

CAPÍTULO 10

LEISHMANIOSE: UMA BREVE REVISÃO



<https://doi.org/10.22533/at.ed.8421625120610>

Data de submissão: 04/07/2025

Data de aceite: 09/07/2025

Edézio Ferreira da Cunha-Júnior

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Macaé – Rio de Janeiro
<https://orcid.org/0000-0002-2833-1771>

Rodrigo da Silva Sá Freire

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Macaé – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/0131951783223607>

Efrain Rodrigues de Souza

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Macaé – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/7582926487108344>

Amanda Berbert Rodrigues de Barros
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Macaé – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/0272707112247150>

Gil Mendes Viana

Universidade Federal do Rio de Janeiro
<https://orcid.org/0000-0002-1742-8594>

Lauren Hubert Jaeger

Universidade Federal de Juiz de Fora
Juiz de Fora – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/5430789302815308>

Valter Viana de Andrade Neto

St Michael Hospital
Li Ka Shing Knowledge Institute
209 Victoria St, Toronto, ON M5B 1T8,
Canada
<https://orcid.org/0000-0001-8854-1896>

Eduardo Caio Torres-Santos

Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro
<https://orcid.org/0000-0003-2240-4519>

RESUMO: As leishmanioses são um grupo de doenças descritas desde a antiguidade e classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma Doença Tropical Negligenciada (DTN). A transmissão ocorre por meio de vetores, popularmente conhecidos como flebotomíneos, e o agente etiológico são protozoários do gênero *Leishmania*. As leishmanioses podem ser divididas em leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose tegumentar Americana (LTA) dependendo da espécie e sintomatologia que causam. De acordo com a OMS, 99 países ou territórios são endêmicos para a doença, representando ainda um problema de saúde pública em países subdesenvolvidos. O diagnóstico

parasitológico é realizado pela identificação das formas parasitárias em amostras biológicas, por meio das colorações de Giemsa ou Leishman, onde é possível a visualização de macrófagos infectados com as formas amastigotas ao microscópio óptico. Além disso, outros métodos podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico, como os testes moleculares e imunológicos. O tratamento das leishmanioses é desafiador e atualmente não existem vacinas ou medicamentos para uso profilático. Está disponível um pequeno arsenal de medicamentos para tratamento dos casos, incluindo antimoniais pentavalentes, anfotericina B desoxicolato, formulações lipídicas de anfotericina B, miltefosina e paromomicina, todos eles apresentando desvantagens no que se refere a toxicidade, eficácia, custo ou regime de tratamento. Visto o limitado número de medicamentos disponíveis e suas limitações, existe a necessidade de maiores investimentos e estudos para a descoberta de novos fármacos que contribuam para o tratamento e controle da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Leishmaniose, *Leishmania* spp., epidemiologia, diagnóstico, tratamento.

LEISHMANIASES: A BRIEF REVIEW

ABSTRACT: Leishmaniases are a group of diseases described since ancient times and classified by the World Health Organization (WHO) as a neglected tropical disease. Transmission occurs by sand flies and the etiological agent are protozoa of the genus *Leishmania*. Leishmaniases can be divided into visceral leishmaniasis (VL) and American tegumentary leishmaniasis (ATL). According to the WHO, 99 countries or territories are endemic for leishmaniases, still representing a public health problem in underdeveloped countries. Parasitological diagnosis is carried out by identifying parasitic forms in biological samples, using Giemsa or Leishman stain, where it is possible to visualize macrophages infected with the amastigote forms under a light microscope. Moreover, other methods, such as molecular and immunological tests, can assist in diagnosis. The treatment of leishmaniases is challenging, and there are currently no vaccines or prophylactic drugs. A reduced number of drugs are used, including pentavalent antimonials, amphotericin B deoxycholate, lipid formulations of amphotericin B, miltefosine, and paromomycin, all of which present disadvantages in terms of toxicity, efficacy, cost, or treatment regimen. Given the limited number of drugs available and their limitations, there is a need for more significant investment and studies to discover new drugs that contribute to controlling the disease.

KEYWORDS: Leishmaniasis, *Leishmania* spp., epidemiology, diagnosis, treatment.

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um grupo de doenças classificadas pela OMS como Doenças Tropicais Negligenciadas. A transmissão dos parasitos ocorre por meio de vetores flebotomíneos e os agentes etiológicos são protozoários flagelados classificados no reino Protozoa, filo Euglenozoa, classe Kinetoplastea, ordem Trypanosomatida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, subgêneros *Leishmania* e *Viannia* (LAINSON, 2010; OMS, 2023). São digênicos (heteroxenos) apresentando duas formas evolutivas principais no seu ciclo de vida: a promastigota, que é a forma flagelada extracelular presente no inseto vetor; e a amastigota, que é a forma circular intracelular presente em hospedeiros mamíferos, na qual possui flagelo internalizado (DUNAISKI, 2006).

A OMS relatou que, em 2021, as leishmanioses estavam presentes em 99 países ou territórios do mundo e representavam um grave problema de saúde pública principalmente em quatro regiões ecoepidemiológicas: Américas, África Oriental, Norte da África e Oeste e Sudeste Asiático (RUIZ-POSTIGO et al., 2022). Em 2015, as leishmanioses ocuparam o terceiro lugar entre as doenças parasitárias mais comuns, seguidas apenas da malária e da esquistossomose que ocupam o primeiro e segundo lugares, respectivamente. Esse ranking se baseia em medidas de morbidade e o número de anos de vida sadios perdidos por incapacidade (DALYs) (GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators, 2016).

Diante da importância das leishmanioses para a saúde pública, esse capítulo visa fornecer informações relevantes sobre o histórico da doença, ciclo de vida do parasita, manifestações clínicas em humanos, ferramentas de diagnóstico, epidemiologia e tratamento farmacológico.

HISTÓRICO

A leishmaniose foi citada em papiros de Ebers por volta do ano 2000 a.C., sendo chamada de “Espinha do Nilo”, podendo ser esta a primeira descrição da infecção por *Leishmania* no Velho Mundo (VM) (OUMEISH, 1999).

A primeira descrição cognoscível de um flebotomíneo como uma espécie de *Culex*, ou mosquito, ocorreu em 1691, em Roma, por Philippo Bonanni (LAVOPIERRE, 1952). Em 1756, Alexander Russell escreve sobre o “mal de Aleppo” e fornece a primeira descrição de uma lesão semelhante à leishmaniose cutânea, ao examinar um paciente turco (RUSSELL, 1856). Em 1786, Scopoli descreve o primeiro membro do grupo Diptera de flebotomíneos como a espécie *Phlebotomus papatasi* (SCOPOLI, 1786).

A primeira descrição de calazar (leishmaniose visceral) no VM ocorre em Jessore, na Índia (atual Bangladesh), se tratando de uma febre que se pensava ter origem malárica, caracterizada por recaídas e emagrecimento gradual que não responde ao quinino; em 1862, a doença se estendeu para Burdwan, atingindo números epidêmicos e se torna conhecida como “febre de Burdwan”, “kala-azar” ou “doença negra” (ELLIOTT, 1863). Em 1840 Rondani e Berte estabelecem o gênero dos vetores como *Phlebotomus* (RONDANI, 1840).

Em 1984, David Douglas Cunningham (1843–1914), professor de medicina e patologia, fez os primeiros desenhos das formas amastigotas de *Leishmania* ao isolar um “furúnculo de Delhi” na Índia (CUNNINGHAM, 1885). Em 1898, em Tashkent, Peter Fokich Borovsky (1863–1932), um médico do exército russo, pela primeira vez, descreve completamente o organismo causador da leishmaniose do VM, tendo descrito pequenos corpos nas lesões da “ferida oriental” (HOARE, 1938).

Em 1903, James Homer Wright (1869–1928), chefe de patologia do Hospital Geral de Massachusetts, descobre numerosos organismos em uma menina armênia, portadora do “furúnculo de Delhi”, ainda indescritíveis para ele, e o chama de *Helicosoma tropicum*

(hoje conhecido como *Leishmania tropica*, agente causador da leishmaniose cutânea (LC) no VM (LÜHE, 1906; WRIGHT, 1903). Neste mesmo ano, William Leishman (1865–1926), médico do exército escocês, publica sua identificação do parasita no baço de um soldado inglês que morreu, tendo sido identificado com febre de Dumdum, na Índia, em 1900. Leishman torna-se a primeira pessoa a identificar o agente causador do Calazar; no entanto, identifica-os como tripanossomas (LEISHMAN, 1903).

