspondem a uma parcela de 48% de todas as infecções de LTA no estado. Tal cenário não se reflete na LV, em que 39,2% de todos os casos estão na faixa etária infantojuvenil, dos 0 aos 19 anos.

Ademais, no que se reflete ao tratamento da leishmaniose, este é voltado à via medicamentosa. No entanto, experimentos recentes possibilitaram avanços em relação à vacinação acerca da doença em questão. Nesse sentido, estudos voltados à imunização vacinal são fulcrais devido à crescente resistência, toxicidade e altos custos das drogas atualmente utilizadas no tratamento dessa doença (GHORBANI & FARHOUDI, 2018).

Em face a essa enfermidade, o tratamento medicamentoso conta com inúmeras drogas com várias propriedades que possuem suas respectivas vantagens e restrições. Diante disso, os medicamentos de primeira linha incluem os antimoniais pentavalentes (Sb5+), de uso consolidado e que se constituem como a base da quimioterapia anti-leishmania. Além disso, como medicações de segunda linha, estão a pentamidina e a anfotericina B, usadas como opções de escolha após os antimoniais (CROFT et al., 2003; SUNDAR, 2001).

Outrossim, a miltefosina, opção de terceira linha de tratamento, é um agente anticâncer registrado para o tratamento da forma cutânea e visceral da doença, sendo notória sua eficácia oral e o curto período de tratamento como as principais vantagens deste medicamento (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

Nesse contexto, estudos relacionados ao tratamento contra a leishmaniose foram desenvolvidos, sendo importante destacar a relevância do tratamento medicamentoso. Entretanto, em um caminho paralelo, está a aplicabilidade de vacinas, bem como a importância de se desenvolver novos estudos a respeito, com o intuito de aumentar a sua eficácia a longo prazo.

O presente estudo visa promover uma análise dos benefícios do desenvolvimento da vacinação anti-leishmania em comparação com o tratamento medicamentoso clássico para a leishmaniose.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa que utilizou como base de dados artigos das plataformas Pubmed, Scielo, MedScape e DynaMed com os descritores “leishmaniose”, “tratamento” e “vacina”. Foram realizadas buscas no Sistema de Informação Ambulatorial - SIA/SUS e na plataforma de dados DATASUS Tabnet, sendo considerados os dados relativos à idade e gênero na elucidação das informações.

Além disso, como critérios de inclusão, foram considerados artigos de revisão sistemática e metanálise em português e inglês. Como critérios de exclusão, artigos de revisão narrativa, perfil epidemiológico, revisões integrativas e relatos de caso durante a busca nas plataformas.

3 RESULTADOS

A leishmaniose, uma doença infectoparasitária inflamatória que acomete desde os tecidos mais superficiais (tegumentar e mucosa) até a corrente sanguínea e órgãos viscerais, possui um tratamento farmacoterápico dividido em 1º, 2º e 3º linha, sendo o antimônio pentavalente (Sb5+), o principal fármaco de escolha no tratamento anti-leishmania, produzido.

Entretanto, estão entre os principais fatores que colocam em questionamento a viabilidade deste meio de tratamento: o uso exacerbado das medicações orais, o alto custo de determinados fármacos, o risco de toxicidade e efeitos colaterais (AMARAL & CHAVES, 2021).

Os antimoniais apresentam duas preparações disponíveis, o estibogluconato de sódio (Pentostam[®]) e o antimoniato de meglumina (Glucantime[®]) com eficácia semelhante para o tratamento das formas cutânea e mucocutânea da leishmaniose (BERBERT et al., 2018).

O estibogluconato de sódio tem sido utilizado no tratamento da leishmaniose cutânea e mucocutânea nos Estados Unidos e no tratamento da leishmaniose visceral, exceto na Europa e regiões da Índia onde há resistência a ele. Eventualmente, os pacientes tratados podem ser internados quando o antimônio pentavalente é administrado, visto que deve haver uma avaliação periódica da condutância cardíaca com monitorização eletroencefalográfica (EEG) e realização de exames laboratoriais - hemograma, teste de função renal, níveis de amilase, lipase e transaminases séricas (STARK, 2023).

Além do uso sistêmico, os antimoniais podem ser administrados por infiltração intralesional com intuito de elevar a concentração do antimônio na lesão - este processo pode ser realizado com solução de 1-3 ml do antimônio em um ciclo a cada cinco a sete dias podendo ser repetido de duas a cinco vezes (VRIES, 2015).

Entretanto, estudos confirmam que o risco de toxicidade hepática e renal pode acarretar problemas de saúde crônicos para os pacientes em uso dos antimoniais. Além disso, ao longo de seis décadas de uso de antimoniais, o parasita teve tempo suficiente para desenvolver mecanismos de resistência. Estes incluem, a prevenção da ativação das drogas, a diminuição da absorção pelo parasita, o aumento do efluxo de drogas e a alta carga de tiol em macrófagos (TASLIMI et al., 2016).

Na segunda linha de fármacos de escolha para tratamento anti-leishmania estão a anfotericina B e a pentamidina. A primeira é eficaz contra a doença mucocutânea resistente ao antimônio pentavalente e na leishmaniose visceral, porém tem o uso limitado em reflexo ao risco de toxicidade (OPAS, 2023).