Ainda em 1903, Charles Donovan (1863–1951), desconhecendo os avanços de Leishman, de forma independente, confirma o que é conhecido como corpos de Leishman-Donovan, e realiza o que seria a segunda descrição de *L. donovani*, e a primeira descrição da correlação entre corpos de Leishman-Donovan e calazar (ROSS, 1903). Posteriormente, Ronald Ross (1857–1932) em investigação do parasita causador do calazar, percebe que Donovan e Leishman, descreveram o mesmo parasita; Ross os homenageia criando o gênero *Leishmania* e nomeando o parasita de *L. donovani* (ROSS, 1903).

O primeiro relato de leishmaniose visceral (LV) causado por *L. infantum* foi descrito por Charles Jules Henry Nicolle, um bacteriologista francês, em 1908. Charles descreveu espécies que causam LV em crianças que sofrem de anemia esplênica na Tunísia. Juntamente com Charles Comte, ele observa o parasita em cães, em Tunis, estabelecendo-os como importantes reservatórios da LV (NICOLLE, 1908).

Em 1909 no estado de São Paulo, Brasil, Adolpho Lindenberg fez a primeira detecção de parasitas do gênero *Leishmania* no novo mundo (NM). Ele detectou pela primeira vez lesões de pele em hospedeiros humanos, mostrando corpos de Leishman-Donovan (amastigotas) em pacientes com “úlcera de Bauru” (LINDENBERG, 1909). Em 1911, Splendore, apontou a presença de parasitas em uma lesão mucocutânea de espundia no NM (SPLENDORE, 1911). Neste ano, Gaspar Vianna, médico no Rio de Janeiro, alega haver diferenças entre os parasitas da Índia, África e América do Sul. Gaspar Vianna identifica uma nova espécie, e a denomina *L. brasiliensis*; em 1916 sua denominação foi mudada para *L. braziliensis* por Matta (VIANNA, 1911). Enquanto isso, no VM, Wenyon responsabiliza o inseto *Phlebotomus* como provável agente vetor de doenças causadas por *Leishmania* no VM (WENYON, 1911).

Em 1912, dois anos antes de seu falecimento, Gaspar Vianna (1885-1914), realiza uma importante contribuição para o tratamento da LC e da leishmaniose mucocutânea (LMC), ao introduzir a utilização do târtaro emético, antimônio trivalente por injeções intravenosas (VIANNA, 1912). Em 1915, G. Di Cristina e G. Caronia, demonstram a eficácia do antimônio (III) no tratamento da LV (DI CRISTINA; CARONIA, 1915).

O primeiro caso documentado de LV no NM, foi relatado por Migone, em 1913, em Assunção, Paraguai. Até então, a história da LV na América do Sul era relativamente curta e tomada por discussões sobre sua importação ou não do VM (MIGONE, 1913).

Em 1914, Wassily Larionovich Yakimoff (1870–1940) e Nathan Isaakovich Schokhor (1887–1941), dois médicos russos, propuseram uma subclassificação para *L. tropica*.

Segundo eles, *L. tropica* deveria ser subdividida em, *L. tropica minor* e *L. tropica major*, com base no tamanho dos parasitas encontrados (amastigotas menores e maiores, respectivamente). Essa nova designação foi adotada pelos próximos 60 anos. Contudo, descobriu-se que essas duas subespécies estavam associadas também, a dois tipos de lesões diferentes e apresentavam diferenças epidemiológicas: *L. t. minor* foi associado a lesões nodulares secas que ocorriam em ambientes urbanos, enquanto *L. t. major* foi associado lesões ulceradas úmidas e a regiões rurais (SCHNUR, 1989; YAKIMOFF; SCHOKHOR, 1914).

Em 1920, Upendranath Brahmachari, um professor e cientista indiano, sintetizou a ureia estibamina, um composto de antimônio pentavalente, como um agente quimioterapêutico eficaz contra a LV Indiana. Por esta descoberta, ele foi indicado ao Prêmio Nobel em 1929 (BRAHMACHARI, 1989).

Em 1921, os irmãos Sergent Edouard (1876–1969) e Etienne (1878–1948), realizam experimentos que demonstram a transmissão dos parasitas que causam leishmaniose tegumentar (LT) para humanos por flebotomíneos do gênero *Phlebotomus*. Desde o século XVI, os médicos árabes defendiam a hipótese de que as picadas de mosquito causavam a ferida, no Oriente Médio (SERGENT et al., 1921). No ano seguinte, Aragão descobre que o gênero *Lutzomyia* também está envolvido na transmissão de *Leishmania* no NM (ARAGÃO, 1922).

Ainda em 1922, Upendranath Brahmachari relata pela primeira vez, uma manifestação dermatológica denominada “leishmanóide dérmico”, uma espécie de lesão cutânea nodular não ulcerativa, podendo ser identificada meses ou anos após a resolução da LV causada por *L. donovani*. Em 1927, Action e Naier denominaram essa condição de “leishmaniose dérmica pós-calazar” (LDPC) (BRAHMACHARI, 1922).

Montenegro, em 1923, desenvolveu um teste intradérmico de *Leishmania*, ou “teste de Montenegro”, a partir da inoculação experimental de *L. braziliensis* *in vivo*. Este teste de hipersensibilidade tardia se torna útil em estudos epidemiológicos (MONTENEGRO, 1923; WAGENER, 1923). Entre os anos de 1924 e 1926, Noguchi, Adler e Theodor desenvolvem o teste imunológico de Noguchi-Adler, com a finalidade de fazer distinção entre as cepas de *Leishmania*. O teste é baseado nos determinantes específicos da espécie presentes na *Leishmania*, reconhecida por soros imunes policlonais. Este método é usado para distinguir entre a forma mediterrânea de *L. major* e *L. tropica* (NOGUCHI, 1924).

Em 1934, a partir da identificação de amastigotas presentes no fígado de indivíduos que foram a óbito com suspeita de febre amarela na Amazônia, Penna fornece o primeiro registro de LV no Brasil (PENNA, 1934).

Em 1937, Hans Schmidt, na Alemanha, sintetiza o antimônio gluconato de sódio (Solustibosan), um antimonial pentavalente. Hans utiliza o ácido glucônico substituindo o ácido tartárico, otimizando o composto, conferindo maior estabilidade em solução e menor toxicidade (WALTER; HANS, 1937).

Saul Adler (1895–1966), parasitologista Britânico-Israelense, conduz experimentos em busca por um vetor e o modo real de transmissão por meio da picada do flebotomíneo. Em 1941, voluntários são expostos experimentalmente a *Phlebotomus papatasi* infectados com flagelados de *L. tropica*. Os voluntários desenvolvem lesões individuais características de LC, confirmando ser esse um vetor para o parasita (ADLER; BER, 1941). Em 1942, Henry Edward Shortt (1887–1987), coronel do Serviço Médico do Exército Indiano, demonstra através de cinco experimentos, a transmissão de *L. donovani* – causadora da LV – através de *Phlebotomus argentipes* (SWAMINATH; SHORTT; ANDERSON, 2006).

Jacinto Convit, um médico venezuelano, e seu colega Lapenta, em 1946, descrevem o primeiro caso de uma condição conhecida como leishmaniose cutânea difusa (LCD) no NM. Posteriormente o agente causador foi chamado de *L. pifanoi* (CONVIT; LAPENTA, 1948).

De 1946 a 1961, constata-se a crescente complexidade da leishmaniose no NM. Biagi nomeia o parasita causador da “úlcera de Chicleros” como *L. t. mexicana*, em Belize, Guatemala e Yucatán. Em 1954, Floch também adota o modelo trinomial na Guiana Francesa, referindo-se ao patógeno causador do “pian-bois” como *L. t. guyanensis*. Floch associa a LC à *L. t. braziliensis* em outros territórios do NM (BIAGI, 1953).

Entre os anos de 1962 e 1964, Lainson e Strangways-Dixon, concluem que os roedores silvestres são hospedeiros reservatórios do parasita causador da leishmaniose, e, esses, apresentam lesões em suas caudas. Experimentalmente, um indivíduo voluntário foi infectado pelo parasita isolado de roedor, demonstrando pela primeira vez essa associação (LAINSON; STRANGWAYS-DIXON, 1962, 1964).

Entre 1978 e 2016, testes bioquímicos passaram a ser utilizados para fazer distinção entre as cepas de *Leishmania*. Esses testes possuem grande relevância para estudos epidemiológicos em humanos. As ferramentas de Biologia Molecular, como a Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês *Polymerase Chain Reaction* - PCR) permitiram a identificação do DNA do parasita e consequentemente, melhorou a sensibilidade no diagnóstico (AKHOUNDI et al., 2016).