Já a segunda apresenta recomendação condicional no tratamento sistêmico para pacientes com a forma cutânea da doença que consiste no uso de Isetionato de pentamidina intramuscular com 4 - 7mg/kg/dia em três doses aplicadas a cada 72 horas (OPAS, 2023).

Diante disso, surgiram novas preparações lipídicas mais recentes: complexo lipídico de anfotericina B, dispersão coloidal de anfotericina B e anfotericina B lipossomal (MARTINEZ, 2006). Sendo esta última, fortemente recomendada para tratamento de LV em pacientes pediátricos e imunocomprometidos na região das Américas (OPAS, 2023).

Em continuidade, a anfotericina B lipossomal têm sido eleita como droga de escolha para a LV devido ao rápido metabolismo e menor toxicidade. Isso é percebido pela capacidade de circulação do fármaco no corpo por um período maior de tempo e penetração nos tecidos de forma mais eficaz por ser uma partícula pequena (GHORBANI & FARHOUDI, 2018).

Quanto aos níveis de hepatotoxicidade e, sobretudo, nefrotoxicidade, este medicamento se mostra superior à anfotericina B convencional por apresentar menor depuração renal, já que consegue retê-la em sua arquitetura lipossomal por mais tempo em comparação à forma clássica (ADLER-MOORE & PRO, 2009).

Já a pentamidina intramuscular, eficaz contra a LV, é a droga de escolha para tratar *L. (Viannia) guyanensis* na Guiana Francesa, onde a resistência aos antimoniais é prevalente (STARK, 2023).

Em um estudo de Amato (1997), dezessete pacientes diagnosticados com leishmaniose cutâneo mucosa foram submetidos a uma terapia de pentamidina (4mg/kg) em dias alternados, resultando em cicatrização das lesões em dezesseis indivíduos (94,1%). Este resultado demonstra a eficácia do referido tratamento para casos de leishmaniose resistentes aos antimoniais e à anfotericina B.

Entretanto, uma desvantagem importante para a pentamidina é a necessidade de ser aplicada por via IM profunda, em âmbito ambulatorial, face à possibilidade de efeitos colaterais imediatos, como a hipoglicemia e surgimento de reações (plastrões) nos locais das aplicações, se a administração for superficial. Somado a isso, mecanismos de resistência e toxicidade resultaram na perda de espaço para a anfotericina B (NEVES et al., 2011; GHORBANI & FARHOUDI, 2018).

Na terceira linha de medicações anti-leishmania, está a miltefosina (hexadecil 2-etil fosfato), um agente anticancerígeno e de terapia acessível, administrada por via oral e bem tolerada para a LV. A miltefosina é o único agente oral que demonstrou ser eficaz contra a leishmaniose e é liberado para pacientes pediátricos acima de 12 anos, com peso superior a 30kg, e adultos (DUTHIE & REED, 2014).

Partindo do ponto de vista analítico, estudos de medicamentos de fase 2 e 3 na Índia mostraram que a miltefosina administrada por via oral foi 95-97% eficaz na cura de pacientes com leishmaniose visceral indiana. O tratamento oral de 2,5 mg/kg/dia com duração de 4-6 semanas foi geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos incluíram desconforto gastrointestinal e níveis elevados de creatinina, resolvidos com a interrupção da terapia (STARK, 2023).

Outro ensaio, este de fase IV, de 2011, em Bangladesh, concluiu que a monoterapia com miltefosina oral (2,5 mg/kg/dia) durante 28 dias é eficaz no tratamento da LV em crianças e adultos. Porém, em virtude da longa meia-vida, constitui-se como uma droga teratogênica e com potencial de resistência (STARK, 2023; KEYNAN et al., 2008).

Nesse sentido, destaca-se que a maioria dos medicamentos anti-leishmania são altamente tóxicos, apresentam problemas de resistência ou requerem hospitalização, sendo, portanto, inadequados (FREITAS-JÚNIOR et al., 2012). Em via contrária, a vacinação tem o potencial de fornecer não apenas proteção a longo prazo contra doenças, mas também pode impactar os reservatórios infecciosos para reduzir a transmissão (DUTHIE et al., 2016).

Tal fato se aplica porque as vacinas são meios eficazes de indução de resposta imune visando produzir imunoglobulinas e linfócitos de memória para o controle da infecção. Além disso, essas vacinas estimulam a imunidade humoral e celular, especialmente uma forte resposta Th1 e células de citotoxicidade (DUTHIE et al., 2016).

Em adição, a vacinação consiste como uma estratégia econômica de prevenção a doenças infecciosas e, portanto, surge como uma ferramenta relevante no combate à leishmaniose. Atualmente, existem diferentes formas de vacinas: vacinas mortas - atenuadas, recombinantes, subunidades, VLP (partículas semelhantes a vírus) e vacinas de DNA (NOAZIN et al, 2008).

Segundo a FIOCRUZ (1997), a tentativa de imunoprofilaxia contra leishmaniose acontece há mais de 100 anos, sendo que as primeiras experiências datam por volta do ano de 1912, quando Charles Morley Wenyon inoculou-se com resíduos provenientes de uma lesão de Botão do Oriente, obtendo lesões típicas em determinado período após tal evento. Ao ocorrido dá-se o nome de “leishmanização”.