Em 1984, a OMS publica o primeiro relatório do Comitê de Especialistas sobre o controle das leishmanioses (OMS, 1984). O segundo relatório foi publicado em fevereiro de 1989, em Genebra (OMS, 1990).

Neste mesmo ano, um teste de aglutinação direta mais simples passa a ser utilizado no diagnóstico da LV. Neste teste, diluições crescentes de soro ou sangue de um paciente são combinadas com promastigotas mortas de *L. donovani*. A aglutinação se torna visível após 18 horas a olho nu. O teste é amplamente validado em áreas endêmicas. Ensaio imunossorvente ligado a enzima e algumas técnicas de anticorpo fluorescente indireto são utilizados, otimizando a precisão diagnóstica, contudo precisam de adaptação para configurações de campo (ALLAIN; KAGAN, 1975).

A partir da década de 1990, novos testes imunológicos para diagnóstico de LV, de caráter não invasivo, são desenvolvidos; como o teste de imunocromatografia de fluxo

lateral, referidos usualmente como teste rápido de diagnóstico. Até então, os testes diagnósticos eram confirmados utilizando cultura com material biológico do paciente ou por microscopia (CHAPPUIS et al., 2007).

Em 1990, é introduzida a primeira forma de anfotericina B lipossomal (L-AmB). Com o nome de AmBisome® é lançada no mercado. E em agosto de 1997, a AmBisome se torna o primeiro medicamento aprovado pela agência *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento da LV (MEYERHOFF, 1999).

Em 1991, o Dr. Philippe Desjeux publica um documento intitulado “Information on the epidemiology and control of the leishmaniasis by country or territory” e apresenta dados epidemiológicos, controle das leishmanioses e o perfil de 82 países ou territórios do NM e VM (DESJEUX; OMS, 1991).

Ainda na década de 1990, mais um teste imunológico é desenvolvido, agora portanto, mais adequado para uso em trabalhos de campo, pois não requer estrutura de laboratório. Este segundo teste, sustenta-se na detecção imunocromatográfica por *dipstick* utilizando o antígeno rK39, que é uma repetição de 39 aminoácidos que faz parte de uma proteína relacionada à cinesina em *Leishmania chagasi* e que é conservada no complexo *L. donovani* (CHAPPUIS et al., 2007; J M BURNS et al., 1993).

Desjeux e colaboradores publicaram em 2000, uma análise retrospectiva sobre a co-infecção *Leishmania/HIV* (1990-1998), tema alvo de atenção e esforços crescentes da OMS desde 1991, com redes de notificação, relatórios e ações de manejo. Desjeux traz um panorama de notificação em 33 países, contudo, a maioria das notificações vieram da Espanha, França, Itália e Portugal, representando um total de 49,8% de todos os casos notificados desde 1990 (OMS, 2000).

Em março de 2002, na Índia, a miltefosina é licenciada como o primeiro fármaco oral para tratamento da LV com 95% de cura dos pacientes submetidos aos ensaios clínicos. A miltefosina foi originalmente desenvolvida para o tratamento do câncer de mama, contudo, um pesquisador observou que a substância possuía atividade contra parasitas do gênero *Leishmania* (OMS, 2002; SUNDAR et al., 2002).

Em 2006, a paromomicina foi licenciada para o tratamento da LV Indiana. Um estudo randomizado, controlado, de fase III, comparando-a com a anfotericina B, demonstrou que esse antibiótico da classe dos aminoglicosídeos apresentou-se não inferior à anfotericina B, sendo seguro e eficaz em crianças e em pacientes nos quais a LV não havia respondido ao tratamento padrão (SUNDAR et al., 2007).

CICLO DE VIDA DO PARASITO

Os parasitas são transmitidos por meio da picada de flebotomíneos fêmeas infectadas (Figura 1). Mais de 90 espécies de flebotomíneos são conhecidas por transmitir estes parasitos. Além de humanos, os hospedeiros primários conhecidos de *Leishmania* são vertebrados. Cerca de 70 espécies, incluindo animais selvagens e domésticos, como roedores e cães, podem ser hospedeiros destes protozoários (MERRITT et al., 2014; WHO, 2023).

O ciclo de vida é heteroxênico com dois estágios distintos, extra- e intracelular. O parasita inicia a infecção através da ligação mediada por receptor de promastigotas infectantes (metacíclicos) (UENO; WILSON, 2012). Promastigotas metacíclicas são injetadas na pele de um vertebrado, quando este é picado por um inseto vetor flebotomíneo infectado. Dentro do hospedeiro, os promastigotas são fagocitados por macrófagos ou outra célula do sistema fagocítico mononuclear. Nestas células dentro do vacúolo parasitóforo, as promastigotas se diferenciam em amastigotas e, nessa forma parasitária, se multiplicam por divisão binária no hospedeiro vertebrado. A carga parasitária aumenta, rompendo os macrófagos infectados do hospedeiro, liberando as formas amastigotas no tecido adjacente, onde são fagocitadas por macrófagos não infectados (CHANG et al., 2003; LIESE; SCHLEICHER; BOGDAN, 2008). As amastigotas podem ainda, se deslocar através de via hematogênica e linfática e ocasionar lesões e manifestações clínicas em outras regiões do corpo do hospedeiro, como no tegumento, mucosas, medula óssea e vísceras (MANN et al., 2021).

O ciclo tem continuidade quando outro flebotomíneo se alimenta de sangue de um hospedeiro infectado ou das bordas da lesão ulcerada. As formas amastigotas sobrevivem dentro da membrana peritrófica que se forma ao redor do sangue do último repasto sanguíneo e se diferenciam em estágios distintos de promastigota no intestino do flebotomíneo após a ruptura da membrana peritrófica (OMS, 2022).

Esta diferenciação de amastigotas para promastigotas no intestino do flebotomíneo, está condicionada a mudanças morfofisiológicas. Os parasitas se dividem antes de se transformarem em promastigotas procíclicas, e se ligam às células epiteliais do intestino médio do flebotomíneo. Essa fixação impede que os parasitas sejam eliminados pelo vetor durante a excreção do material digerido (CUVILLIER et al., 2003; MOLYNEUX; KILLICK-KENDRICK, 1987). O estágio final de diferenciação é para promastigotas metacíclicas, que constituem no estágio infeccioso para hospedeiros vertebrados. Após essa modificação o parasita estará disponível ao desprendimento do epitélio e a migração para a parte anterior do intestino e probóscide com auxílio do flagelo, ficando assim prontos para serem regurgitados pelo flebotomíneo durante seu próximo repasto sanguíneo (CUVILLIER et al., 2003; LAWYER et al., 1990). Outras formas de transmissão também podem ocorrer, contudo, menos descritas, como no caso de transplante de órgãos, transfusão de sangue, uso de drogas intravenosas ou de forma congênita (MANN et al., 2021).

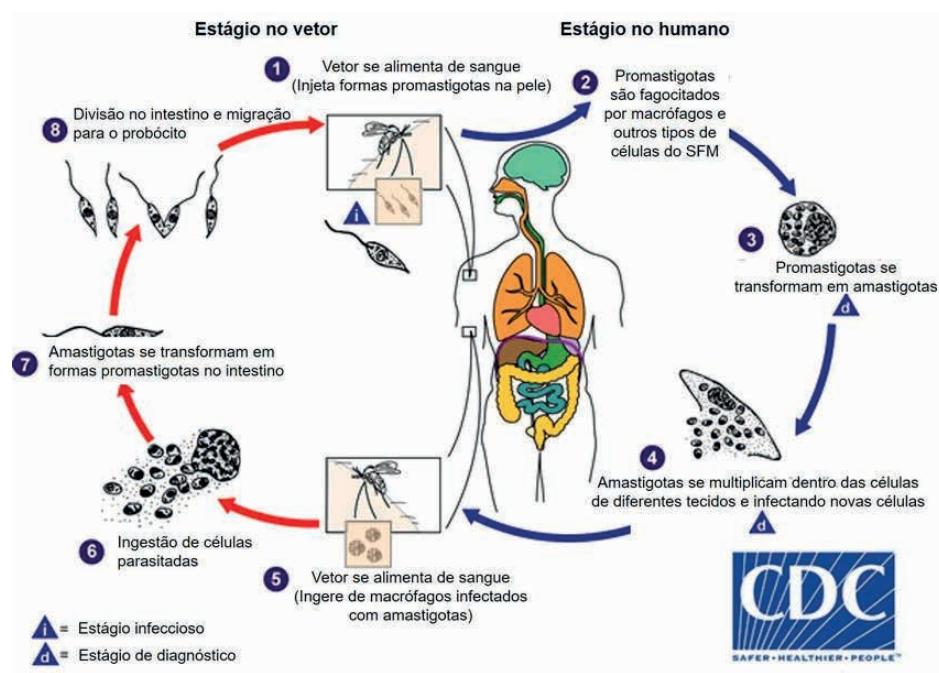


Figura 1. Ciclo Biológico da Leishmania. Adaptado de *Center for Disease Control and Prevention - CDC* (disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As leishmanioses caracterizam-se por um grande polimorfismo clínico, sendo considerada por muitos autores como um grupo de patologias (PAHO, 2019; SALUD, 2019). As leishmanioses se manifestam em três formas clínicas principais: i) leishmaniose cutânea, ii) leishmaniose mucosa ou mucocutânea e iii) leishmaniose visceral (WHO, 2023). As diferentes formas clínicas e os respectivos sintomas podem variar de acordo com a condição imunológica de cada indivíduo e com a espécie de parasita envolvido (Tabela 1) (NEUBER, 2008).

Manifestação Clínica	Espécies
Leishmaniose visceral	<i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i> e <i>L. siamensis</i>
Leishmaniose dérmica pós-Calazar	<i>L. donovani</i>
Leishmaniose cutânea (Velho Mundo)	<i>L. aethiopica</i> , <i>L. killicki</i> , <i>L. tropica</i> , <i>L. turanica</i> e <i>L. major</i>
Leishmaniose cutânea (Novo Mundo)	<i>L. amazonensis</i> , <i>L. braziliensis</i> , <i>L. colombiensis</i> , <i>L. guyanensis</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. peruviana</i> , <i>L. venezuelensis</i> e <i>L. pifanoi</i>
Leishmaniose mucosa	<i>L. aethiopica</i> , <i>L. braziliensis</i> , <i>L. guyanensis</i> e <i>L. panamensis</i>

Tabela 1. Principais manifestações clínicas da leishmaniose e espécies relacionadas. (Adaptado de NAGLE et al., 2014).

Leishmaniose Cutânea (LC)

Uma lesão típica, começa como uma pápula ou nódulo no local da picada podendo evoluir para uma úlcera. Possui crescimento lento, podendo levar até 7 dias para atingir seu tamanho final e não respondem a tentativas de uso de antibióticos ou anti-inflamatórios esteroidais (DAVID; CRAFT, 2009; OMS, 2010).

A LC localizada é provocada por diferentes espécies dos subgêneros *Leishmania* e *Viannia*, cujas prevalências variam de acordo com a região. As lesões podem ocorrer em qualquer parte do corpo, embora seja comum observá-las no local da picada, como uma mácula seguida de uma pápula que se torna ulcerosa evoluindo para uma lesão em forma de cratera arredondada ou progride como uma lesão nodular (OMS, 2010). As lesões tendem ao desenvolvimento num período de semanas, meses ou até anos após a infecção. O envolvimento do sistema linfático se manifesta como linfadenite ou linfadenopatia, e se apresenta mais comumente nas lesões causadas por espécies do subgênero *Viannia*, assim como outros sintomas sistêmicos (febre, hepatomegalia) (OMS, 2010; SOUSA et al., 1995). O tempo de cicatrização espontânea varia de acordo com a espécie e subgênero envolvidos, podendo levar de três a quatro meses nos casos de infecção causadas por *L. mexicana*, até seis meses ou mais, em casos de infecções causadas por espécies do subgênero *Viannia* (*L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis* e *L. peruviana*) (OMS, 2010).

Leishmaniose Cutânea-Difusa (LCD)

Das 20 espécies de *Leishmania* que causam doença em humanos, a LCD encontra-se estreitamente associada ao complexo mexicana (*L. amazonensis*, *L. mexicana*, *L. pifanoi*) no Continente Americano. Já nos países do continente Africano, *L. tropica* e *L. aethiopica* são as principais espécies responsáveis pelas infecções (Costa et al. 1992; OMS 2010) (COSTA et al., 1992; OMS, 2010). A LCD causada por *L. aethiopica* caracteriza-se por lesões (máculas, pápulas, nódulos ou placas cutâneas) amplamente distribuídas, ou por infiltração difusa da pele, geralmente na extensão dos membros e na face. Neste tipo de leishmaniose não há ulceração, exceto como uma característica atípica (OMS, 2010).

Leishmaniose Cutânea Disseminada (LD)

A LD caracteriza-se por numerosas e extensas lesões nodulares ou ulceradas, associadas com infecções principalmente por *L. braziliensis*, mas também com relatos de *L. panamensis*, *L. guyanensis* e *L. amazonensis*. Mais de 20 e até centenas de lesões cutâneas podem ocorrer com ou sem envolvimento das mucosas (OMS, 2010).

A erupção das lesões e a disseminação normalmente decorre de duas a seis semanas após as lesões iniciais. Nesse período, observa-se linfadenopatia e alguns

sintomas sistêmicos, como, febre, calafrios, náuseas, astenia e mal-estar, indicando a propagação parasitária. Alguns pacientes podem apresentar milhares de lesões em toda a extensão do corpo e mucosas (CARVALHO et al., 1994; MACHADO; PRATES; MACHADO, 2019; TURETZ et al., 2002).

Leishmania braziliensis é descrita como polimórfica, e as diferenças genotípicas dessa espécie estão relacionadas às variadas manifestações clínicas da LTA (CARDOSO et al., 2019; QUEIROZ et al., 2012; SCHRIEFER et al., 2009). Foi evidenciado que existem seis haplótipos em quatro *loci* do cromossomo 28 de *L. braziliensis* associados à LD (CARDOSO et al., 2019; QUEIROZ et al., 2012). Alguns desses haplótipos estão relacionados à falha terapêutica com fármacos antimoniais (CARDOSO et al., 2019; GUIMARÃES et al., 2016; SILVA et al., 2018).

Leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPC)

A LDPC é uma manifestação clínica subsequente à LV, e é caracterizada pela ocorrência de erupção cutânea, sendo comum em áreas endêmicas para *L. donovani*. Contudo, alguns casos LDPC são descritos sem ocorrência anterior de LV (ASHFORD, 2000; DESJEUX et al., 2013; OMS, 2012). As erupções podem durar semanas ou meses. Especialmente em crianças na primeira infância, as erupções podem tornar-se generalizadas e graves, com lesões no rosto, podendo se espalhar para outras partes do corpo causando desconforto geral (OMS, 2012; PAL et al., 2017).

Leishmaniose Mucosa (LM)

Segundo a OMS, o termo “leishmaniose mucocutânea” (LMC) é devido apenas à doença do NM. O parasito mais associado é o *L. braziliensis*, mas também há casos de outras espécies como *L. panamensis* e *L. guyanensis* (espécies do subgênero *Viannia*) causadoras da LM (OMS, 2010; PAHO, 2019). Além disso, outras espécies de *Leishmania* foram descritas como causadoras de LMC em indivíduos imunocomprometidos na Bolívia, Brasil e Peru. Essa manifestação, trata-se de uma complicação do tipo metástase de uma lesão cutânea distante, ou mais raramente, por extensão de uma lesão para a mucosa do portador de LC na face, ou por picada direta do inseto vetor na mucosa (OMS, 2010; PAHO, 2019).

Essa forma clínica é influenciada por diferentes fatores, como a espécie de parasita envolvida e a genética e resposta imunológica do hospedeiro (PAHO, 2019). Em geral, a maioria das lesões mucosas aparece nos primeiros dois anos após a cicatrização da lesão cutânea. Portanto, é importante acompanhar a cicatriz característica do LC nos pacientes com suspeita clínica de LMC. Em alguns casos, as lesões na mucosa podem apresentar-se simultaneamente com as lesões cutâneas, e em outros casos, pode não haver evidências de cicatrizes prévias ou história de doença (PAHO, 2019).

Leishmaniose Visceral (LV)

A LV ou calazar, é a forma mais grave da doença, sendo fatal em mais de 95% dos casos sem tratamento. Nesse caso, a LV costuma levar o paciente a óbito em até dois anos após a infecção como resultado de infecção bacteriana secundária ou anemia grave. Devido ao envolvimento do sistema hematopoiético na medula óssea, os pacientes normalmente apresentam anemia grave, leucopenia e trombocitopenia, ocasionando complicações como aumento da suscetibilidade a infecções e tendência a sangramentos.