Partindo da concepção supracitada, podemos identificar a forte “raiz” imunológica desse acontecimento. O que ocorreu com o botânico Charles pode ser explicado pelo papel importante das células dendríticas nesta reação imunológica, visto que são potentes células apresentadoras de antígenos profissionais (APCs) que ligam efetivamente as respostas inata e adaptativa pois, ao serem ativadas, sofrem maturação e dão início a respostas imunes pela apresentação de antígenos às células T, mediante complexo maior de histocompatibilidade (MHC) (NUNES et al., 2023).

Desse modo, as vacinas surgem como meios tão eficazes e econômicos quanto o modelo de imunização supracitado para prevenir doenças infecciosas. As três gerações de vacina anti-leishmania surgiram apresentando o objetivo comum de tornar a leishmaniose, independente de sua classificação, uma doença evitável e prevenível (SILVA et al., 2013).

Ghorbani & Farhoudi (2018) classificam as vacinas contra leishmaniose em três gerações - a primeira geração compreendida por vacinas com a forma morta do parasito, a segunda geração composta de vacinas modificadas em que genes específicos foram retirados e uma terceira geração, na qual as vacinas eram produzidas à base do DNA do parasito.

Assim, na primeira geração de vacinas contra a leishmaniose (*L. major*, *L. amazonensis* e *L. mexicana*) estão as formulações autoclavadas e as compostas por parasitas inteiros inativados. Estas vacinas podem ser produzidas de maneira economicamente viável em países em desenvolvimento, apresentando uma vantagem atrativa que motiva a exploração da preparação pentavalente proposta no Brasil por Armijos e colaboradores (2003). A inativação do parasita foi executada utilizando mertiolato, resultando na vacina conhecida como Leishvaccine®, que não incluiu adjuvantes (ARMIJOS et al., 1998).

Outra abordagem consistiu em uma formulação de vacina autoclavada, que demonstrou resultados de imunogenicidade semelhantes. Na Venezuela, uma vacina contendo

L. mexicana misturada com o adjuvante *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) foi desenvolvida e aplicada como uma estratégia de imunoterapia em pacientes com LC, mas investigações profiláticas dessas vacinas permanecem inconclusivas devido à falta de resultados aceitáveis (GHOURBANI & FARHOUDI, 2018).

A segunda geração utiliza-se de vacinas com parasitos modificados, nas quais genes essenciais, como timidilato sintase, diidrofolato redutase, cisteína proteinase e/ou transportador de biopterina, foram eliminados. Quando utilizados, são capazes de induzir respostas imunes adaptativas adequadas, resultando em uma infecção inativada e, conseqüentemente, ausência de doença em indivíduos vacinados (KEDZIERSKI et al., 2006). As modificações genéticas incluem a introdução de “cassetes suicidas” no genoma da *Leishmania* e, embora haja considerações éticas sobre desafios vivos em abordagens terapêuticas, estudos sugerem que respostas imunitárias contra patógenos vivos podem proporcionar imunidade duradoura (KEDZIERSKI et al., 2006).

Outra classe de vacinas da segunda geração são as vacinas extraídas de *Leishmania*, a exemplo da Leishmune®, concebidas para a leishmaniose visceral canina, utilizando *L. donovani* purificada. Apesar de efeitos promissores, obstáculos, como dificuldades em ensaios clínicos, impediram o avanço para as fases II e III. Em continuidade, nesta geração foram desenvolvidas vacinas à base de bactérias e vírus recombinantes como veículos de entrega para antígenos de *Leishmania*. Essas vacinas bacterianas e virais mostraram resultados promissores, indicando respostas imunes específicas (AFRIN et al., 2002).

Em continuidade, dentre as vacinas de segunda geração está a *Leishmania* não patogênica, como a *L. tarentolae*, que foi estudada como veículo de entrega de antígenos para formulação de vacina mediante um novo antígeno de recombinação. Entretanto, exigirá mais estudos em modelos de roedores, com também a necessidade de compreender se o parasita pode realmente replicar-se dentro do hospedeiro mamífero, garantindo uma estimulação adequada da resposta imune, sem causar qualquer alteração patológica (BANDI et al., 2023).

A terceira geração de vacinas considera o uso de antígenos purificados de *Leishmania*, pois além de estudos indicarem que as vacinas de DNA são mais estáveis, elas também apresentam um menor custo de produção em comparação com as vacinas de proteínas recombinantes (SUSCHAK et al., 2017).

A distribuição dessas vacinas não requer uma cadeia de frio, proporcionando flexibilidade na combinação de diferentes genes em um único produto. O mecanismo de ação das vacinas de DNA envolve a ativação da imunidade inata por meio de sequências de CpG não metiladas, levando à expressão prolongada das proteínas recombinantes (PALATNIK-DE-SOUSA, 2008).

Por fim, antígenos previamente mencionados foram testados como vacinas individuais em combinações, demonstrando resultados promissores em estudos pré-clínicos. No entanto, ensaios clínicos de Fase III ainda não estão disponíveis para validar completamente a eficácia dessas vacinas. A segunda geração de vacinas, incorporando antígenos nativos, poderia ampliar significativamente a eficácia média das vacinas, destacando a necessidade de estudos e ensaios clínicos adicionais na Fase III no futuro próximo (GHOUBONI & FARHOUDI, 2018).