A LV se caracteriza por episódios irregulares de febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia, palidez mais intensa da pele das mucosas e anemia. Os principais agentes etiológicos são *L. donavani* e *L. infantum*. A LV pode levar ao adoecimento do indivíduo em todas as idades, contudo, espécies dermotrópicas, em caráter excepcional, podem visceralizar, sobretudo em pacientes imunocomprometidos (ALVAR et al., 2008, 2012; GRIENSVEN; DIRO, 2012). O período de incubação é variável e dura geralmente entre 2 e 6 meses. Dentre os fatores de risco descritos para a LV, estão a desnutrição, os fatores genéticos e a presença de outras doenças infecciosas concomitantes. As coinfecções por HIV, por exemplo, são cada vez mais relatadas. Consequentemente, o imunocomprometimento é um forte fator de risco para LV (MACIEL et al., 2008; OMS, 2010; VAN GRIENSVEN et al., 2014).

Coinfecção Leishmania e HIV

A coinfecção leishmania-HIV trouxe consequências trágicas e um grande desafio no controle e eliminação da LV. Os primeiros relatos da coinfecção vêm da região do mediterrâneo na década de 1980, contudo, se expandiu progressivamente para 45 países, embora geralmente seja aceito que a incidência global relatada é subestimada (WHO, 2023; OMS, 2022). A infecção pelo HIV potencializa o risco do desenvolvimento da LV em áreas endêmicas. A introdução da terapia antirretroviral (ART) para HIV contribuiu para a obtenção de melhores resultados quanto às infecções oportunistas. Contudo, a coinfecção leishmania-HIV exerce alteração na resposta terapêutica ao ART, podendo reduzir as chances de diagnóstico precoce de pacientes assintomáticos e na resposta terapêutica no tratamento da leishmaniose, pois medicamentos da ART usados para suprimir a replicação viral podem interferir na resposta imunológica ao parasito (ALVAR et al., 1997).

Coinfecção Leishmania e COVID-19

Um trabalho publicado em 2021 por Mehdi Bamorovat et al., investigou a carga de incidência, morbidade e mortalidade do COVID-19 em pacientes com ou sem histórico de LC, e descobriu que os pacientes curados de LC possuíam proteção cruzada significativa contra o COVID-19 (BAMOROVAT et al., 2022). Segundo o modelo proposto no estudo, a

imunidade concomitante de células T auxiliares mediadas por *Leishmania* poderia induzir a produção de citocinas do tipo Th1, como IL-12 e IFN- γ , que alcançam o sangue a partir da pele infectada e depois se difundem para os pulmões infectados com SARS-CoV-2. A IL-12 e o IFN- γ agiriam potencializando a resposta imune antiviral prevenindo a disseminação viral para o sangue. As citocinas do tipo Th1 poderiam inibir a replicação viral e ativar as células NK locais e os linfócitos T CD8+, eliminando as células infectadas pelo vírus para limitar o aumento da carga viral nos pulmões. Na ausência de imunidade concomitante de células Th1 mediada por *Leishmania*, as células epiteliais infectadas com SARS-CoV-2 podem produzir IFN- γ tipo I, que pode controlar a replicação do COVID-19.

A resposta celular Th1, mediada pela produção de IFN- γ desempenha um papel fundamental na resposta imune contra *Leishmania*, sendo este o perfil imunológico comumente observado na LC com cura espontânea. Entretanto, um domínio de respostas Th2 e células T regulatórias (Treg), associadas à alta produção de IL-4, IL-5, TGF- β e IL-10 e uma forte resposta humorada, está associada com a evolução da leishmaniose crônica e progressiva, como no caso da LV (PIKOULAS et al., 2022; SCOTT; NOVAIS, 2016).

DIAGNÓSTICO

O teste primário no caso de LV é a identificação de formas parasitárias por microscopia a partir de amostras biológicas de aspirados, como baço (considerado padrão-ouro), medula óssea ou linfonodos. O sucesso do exame depende de um profissional bem treinado e reagentes (corantes) adequados. Exceto para portadores de HIV, a sensibilidade do exame de sangue é baixa (BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018; SCARPINI et al., 2022). Os exames de cultura de material biológico em laboratório e os testes moleculares para detectar o DNA dos parasitas também são indicados para o diagnóstico. Usualmente, o aspirado de medula óssea é muito utilizado para o diagnóstico nos países da Europa, no Brasil e nos Estados Unidos, enquanto que os aspirados de baço são mais utilizados em países da África e no subcontinente Indiano (ARONSON et al., 2016; GRIENSVEN; DIRO, 2019; SCARPINI et al., 2022). O teste da PCR possui alta sensibilidade na constatação do ácido desoxirribonucleico (DNA) de *Leishmania* em amostras biológicas, identificando os parasitas mesmo em infecções assintomáticas (OMS, 2010).

O teste imunocromatográfico baseado no antígeno rK39 é amplamente utilizado e auxilia no diagnóstico rápido da LV. Juntamente com o teste de aglutinação direta, foram idealizados para uso em campo, sendo amplamente utilizados em áreas endêmicas, com bom aproveitamento diagnóstico. Contudo, os testes imunológicos, possuem limitação quanto aos casos de pacientes curados, cujos anticorpos podem ser identificados depois de longo período após a cura, não sendo confiáveis para os casos de recidiva, e também para os casos de pessoas saudáveis em áreas endêmicas, sem relato prévio de LV, com anticorpos anti-*Leishmania* detectáveis em decorrência de infecções assintomáticas anteriores (OMS, 2010; SINGH et al., 2014).

No contexto da LC, não existe apenas um único teste diagnóstico padrão-ouro; a recomendação é a realização de uma combinação de testes utilizando uma amostra da lesão cutânea de aparência ativa (ARONSON et al., 2016; ARONSON; JOYA, 2019).

Nos casos de LDPC decorrente de pacientes com LV anterior ou concomitante, o diagnóstico é principalmente clínico. Esse pode ser confirmado pelo achado de parasitas em amostras de lesões cutâneas obtidas por biópsia ou raspagem de fenda (borda) cutânea. Estudos na Índia evidenciaram que os esfregaços de lesões nodulares são mais promissores na identificação do parasita. O emprego das técnicas de histopatologia, imuno-histoquímica e cultura podem ser utilizadas para examinar as biópsias de amostras de pele. A utilização do exame de PCR se mostra mais sensível também nos casos de LDPC. Alguns testes diagnósticos não invasivos relatados no emprego do diagnóstico LDPC, utilizam amostra de urina e incluem o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e teste de fita reagente com base na glicoproteína 63 recombinante (rGP63) e protease de cisteína A recombinante (rCPA). Ejazi e colaboradores em 2016 reportaram o desenvolvimento de um teste não invasivo para LV comparando a metodologia de ELISA e teste em fita com amostra de urina e antígeno de membrana de promastigotas de *L. donovani*, para ELISA eles obtiveram 97,94% e 100% de sensibilidade e especificidade, respectivamente; e a tira reagente obteve sensibilidade e especificidade de 100% (DIXIT; SINGH; SALOTRA, 2020; EJAZI et al., 2016).

EPIDEMIOLOGIA

As leishmanioses ainda são um problema de saúde pública nas quatro regiões ecoepidemiológicas do mundo: Américas, África Oriental, Norte da África e Oeste e Sudeste Asiático. De acordo com a OMS, no seu último relatório de vigilância global publicado em novembro de 2022, em 2021, 99 (49%) dos 200 países ou territórios que enviaram notificação à OMS, foram considerados endêmicos para LC e/ou LV. Nesse mesmo ano, foram notificados 233.696 novos casos de LC e LV. Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, República Islâmica do Irã, Iraque, Paquistão, Peru e República Árabe da Síria juntos foram responsáveis por mais de 5.000 casos de LC, representando 88% dos casos globais (RUIZ-POSTIGO et al., 2022).

A área de maior incidência de novos casos de LV é na África Oriental com 66% de todos os casos globais em 2021. Já o Brasil representa 16% dos casos. Brasil, Quênia, Índia e Sudão notificaram mais de 1.000 novos casos de LV, somando 68% de todos os casos no mundo. A carga de LV se deslocou para Região da África e Região do Mediterrâneo Oriental, que juntos somam 72% dos números notificados em todo o mundo. Quanto a LC, a Região do Mediterrâneo Oriental ainda possui a incidência, com 76% dos casos, seguida de 20% na Região das Américas (RUIZ-POSTIGO et al., 2022).

Um fenômeno interessante de redução de casos de LC e LV a nível global foram observados nos anos de 2020 e 2021. Com exceção da Região Eco-epidemiológica da África, que desde 2016 possui uma tendência decrescente para os casos de LV. O período pandêmico de COVID-19 trouxe diversos impactos, de forma global, nos sistemas essenciais de saúde. Até 49% dos países participantes da pesquisa, no segundo semestre de 2021, relataram que tiveram alguma interrupção nos serviços de rastreamento para Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) (RUIZ-POSTIGO et al., 2022; WHO, 2022). Recomenda-se levar em consideração os impactos pandêmicos da COVID-19 para interpretar esses dados, pois a diminuição ou aumento de casos em alguma região pode não significar uma mudança epidemiológica real (RUIZ-POSTIGO et al., 2022).