4 DISCUSSÃO

Existem diversas abordagens terapêuticas para o tratamento da leishmaniose, porém, as opções disponíveis atualmente não são suficientes para alcançar a erradicação completa desta infecção. É possível que a terapia medicamentosa seja capaz de suprimir as infecções de forma imediata (DUTHIE et al., 2016; SILVA et al., 2013). No entanto, tem sido restrita devido aos efeitos colaterais adversos e a biodisponibilidade (DUTHIE et al., 2016).

Nesse contexto, a indústria farmacêutica tem investido pouco no desenvolvimento de novos medicamentos para tratar essa doença. No Brasil, a droga de escolha ainda é o antimônio de metilglucamina, cuja vantagem é poder ser administrado ao nível ambulatorial, diminuindo, assim, os riscos associados à hospitalização (TEIXEIRA et al., 2023). Vale ressaltar que os derivados do antimônio, usados como leishmanicidas muito eficazes, são comercializados desde 1945 (STECK, 1978). Com o passar do tempo desde o seu lançamento no mercado, é evidente que as baixas dosagens e os tratamentos descontínuos contribuem significativamente para o aumento das formas resistentes do parasita (RATH, 2003).

Embora o seu mecanismo de ação, estrutura química e composição não sejam completamente esclarecidas, existem evidências que o antimônio pentavalente seja reduzido *in vivo* à sua forma trivalente, o que justifica a toxicidade da droga, em que é observada uma elevada incidência de eventos adversos que tendem a aumentar no decorrer do tratamento, tais como mialgia, artralgia, náuseas, vômitos e dor abdominal (RATH, 2003). Ainda há uma carência de métodos simples e acessíveis que

possibilitem a especificação de antimônio para determinar o teor de Sb e seus potenciais contaminantes tóxicos (DAGERT et al., 2006).

A anfotericina B, droga de segunda escolha, é o fármaco leishmanicida mais potente disponível no mercado, mas pode provocar toxicidade aguda, hospitalização e custos elevados como principais desvantagens. Como vantagens, ela é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade ao uso de antimoniais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). A anfotericina B tem menor nível de toxicidade em comparação aos antimoniatos, porém o desoxicolato de anfotericina pode provocar reações adversas como reações alérgicas, febre, calafrios e flebite (LOUÇÃO et al., 2018). O surgimento de apresentações lipídicas trouxe mais segurança com diminuição dos efeitos adversos, entretanto tem como barreira para o seu amplo uso o elevado custo, sendo indicada somente nas formas graves e de intolerância aos antimoniatos (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

Segundo Stark (2023) e Teixeira et al. (2023), o que se refere à opção alternativa ao tratamento de segunda linha, a Miltefosina, inicialmente desenvolvida como antineoplásico, apresenta como principal vantagem a administração via oral em comparação com medicamentos por via parenteral amplamente utilizados em países endêmicos para a doença. Além disso, para Costa Filho et al. (2008), a Miltefosina demonstra eficácia em casos graves ou refratários e, em comparação com a N-metil glucamina, é menos tóxica e mais facilmente administrada devido à sua forma oral. Esta característica é de extrema importância nas regiões mais carentes do Brasil, onde a leishmaniose é mais prevalente, como no Norte, Nordeste e Centro-Oeste.

Assim, a adesão ao tratamento tende a ser maior com o uso da Miltefosina. No entanto, é crucial ressaltar uma desvantagem deste fármaco: o potencial efeito teratogênico. Logo, sua prescrição para mulheres em idade fértil deve ser feita com cautela, sendo essencial fornecer orientação sobre o uso de métodos anticoncepcionais nesses casos (COSTA FILHO et al., 2008; MACHADO & PENNA, 2012).

Para Ghorbani & Farhoudi (2018), considerando que a terapia medicamentosa é limitada devido seu alto custo, à toxicidade e aos potenciais efeitos colaterais, pacientes com leishmaniose visceral morrem sem qualquer tratamento. Nesse contexto, a longa duração do tratamento e a disponibilidade são os principais fatores que aumentam a chance de resistência aos medicamentos em países subdesenvolvidos (FREITAS et al., 2012; RAJASEKARAN & CHEN, 2015).

A vacinação contra a leishmaniose visceral tem o potencial de oferecer benefícios adicionais em comparação com a medicação. Enquanto a medicação tende a ser direcionada ao tratamento da doença após a infecção, a vacina busca prevenir a infecção em primeiro lugar, oferecendo uma abordagem preventiva e pró-ativa (SILVA et al., 2013).

Haja vista os processos de imunização associadas às formas de controle da doença anteriormente mencionadas, inúmeros estudos têm evidenciado que as células Th1 secretoras de IFN- γ e TNF- α desempenham um papel fundamental na imunidade contra infecções por leishmaniose, além da capacidade dos neutrófilos em influenciar as respostas imunitárias adaptativas por meio da produção de quimiocinas durante infecções por leishmaniose, resultando no recrutamento de outras células imunitárias (BACELLAR et al., 2002; CONCEIÇÃO et al., 2016; MOLL e BERBERICH, 2001; PETERS et al., 2008).

A vacinação se mostra como um controle mais eficaz a longo prazo, apesar dos resultados atuais não demonstrarem eficácia suficiente para essa terapêutica ser implementada na prática a curto prazo, necessitando de mais estudos que permitam o advento de novas vacinas que atuem de forma preventiva evitando uma sobrecarga no sistema de saúde devido ao aumento do número de casos da doença (JAIN, 2015).

Às vacinas contra leishmaniose desenvolvidas até então apresentam vantagens e desvantagens em sua aplicabilidade prática incluindo baixo custo de produção tornando-a atrativa para o prosseguimento do desenvolvimento, porém ainda existem obstáculos para a padronização e regularização desse tipo de vacina (NOAZIN et al., 2008). Além disso, vacinas com patógenos vivos contendo antígenos especiais ou com o parasita vivo geneticamente modificado, para produzir uma resposta imune duradoura, apresentam controvérsias devido a problemas éticos. Nesse contexto, a utilização dessa abordagem terapêutica para humanos ainda não foi aprovada, dificultando sua consolidação (GHOLAMI, ZAHEDIFARD, RAFATI, 2016; GHORBANI & FARHOUDI, 2018; REQUENA et al., 2004).

Nesse sentido, outra possibilidade seria a vacina extraída de leishmania, também chamada de Leishmune®, que tem como principais vantagens a sua eficiência em combater a leishmaniose visceral, porém ainda esbarra em problemas vinculados a padronização e produção das mesmas (GHORBANI & FARHOUDI, 2018).

Adicionalmente, no estudo conduzido por GONZALO et al. (2002), certas vacinas foram criadas com base em vírus. Algumas dessas incluíam vírus que expressavam o antígeno LACK de *L. infantum*, os quais garantiram forte proteção contra *L. major* em camundongos, e vírus que expressavam a superfície da proteína promastigota de G46/M-2/ PSA-2, conferindo proteção efetiva contra *L. amazonensis*. Os resultados encorajadores dessas estratégias atestaram a habilidade de fortalecer as respostas imunes específicas das células CD4 e CD8 durante o processo de imunização, resultando em um acréscimo significativo de IL-2, IFN- γ e TNF- α nos grupos que receberam as vacinas (GONZALO et al., 2002; RAMÍREZ et al., 2001).

Tais dados corroboram com o estudo de Petitdidier e colaboradores (2016), que evidenciam a importância de recrutar novas abordagens em tecnologia recombinante visando aprimorar a formulação

de vacinas, resultando em produtos mais purificados, estáveis, reprodutíveis e seguros, com potencial redução de reações adversas. A administração das principais proteínas imunogênicas oferece um meio propício para induzir respostas imunes integradas, especialmente contra antígenos protetores específicos.

As vacinas de terceira geração, como as vacinas de DNA, têm demonstrado, em estudos, ser mais estáveis do que as vacinas de proteínas recombinantes. Além disso, têm um custo de produção inferior, indicando um promissor avanço no desenvolvimento e aprimoramento desse tipo de vacina em comparação com outras vacinas e tratamentos mais convencionais (GHORBANI & FARHOUDI, 2018).

Neste contexto, à luz dos aspectos socioeconômicos relevantes para a distribuição epidemiológica da Leishmaniose no Brasil, torna-se evidente a presença de uma clara vulnerabilidade social que dificulta a adesão às opções terapêuticas disponíveis, as quais exigem frequentemente elevado custo e administração precisa. Desse modo, é imprescindível estabelecer medidas de saúde que estejam em consonância com o panorama desta zoonose, com ênfase particular na abordagem específica nas condições socioeconômicas do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Portanto, a implementação de uma intervenção profilática abrangente visando a redução da incidência da doença e a prevenção de novos casos surge como uma estratégia vantajosa.

Considerando esses fatores, Duthie et al. (2016), afirmam que a terapia medicamentosa tem revelado-se ineficaz na erradicação dessa doença. Contudo, a vacinação surge como um meio de proporcionar proteção duradoura e mitigar a transmissão da infecção. Portanto, a implementação de extensivos programas de vacinação se torna imperativa para a redução da incidência da leishmaniose (LUNA & CAMPOS, 2020). Logo, nota-se a importância de investimentos em pesquisa para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, bem como, financiamento e colaboração entre instituições e pesquisadores para acelerar o progresso nessa área (GHORBANI & FARHOUDI, 2018). Visto que ao contrário da medicação, que requer intervenção após a exposição ao parasita, a vacinação pode proporcionar proteção contínua, reduzindo a probabilidade de infecção e contribuindo para a diminuição da transmissão do parasita na comunidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Por fim, a vacina pode potencializar a formação de memória imunológica, resultando na capacidade sustentada do sistema imunológico em identificar e combater o patógeno no futuro, conferindo assim proteção de longa duração (JAIN, 2015). Além disso, é fundamental a iniciativa de práticas educacionais nas comunidades afetadas, as quais podem abranger campanhas de sensibilização sobre a patologia, os modos de transmissão, os sintomas e, quando disponível, a importância da imunização (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Ademais, é crucial evidenciar a relevância do treinamento de profissionais da saúde para o efetivo diagnóstico e tratamento da leishmaniose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos aspectos do tratamento medicamentoso e da vacinação para a Leishmaniose revelou potenciais vantagens no desenvolvimento de vacinas em comparação aos tratamentos medicamentosos. Isso é particularmente relevante em termos de custo, um fator essencial para a implementação de programas de imunização em países em desenvolvimento como o Brasil. Além disso, tornou-se evidente a importância de estudos e do desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais viáveis em termos de eficácia, segurança e custo. Consequentemente, pesquisas indicam que o alto custo, a prolongada duração do tratamento e a disponibilidade são os principais fatores que aumentam a probabilidade de resistência a medicamentos em países subdesenvolvidos.