TRATAMENTO

As leishmanioses possuem tratamento e são curáveis, podendo ocorrer recidivas em caso de imunocomprometimento, pois a terapia não elimina o parasita do organismo hospedeiro. A escolha do tratamento para as leishmanioses depende de vários fatores, no qual incluem: i) a forma clínica, ii) o custo, iii) o esquema terapêutico, iv) a toxicidade do medicamento, v) as patologias associadas, vi) a espécie de parasita envolvida, vii) a situação geográfica e viii) a eficácia do medicamento escolhido. Todos os pacientes diagnosticados com LV necessitam de tratamento adequado e oportuno, pois esta manifestação clínica é fatal, se não houver tratamento (WHO, 2023; OMS, 2022; PAHO, 2022; SALUD (OPAS), 2013; U et al., 2009). O arsenal terapêutico para o tratamento das leishmanioses é composto pelos antimoniais pentavalentes, anfotericina B, pentamidina, miltefosina e paromomicina (OMS, 2010; PAHO, 2022).

Antimoniais pentavalentes: Existem duas formulações de antimoniais pentavalentes disponíveis: antimoniato de meglumina (Glucantime®) e estibogluconato de sódio (Pentostan®, não comercializado no Brasil). A solução de antimoniato de meglumina contém 8,1% Sb5+ (81 mg/ml), enquanto a solução de estibogluconato de sódio contém 10% Sb5+ (100 mg/ml). A administração pode ser realizada por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Os antimoniais pentavalentes podem ser administrados por via intralesional para o tratamento da LC. A OMS recomenda que a dose seja calculada em miligramas de antimônio pentavalente (Sb5+) por peso corporal por dia (Sb5+/kg/dia) (OLIVEIRA, 2017; OMS, 2010). O Ministério da Saúde recomenda como primeira escolha o tratamento com Glucantime®. A OMS indica ainda o tratamento com injeções locais com o Glucantime.

Anfotericina B - A anfotericina B é um antibiótico poliênico. No Brasil, estão disponíveis o desoxicolato de anfotericina B e as formulações lipídicas (L-AmB). A anfotericina B é a terapia de escolha no subcontinente Indiano, onde a resistência aos antimoniais é prevalente, enquanto em outros lugares seu uso é limitado devido a efeitos adversos graves, hospitalização prolongada e custos mais elevados. A L-AmB foi

introduzida devido aos menores efeitos colaterais e é o tratamento de escolha em gestantes e coinfecções pelo HIV. As formulações lipossomais são preferencialmente absorvidas no tecido reticuloendotelial, que também é o local da doença na LV. O efeito benéfico decorre de sua maior permanência, permitindo assim a administração de doses maiores do fármaco em um reduzido número de doses. O segundo benefício é a menor nefrotoxicidade devido à sua localização limitada ao sistema reticuloendotelial. A dosagem de L-AmB é de 3 a 5 mg/kg por 5 dias, enquanto a anfotericina B convencional requer terapia por pelo menos 15 dias (DAGA; ROHATGI; MISHRA, 2021; KEVRIC; CAPPEL; KEELING, 2015; ROATT et al., 2020; TASLIMI; ZAHEDIFARD; RAFATI, 2018).

Anfotericina B desoxicolato - Os efeitos adversos mais frequentes da Anfotericina B desoxicolato (d-AmB) são: febre, cefaleia, tremores, cianose, hipotensão, hipomagnesemia, distúrbio de comportamento, calafrios, náuseas, vômitos, hipopotassemia e flebite no local da infusão. É importante realizar a administração indicada para evitar os sintomas relacionados à administração. Anorexia, comprometimento da função renal, anemia, leucopenia e alterações cardíacas também são relatados (OLIVEIRA, 2017). O tratamento deve sempre ser administrado no hospital, em regime de hospital-dia ou internação para permitir o monitoramento contínuo dos pacientes (OLIVEIRA, 2017; OMS, 2010).

Formulações lipídicas de anfotericina B - Várias formulações lipídicas foram desenvolvidas para superar a toxicidade e resistência, e para melhorar o índice terapêutico para o tratamento antifúngico, dentre elas, a anfotericina B lipossomal (L-AmB), complexo lipídico de anfotericina B e dispersão coloidal de anfotericina B. Estas formulações estão entre os mais notáveis avanços na terapia da leishmaniose, apesar de terem sido desenvolvidos para tratamento de infecções fúngicas sistêmicas (ALI et al., 2013; KHAN et al., 2016; RUSSO et al., 1996). A administração é por infusão intravenosa durante 2 h. Reações leves à infusão (febre e calafrios) e dores nas costas ocorrem em alguns pacientes. Nefrotoxicidade transitória ou trombocitopenia é ocasionalmente observada (OLIVEIRA, 2017; OMS, 2010).

Paromomicina - é um antibiótico aminoglicosídeo de amplo espectro, geralmente administrado por via intramuscular. O sulfato de paromomicina 15 mg/kg é equivalente a 11 mg/kg de base, e o de 20 mg/kg é equivalente a 15 mg/kg de base. A dor leve no local da injeção é o evento adverso mais comum. Também foram relatados, que a ototoxicidade reversível ocorre em 2% dos pacientes. A toxicidade renal é rara. Alguns pacientes podem desenvolver hepatotoxicidade; e a tetania também já foi relatada. Uma formulação tópica está disponível para LC (OMS, 2010). Foi introduzido como monoterapia para tratamento na Índia com taxas de cura consideráveis, contudo, não obteve o mesmo resultado quando experimentado em países da África e da América do Sul. A aplicação tópica foi aprovada para LC do VM e para LC do NV após resultados bem-sucedidos em ensaios clínicos randomizados (CHAKRAVARTY; SUNDAR, 2019; DAGA; ROHATGI; MISHRA, 2021, p. 021; ROATT et al., 2020).

Isetionato de pentamidina - tem sido prescrita para pacientes incapazes de tolerar antimoniais, com taxas de cura variando entre 35-90%. O regime posológico inclui 2 a 4 mg/kg em dias alternados, num total de 7 doses. A pentamidina é contraindicada durante o primeiro trimestre de gestação e em indivíduos com hipersensibilidade conhecida à pentamidina (DAGA; ROHATGI; MISHRA, 2021; KEVRIC; CAPPEL; KEELING, 2015; ROATT et al., 2020). Esse medicamento é administrado por via intramuscular ou, preferencialmente, por infusão intravenosa (OMS, 2010).

Miltefosina - Este fármaco foi inicialmente desenvolvido como um anticancerígeno oral, mas demonstrou ter atividade anti-*Leishmania*. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia; outros incluem dor abdominal, diminuição do apetite, tontura, dor de cabeça, sonolência, coceira na pele e anormalidades nos testes hepáticos ou renais. A miltefosina é teratogênica e é contraindicada para gestantes, e não deve ser prescrita a mulheres em idade fértil para as quais a contracepção efetiva não possa ser assegurada durante o tratamento e pelos 5 meses seguintes. É contra-indicada em portadores de Síndrome de Sjögren-Larsson e em casos de hipersensibilidade (OMS, 2010, 2022).

A miltefosina é o único medicamento oral eficaz disponível. O fármaco provavelmente inibe a síntese da membrana celular e interfere nas vias de sinalização, promovendo a apoptose do parasita. A taxa de cura após o início do tratamento com miltefosina é de até 90% (DAGA; ROHATGI; MISHRA, 2021; GHORBANI; FARHOUDI, 2018; ROATT et al., 2020).

CONCLUSÃO

As leishmanioses continuam figurando entre as mais relevantes doenças tropicais negligenciadas, com impactos expressivos sobre a saúde pública, especialmente em contextos marcados por desigualdades socioeconômicas, baixa cobertura de serviços de saúde e condições ambientais favoráveis à proliferação dos vetores. A ampla distribuição geográfica da doença, a complexidade do ciclo de vida do parasita e a diversidade de manifestações clínicas conferem à leishmaniose um caráter desafiador tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento. Nesse contexto, torna-se imprescindível a adoção de estratégias integradas que contemplem medidas preventivas, terapêuticas e de vigilância, adaptadas às especificidades regionais.

As manifestações clínicas da leishmaniose são notavelmente diversas, variando desde formas cutâneas autolimitadas até formas viscerais graves, potencialmente letais. Essa variabilidade está associada não apenas à espécie do parasita envolvido, mas também à resposta imunológica do hospedeiro e a fatores genéticos e ambientais. A compreensão desses elementos é fundamental para o delineamento de condutas clínicas mais adequadas, bem como para a formulação de políticas de saúde mais eficazes.

Em relação ao diagnóstico, observam-se avanços importantes, sobretudo com a introdução de testes moleculares e imunológicos de maior sensibilidade e especificidade. No entanto, persistem desafios significativos quanto à disponibilidade e aplicabilidade desses métodos em áreas endêmicas de difícil acesso, o que limita o diagnóstico precoce e, consequentemente, o sucesso terapêutico. Do ponto de vista farmacológico, embora existam opções terapêuticas reconhecidas, como os antimoniais pentavalentes, a anfotericina B e a miltefosina, seus usos ainda estão restritos por questões relacionadas à toxicidade, custo, acessibilidade e aparecimento de resistência parasitária. A ausência de vacinas profiláticas ou terapêuticas eficazes agrava ainda mais esse cenário.

Dessa forma, o enfrentamento das leishmanioses requer não apenas a consolidação de conhecimentos científicos acumulados ao longo das últimas décadas, mas também o investimento contínuo em pesquisa, inovação tecnológica e fortalecimento dos sistemas de saúde. A ampliação do acesso ao diagnóstico e ao tratamento, associada à educação em saúde e ao controle vetorial, deve ser prioridade em programas de enfrentamento. A articulação entre políticas públicas, iniciativas acadêmicas e estratégias comunitárias pode contribuir de forma significativa para a redução da carga da doença e para o avanço no controle das leishmanioses de maneira sustentável e equitativa.

REFERÊNCIAS

- ADLER, S.; BER, M. **Transmission of Leishmania tropica by the Bite of Phlebotomus papatasii.** *Nature*, v. 148, n. 3747, p. 227–227, ago. 1941.
- ALI, K. S. et al. **Virulence loss and amastigote transformation failure determine host cell responses to Leishmania mexicana.** *Parasite Immunology*, v. 35, n. 12, p. 441–456, dez. 2013.
- AKHOUNDI, M. et al. **A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies.** *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 3, p. e0004349, 3 mar. 2016.
- ALLAIN, D. S.; KAGAN, I. G. **A direct agglutination test for leishmaniasis.** *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 24, n. 2, p. 232–236, mar. 1975.
- ALVAR, J. et al. **Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 10, n. 2, p. 298, abr. 1997.
- ALVAR, J. et al. **The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 21, n. 2, p. 334-359, 2008.
- ALVAR, J. et al. **Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence.** *PLOS ONE*, v. 7, n. 5, p. e35671, 31 maio 2012.
- ARAGÃO, H. DE B. **Transmissão da leishmaniose no Brasil pelo Phlebotomus intermedius.** 1922.

ARONSON, N. et al. **Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)**. *Clinical Infectious Diseases*, v. 63, n. 12, p. e202–e264, 15 dez. 2016.

ARONSON, N. E.; JOYA, C. A. **Cutaneous Leishmaniasis: Updates in Diagnosis and Management**. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 33, n. 1, p. 101–117, 1 mar. 2019.

ASHFORD, R. W. **The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses**. *International Journal for Parasitology*, v. 30, n. 12, p. 1269–1281, nov. 2000.

ASHFORD, R. W.; DESJEUX, P. **Leishmaniasis as emerging and reemerging diseases**. WHO/World Health Organization, 2012.

BAMOROVAT, M. et al. **Prophylactic effect of cutaneous leishmaniasis against COVID-19: a case-control field assessment**. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 122, p. 155–161, 1 set. 2022.

BIAGI, F. **Algunos comentários sobre las leishmaniasis y sus agentes etiológicos: Leishmania tropica mexicana, nueva subespecie**. *Medicina*, v. 33, n. 683, p. 401–406, 1953.

BRAHMACHARI, U. N. **Chemotherapy of antimonial compounds in kala-azar infection. Part I**. *The Indian Journal of Medical Research*, v. 89, p. 492–522, jan. 1989.

BRAHMACHARI, U. N. **A New Form of Cutaneous Leishmaniasis—Dermal Leishmanoid**. *The Indian Medical Gazette*, v. 57, n. 4, p. 125–127, abr. 1922.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. **Leishmaniasis**. *Lancet*, v. 392, n. 10151, p. 951–970, 15 set. 2018

CARDOSO, T. M. et al. **Leishmania braziliensis isolated from disseminated leishmaniasis patients downmodulate neutrophil function**. *Parasite Immunology*, v. 41, n. 5, p. e12620, 2019.

CARVALHO, E. M. et al. **Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis**. *Acta Tropica*, v. 56, n. 4, p. 315–325, abr. 1994.

CHAKRAVARTY, J.; SUNDAR, S. **Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis**. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 20, n. 10, p. 1251–1265, jul. 2019.

CHANG, K.-P. et al. **Leishmania model for microbial virulence: the relevance of parasite multiplication and pathoantigenicity**. *Acta Tropica*, v. 85, n. 3, p. 375–390, 1 mar. 2003.

CHAPPUIS, F. et al. **Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?** *Nature Reviews Microbiology*, v. 5, n. 11, p. 873–882, 2007.

COSTA, J. M. L. et al. **Estado atual da leishmaniose cutânea difusa (LCD) no Estado do Maranhão: II. aspectos epidemiológicos, clínico-evolutivos**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 25, p. 115–123, 1992.

CUNNINGHAM, D. D. **On the presence of peculiar parasitic organisms in the tissue of a specimen of Delhi boil**. Superintendent of Government Printing, India, 1885.

CUVILLIER, A. et al. **Abortive infection of Lutzomyia longipalpis insect vectors by aflagellated LdARL-3A-Q70L overexpressing Leishmania amazonensis parasites.** *Cellular Microbiology*, v. 5, n. 10, p. 717–728, 2003.

CONVIT, J.; LAPENTA, P. **Sobre un caso de leishmaniasis tegumentaria de forma diseminada.** *Rev Policlin Caracas*, v. 17, p. 153–8, 1948.

DAGA, M. K.; ROHATGI, I.; MISHRA, R. **Leishmaniasis.** *Indian Journal of Critical Care Medicine*, v. 25, n. Suppl 2, p. S166–S170, maio 2021

DAVID, C. V.; CRAFT, N. **Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis.** *Dermatologic Therapy*, v. 22, n. 6, p. 491–502, 2009.

DESJEUX, P.; (OMS) WHO, W. H. **Information on the epidemiology and control of the leishmaniases by country or territory.** 1991.

DESJEUX, P. et al. **Report of the Post Kala-Azar Dermal Leishmaniasis (PKDL) consortium meeting, New Delhi, India, 27–29 June 2012.** *Parasites & Vectors*, v. 6, n. 1, p. 196, 2013.

DI CRISTINA, G.; CARONIA, G. **Sulla terapia della leishmaniosi interna.** *Pathologica*, v. 7, p. 82–83, 1915.

DIXIT, K. K.; SINGH, R.; SALOTRA, P. **Advancement in Molecular Diagnosis of Post Kala-Azar Dermal Leishmaniasis.** *Indian Journal of Dermatology*, v. 65, n. 6, p. 465–472, 2020.

DUNAISKI, M. **Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana na região do Vale do Ribeira - Paraná: cães reservatórios ou hospedeiros acidentais?** / . oai:ufpr.br:225870. 2006.

EJAZI, S. A. et al. **Noninvasive Diagnosis of Visceral Leishmaniasis: Development and Evaluation of Two Urine-Based Immunoassays for Detection of *Leishmania donovani* Infection in India.** *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 10, p. e0005035, 14 out. 2016.

ELLIOTT, J. **Report on Epidemic Remittent and Intermittent Fever Occuring in Parts of Burdwan and Nuddea Divisions.** [s.l.] printed at the Bengal Secretariat Office, 1863.

GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. **Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.** *Lancet*, v. 388, n. 10053, p. 1603–1658, 8 out. 2016.

GHORBANI, M.; FARHOUDI, R. **Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy?** *Drug Design, Development and Therapy*, v. 12, p. 25–40, 2018.

GRIENSVEN, J. VAN; DIRO, E. **Visceral Leishmaniasis.** *Infectious Disease Clinics*, v. 26, n. 2, p. 309–322, 1 jun. 2012.

GRIENSVEN, J. VAN. et al. **Leishmaniasis in immunosuppressed individuals.** *Clinical Microbiology and Infection*, v. 20, n. 4, p. 286–299, 1 abr. 2014.