O Brasil é reconhecido como uma região endêmica para Leishmaniose, apresentando um dos mais altos índices da doença se comparado às regiões circundantes. Essa realidade justifica o desenvolvimento de métodos de tratamento mais eficazes, que atualmente se baseiam primariamente na terapia medicamentosa, além de medidas profiláticas direcionadas ao combate do vetor por meio de práticas de higiene ambiental. Considerando esses fatores, a terapia medicamentosa tem revelado limitada eficácia na erradicação da doença. Entretanto, a vacinação possui potencial para conferir proteção de longo prazo e reduzir a transmissão da infecção, culminando na necessidade premente de abrangentes programas de vacinação para diminuir a incidência de leishmaniose. Observa-se, no entanto, que a vacina ideal ainda não foi desenvolvida, ressaltando a urgência de estudos aprofundados neste campo.



REFERÊNCIAS

AFRIN, F.; RAJESH, R.; ANAM, K.; GOPINATH, M.; PAL, S.; ALI, N. Caracterização de antígenos de *Leishmania donovani* encapsulados em lipossomas que induzem imunidade protetora em camundongos BALB/c. *Infect Immun*, v. 70, n. 12, p. 6697–6706, 2002.

AMATO, V. S. Utilização do isotionato de pentamidina para o tratamento da leishmaniose mucosa. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 30, n.6, p. 529–530, nov. 1997.

ARMIJOS R. X.; WEIGEL M. M.; ROMERO L.; GARCIA V.; SALAZAR J. Ensaio de campo de uma vacina contra a leishmaniose cutânea do novo mundo numa população infantil em risco: quanto tempo dura a proteção? *J Infect Dis.*, v. 187, n. 12, p. 1959–1961, 2003.

ARMIJOS, R X.; WEIGEL, M M.; AVILÉS, H.; MALDONADO, R.; RACINES, J.. Ensaio de campo de uma vacina contra a leishmaniose cutânea do Novo Mundo em uma população infantil de risco: segurança, imunogenicidade e eficácia durante os primeiros 12 meses de acompanhamento. *J Infect Dis*, v. 177, n. 5, p. 1352-7, mai. 1998.

BACELLAR O.; LESSA H.; SCHRIEFER A.; et al. Regulação positiva de respostas do tipo Th1 em pacientes com leishmaniose mucosa. *Infectar imunidade*, v. 70, n. 12, p. 6734–6740, 2002.

BANDI, C.; MENDOZA-ROLDAN J A.; OTRANTO, D.; ALVARO, A.; LOUZADA-FLORES, V N.; PAJORO M.; VAROTTO-BOCCAZI, I.; BRILLI, M.; MANETTI, A.; MONTOMOLI, E.; ZOCCOTTI, G.; EPIS, S. *Leishmania tarentolae*: a vaccine platform to target dendritic cells and a surrogate pathogen for next generation vaccine research in leishmaniasis and viral infections. *Parasit Vectors*, v. 16, n. 1, p. 35, 2023.

BEBERT, T. R. N.; MELLO, T. F. P. DE.; NASSIF, P. W.; MOTA, C. A.; SILVEIRA, A.V.; DUARTE, G. C.; DEMARCHI, I. G.; ARISTIDES, S. M. A.; LONARDONI, M. V. C.; TEIXEIRA, J. J. V.; SILVEIRA, T. G. V. Antimoniais pentavalentes combinados com outras alternativas terapêuticas para o tratamento da leishmaniose cutânea e mucocutânea: uma revisão sistemática. *Dermatol Res Pract*, v. 2018, 2018.

BRITO, R.; CARDOSO, J.; REIS, L.; VIEIRA, J.; MATHIAS, F.; ROATT, B.; AGUIAR-SOARES, R.; RUIZ, J.; RESENDE, D.; REIS, A. Peptide Vaccines for Leishmaniasis. *Front Immunol*, [s. l.], 11 Maio 2018.

CAVALCANTE, F.; CAVALCANTE, K.; MORENO, J.; FLOR, S.; ALENCAR, C. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos, espaciais e temporais no município de Sobral, nordeste do Brasil. *J. Health Biol Sci.*, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1 - 8, 2022.

CONCEIÇÃO J.; DAVIS R.; CARNEIRO P. P.; et al. Caracterização da função neutrofílica na leishmaniose cutânea humana causada por *leishmania braziliensis*. *PLoS Negl Trop Dis.*, v. 10, n. 5, p. e0004715, 2016.

CONTI, R. & JUNIOR, V. Abordagem terapêutica da Leishmaniose Visceral no Brasil -revisão para clínicos. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, [s. l.], 2015.

COSTA FILHO A. V da.; LUCAS Í. C.; SAMPAIO R. N. R. Estudo comparativo entre miltefosina oral e antimoniato de N-metil glucamina parenteral no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*, v. 41, n. 4, p. 424 – 427, jul. 2008.



DAGERT, et al. Síntese de um complexo antimonial pentavalente (Ulamín) e sua aplicação experimental para o tratamento da leishmaniose cutânea localizada na Venezuela. *Bol Mal Salud Amb*, Maracay, v. 46, n. 1, pág. 59-65, julho. 2006.

DUTHIE M. S.; FAVILA M.; HOFMEYER K. A.; et al. Avaliação estratégica de antígenos candidatos as vacinas para a prevenção da leishmaniose visceral. *Vacina*, v. 34, n. 25, p. 2779–2786, 2016.

DUTHIE, M S.; FAVILA, M.; HOFMEYER, K A.; TUTTERROW, Y L.; REED, S J.; LAURANCE, J D.; PICONE, A.; GUDERIAN, J.; BAILOR, H. R.; VALLUR, A C.; LIANG, H.; MOHAMATH, R.; VERGARA, J.; HOWARD, R F.; COLER, R N.; REED, S G. Avaliação estratégica de antígenos candidatos a vacinas para prevenção da Leishmaniose Visceral. *Vaccine*, v. 34, n. 25, p. 2779–2786, 2016.

DYNAMED. Visão geral dos medicamentos antiprotozoários. Serviços de informação EBSCO. Disponível em: <https://www.dynamed.com/drug-review/antiprotozoal-drugs-overview> >. Acesso em 15 de janeiro de 2024.

DYNAMED. Visceral Leishmaniasis. EBSCO Information Services. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/visceral-leishmaniasis>>. Acesso em: 15 de janeiro de 2024.

FIOCRUZ. As Leishmanioses, 1997. Disponível em: http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/vacina_o.htm. Acesso em: 24 jan. 2024.

FREITAS-JUNIOR L. H.; CHATELAIN E.; KIM H. A.; SIQUEIRA-NETO J. L. Tratamento da leishmaniose visceral: o que temos, do que precisamos e como aplicá-lo? *Int J Parasitol Drug Resist.*, v. 2, p. 11–19, 2012.

GHOLAMI E.; ZAHEDIFARD F.; RAFATI S. Sistemas de entrega para Leishmania desenvolvimento de vacinas. *Especialista Rev Vacinas*, v. 15, n. 7, p. 879–895, 2016.

GHORBANI, M.; FARHOUDI, R. Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy?. *Drug Des Devel Ther*, v. 12, n. 1, p. 25-40, 2018.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. DE L. R. DE.. Leishmaniose tegumentar americana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n. 1, p. 71–80, jan. 2003.

GONZALO R. M.; DEL REAL G.; RODRIGUEZ J. R.; et al. Um primo heterólogo regime de reforço usando DNA e vírus vaccinia recombinante expressando o antígeno P36/LACK de Leishmania infantum protege camundongos BALB/c da leishmaniose cutânea. *Vacina*, v. 20, n. 7, p. 1226–1231, 2002.

GRIENSVEN, J. & DIRO, E. Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. *Infect Dis Clin North Am*, [s. l.], Março 2019.

JAIN K.; JAIN N. K. Vaccines for visceral leishmaniasis: A review. *J Immunol Methods*. v. 422, p. 1-12, 2015.

KEYNAN, Y.; LARIOS, O. E.; WISEMAN, M. C.; PLOURDE M.; OUELLETTE M.; RUBINSTEIN E.. Use of oral miltefosine for cutaneous leishmaniasis in Canadian soldiers returning from Afghanistan. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, v. 19, n. 6, Nov. 2008.

KUMAR, R. & ENGWERDA, C. Vaccines to prevent leishmaniasis. *Clin Transl Immunology*, [s. l.],



14 mar. 2014.

LOUÇÃO, A. S.; JACOMINI, D.; MORONI, J. G.; SANCHES, A. C. C. Reações adversas a anfotericina B em adultos - mineração de dados. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*. v. 9, n. 1, 2018.

LUNA, E. J. A.; CAMPOS, S. R. S. L. C. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. *Cad. Saúde Pública*. v. 36, p. 7-11, 2020.

MACHADO, P. & PENA, G. Miltefosina e leishmaniose cutânea. *Curr Opin Infect Dis*, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 141 - 144, Abril 2012.

MARTINEZ, R.. Atualização no uso de agentes antifúngicos. *J Bras Pneumol*, v. 32, n. 5, p. 449-60, 2006.

SANTOS, M. P. DOS.; FERREIRA, J. M.; SILVA, M. A. G. DA.; ALMEIDA, K. DE. S.. Leishmaniose visceral humana: letalidade e tempo da suspeição ao tratamento em área endêmica no Brasil. *Rev. Epidemiol. Controle Infecç*, v. 12, n. 4, mar. 2003

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. Versão eletrônica. 1. ed. Brasília, DF: Editora MS, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em: 27 Fev. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis; Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde. NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/estudos-e-notas-informativas/2020/nota-informativa-miltefosina.pdf>. Acesso em: 27 Fev. 2024.

MOLL, H.; BERBERICH, C. Estratégias de vacinação baseadas em células dendríticas: indução de imunidade protetora contra leishmaniose. *Imunobiologia*, v. 204, n. 5, p. 659– 666, 2001.

NEVES, L. O., TALHARI, A. C., GADELHA, E. P. N., SILVA JÚNIOR, R. M. DA ., GUERRA, J. A. DE O., FERREIRA, L. C. DE L., & TALHARI, S. Estudo clínico randomizado comparando antimoniato de meglumina, pentamidina e anfotericina B para o tratamento da leishmaniose cutânea ocasionada por *Leishmania guyanensis*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n. 6, p. 1092–1101, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000600005>

NUNES, S.; TIBÚRCIO, R.; BONYEK-SILVA, I; OLIVEIRA, P R.; KHOURI, R.; BOAVENTURA, V.; BARRAL, A.; BRODSKYN, C.; TAVARES N M.. Análise do transcriptoma identifica a interferência entre células dendríticas e células assassinas naturais na leishmaniose cutânea humana. *Microorganisms*, v. 11, n. 8, p. 1937, 2023.

OLIVEIRA, C M M de. Leishmaniose Tegumentar Americana: análise dos padrões espaço-temporais das microrregiões brasileiras de 2010 a 2019. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Epidemiologia em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, p. 112. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Trabalhar para superar o impacto global das doenças tropicais negligenciadas: primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas, 2011. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564090>. Acesso em: 24 jan. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. *Rev Panam Saúde Pública*, v. 47, n. 43, 2023.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.. Vacinas para leishmaniose serão vistas nos próximos 25 anos. *Vaccine*, v. 16, n. 14, p. 1709-1724, 2008.

PETERS N. C.; EGEN J. G.; SECUNDINO N.; et al. A imagem in vivo revela um papel essencial dos neutrófilos na leishmaniose transmitida por flebotomíneos. *Ciência*, v. 321, n. 5891, p. 970–974, 2008.

PETITDIDIER E.; PAGNIEZ J.; PAPIEROK G.; VINCENDEAU P.; Lemesre J. L.; BRAS-GONÇALVES R. Formas recombinantes de *Leishmania amazonensis* excretadas/ O antígeno de superfície promastigota secretado (PSA) induz respostas imunes protetoras em cães. *PLoS Negl Trop Dis.*, v. 10, n. 5, p. e0004614, 2016.

RAJASEKARAN R.; CHEN Y. P. Potenciais alvos terapêuticos e o papel da tecnologia no desenvolvimento de novos medicamentos anti-leishmania. *Descoberta de drogas hoje*, v. 20, n. 8, p. 958–968, 2015.

RAMÍREZ J. R.; GILCHRIST K.; ROBLEDO S.; SEPÚLVEDA J. C.; MOLL H.; SOLDATI D.; et al. Mutantes atenuados de *Toxoplasma gondii* ts-4 projetados para expressar o antígeno de *Leishmania* KMP-11 provocam uma resposta imune específica em camundongos BALB/ c. *Vacina*, v. 20, n. 3, p. 455–461, 2001.

RATH, S.; TRIVELIN, L. A.; IMBRUNITO, T. R.; TOMAZELA, D. M.; JESÚS, M. N. DE.; MARÇAL, P. C.. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Química Nova*, v. 26, n. 4, p. 550–555, jul. 2003.

REQUENA J. M.; IBORRA S.; CARRIÓN J.; ALONSO C.; SOTO M. Avanços recentes em vacinas para leishmaniose. *Opinião de especialistas Biol Ther.*, v. 4, n. 9, p. 1505–1517, 2004.

SILVA, K L O.; SANTOS, D P.; COELHO, N M D.; SILVA, D C da.; OKAMOTO, A C.; GAETTI-JARDIM JÚNIOR, E.. Vacinas Contra Leishmaniose: Uma Revisão. *Arch Health Invest*, v. 2, n. 4, p. 18-28, 2013.

SIMON L CROFT & GRANHAN H COOMBS. Leishmaniasis--current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs, *Trends Parasitol* v 19,11 , Nov 2003.

STARK, C. G.. Leishmaniasis. *MedScape*, 2023. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/220298-overview>>. Acesso em: 15 jan. 2024.

SUNDAR, S.; SINGH, B.. Identificação de alvos de vacinas para o desenvolvimento de vacinas anti-leishmania. *Expert Review of Vaccines*, v. 13, n.4, p. 489-505, 2014.

S. SUNDAR. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis, *Tropical medicine & international health* , v6,11 , 2001.

SUSCHAK J. J.; WILLIAMS A.; SCHMALJOHN C. S.. Avanços em vetores de vacinas de DNA, métodos de entrega não mecânicos e adjuvantes moleculares para aumentar a imunogenicidade. *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS*, v.13, n. 12, p. 2837–284, 2017.



TASLIMI Y.; ZAHEDIFARD F.; RAFATI S.. Leishmaniose e várias abordagens imunoterapêuticas. *Parasitologia*, v. 145, n. 4, p. 497–507, 2018.

TEIXEIRA, V. C.; AMORIM, A. C. O.; RODRIGUES, C. R.; SAMPAIO FILHO, H. C. Miltefosina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar: eficácia e limitações da primeira terapia oral autorizada no Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 4, p. 17261-17272, jul./aug., 2023.