GRIENSVEN, J. VAN; DIRO, E. **Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens.** *Infectious Disease Clinics*, v. 33, n. 1, p. 79–99, 1 mar. 2019.

GUIMARÃES, L. H. et al. **Atypical Manifestations of Cutaneous Leishmaniasis in a Region Endemic for *Leishmania brasiliensis*: Clinical, Immunological and Parasitological Aspects.** PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 10, n. 12, p. e0005100, dez. 2016.

HOARE, C. A. **Early discoveries regarding the parasite of oriental sore.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 32, n. 1, p. IN12-92, 25 jun. 1938.

J M BURNS, J. et al. Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 90, n. 2, p. 775, 1 jan. 1993.

KEVRIC, I.; CAPPEL, M. A.; KEELING, J. H. New World and Old World Leishmania Infections: A Practical Review. **Dermatologic Clinics**, v. 33, n. 3, p. 579–593, jul. 2015.

KHAN, I. et al. **Attenuation and Production of the Amphotericin B-Resistant *Leishmania tropica* Strain.** *Jundishapur Journal of Microbiology*, v. 9, n. 6, p. e32159, 14 maio 2016.

LAINSON, R.; STRANGWAYS-DIXON, J. **Dermal Leishmaniasis in British Honduras: Some Host-reservoirs of *L. brasiliensis mexicana*.** British Medical Journal, v. 1, n. 5292, p. 1596–1598, 9 jun. 1962.

LAINSON, R.; STRANGWAYS-DIXON, J. **The epidemiology of dermal leishmaniasis in British Honduras: Part II. Reservoir-hosts of *Leishmania mexicana* among the forest rodents.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 58, n. 2, p. 136–153, 1964.

LAINSON, R. **The Neotropical *Leishmania* species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy.** Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 1, n. 2, p. 13–32, jun. 2010.

LAVOIPIERRE, M. **A further note on Bonanni's description, published in 1691, of a sandfly.** The Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 55, n. 2, p. 27–30, fev. 1952.

LAWYER, P. G. et al. **Development of *Leishmania major* in *Phlebotomus duboscqi* and *Sergentomyia schwetzi* (Diptera: Psychodidae).** The American journal of tropical medicine and hygiene, v. 43, n. 1, p. 31–43, 1 jul. 1990.

LEISHMAN, W. B. **On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India.** British Medical Journal, v. 1, n. 2213, p. 1252–1254, 30 maio 1903.

LIESE, J.; SCHLEICHER, U.; BOGDAN, C. The innate immune response against *Leishmania* parasites. **Immunobiology**, v. 213, n. 3, p. 377–387, 14 maio 2008.

LINDENBERG, A. C. **L'ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil: communication préliminaire.** 1909.

LÜHE, M. **Die im Blute schmarotzenden Protozoen und ihre nächsten Verwandten.** J. A. Barth, 1906.

MACHADO, G. U.; PRATES, F. V.; MACHADO, P. R. L. Disseminated leishmaniasis: clinical, pathogenic, and therapeutic aspects*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 1, p. 9–16, 1 jan. 2019.

MACIEL, B. L. L. et al. **Association of nutritional status with the response to infection with *Leishmania chagasi*.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 79, n. 4, p. 591–598, 2008.

MANN, S. et al. **A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions.** *Current Tropical Medicine Reports*, v. 8, n. 2, p. 121–132, 1 jun. 2021.

MERRITT, C. et al. **Kinases as Druggable Targets in Trypanosomatid Protozoan Parasites.** *Chemical Reviews*, v. 114, n. 22, p. 11280–11304, 26 nov. 2014.

MEYERHOFF, A. **U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 28, n. 1, p. 42–48; discussion 49–51, jan. 1999.

MOLYNEUX, D. H.; KILICK-KENDRICK, R. **Morphology, ultrastructure and life cycles. The leishmaniasis in biology and medicine.** Volume I. Biology and epidemiology. 1987.

MONTENEGRO, J. **Inoculabilidade de leishmaniose.** *Bol Soc Med Cir São Paulo*, v. 6, p. 113–117, 1923.

MIGONE, L. E. **Un cas de kala-azar á Asuncion (Paraguay).** Masson, 1913.

NAGLE, A. S. et al. **Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis.** *Chemical Reviews*, v. 114, n. 22, p. 11305–11347, 26 nov. 2014.

NEUBER, H. **Leishmaniasis.** *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, v. 6, n. 9, p. 754–765, 2008.

NICOLLE, C. **Sur trois cas d'infection splénique infantile a corps de Leishman observes en Tunisia.** Archives de l'Institut Pasteur, v. 3, p. 1–26, 1908.

NOGUCHI, H. **Action of certain biological, chemical, and physical agents upon cultures of leishmania: some observations on plant and insect herpetomonads.** 1924.

OLIVEIRA, T. S. D. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar – 2017.** *Portal da Vigilância em Saúde*, 14 dez. 2017. Disponível em: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/manual-de-vigilancia-da-leishmaniose-tegumentar/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO). **The leishmaniases, technical report series 701.** 1984.

OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO). **Control of the leishmaniases: report of a WHO expert committee [meeting held in Geneva from 6 to 10 February 1989].** 1990.

OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO). **Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe 1990-1998: retrospective analysis of 965 cases.** [s.l.] World Health Organization, 2000.

OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO). **New therapy for visceral leishmaniasis: India licenses miltefosine, the first oral drug for visceral leishmaniasis.** *Weekly Epidemiological Record-Relevé épidémiologique hebdomadaire*, v. 77, n. 25, p. 210–212, 2002.

OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO). **Control of the Leishmaniases: Report of a Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases.** Geneva, 2010.

OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO). **The post kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL) atlas: a manual for health workers.** [s.l.] World Health Organization, 2012.

OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO). Operational manual on leishmaniasis vector control, surveillance, monitoring and evaluation. 2022.

OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO). **Leishmaniasis.** Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis>. Acesso em: 29 maio. 2023.

OUMEISH, O. Y. **Cutaneous leishmaniasis: a historical perspective.** Clinics in Dermatology, v. 17, n. 3, p. 249–254, 1 maio 1999.

PAHO (SALUD 2019), Panamerican Health Organization. **Manual de Procedimientos para Vigilancia y Control de las Leishmaniasis en las Américas.** Washington, DC: PAHO, 2019.

PAHO, P. **Guideline for the Treatment of Leishmaniasis in the Americas.** PAHO, , 2022.

PAL, B. et al. **Assessment of quality of life in patients with post kala-azar dermal leishmaniasis.** Health and Quality of Life Outcomes, v. 15, n. 1, p. 148, 24 jul. 2017.

PENNA, H. A. **Leishmaniose visceral no Brasil.** Bras Med, v. 48, p. 949–950, 1934.

PIKOULAS, A. et al. **Visceral leishmaniasis and COVID-19 coinfection – A case report.** *IDCases*, v. 27, p. e01358, 1 jan. 2022

QUEIROZ, A. et al. **Association between an emerging disseminated form of leishmaniasis and Leishmania (Viannia) braziliensis strain polymorphisms.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 50, n. 12, p. 4028–4034, 2012.

ROATT, B. M. et al. **Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment.** *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 104, n. 21, p. 8965–8977, nov. 2020.

RONDANI, C. **Sopra una specie di insetto dittero memoria prima per servire alla ditterologia italiana.** [s.l.] Dalla Stamperia Donati, 1840.

ROSS, R. **The application of mathematical analysis to the study of problems in malaria.** The Lancet, v. 163, n. 4219, p. 261-266, 1903.

RUSSELL, Alexander. *The Natural History of Aleppo, and Parts Adjacent: Containing a Description of the City, and the Principal Natural Productions in Its Neighbourhood; Together with an Account of the Climate, Inhabitants, and Diseases, Particularly of the Plague, with the Methods Used by the Europeans for Their Preservation.* A. Millar, 1856. 266 p.

RUIZ-POSTIGO, J. A. **Information on the epidemiology and control of the leishmaniases by country or territory.** World Health Organization, 2022.

RUSSO, R. et al. **Visceral Leishmaniasis in HIV Infected Patients: Treatment with High Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome).** *The Journal of Infection*, v. 32, n. 2, p. 133–137, mar. 1996.

SCARPINI, S. et al. **Visceral Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment Regimens in Different Geographical Areas with a Focus on Pediatrics.** *Microorganisms*, v. 10, n. 10, p. 1887, 21 set. 2022.

SCHNUR, L. F. **On the clinical manifestations and parasites of old world leishmaniasis and Leishmania tropica causing visceral leishmaniasis.** *Leishmaniasis: the current status and new strategies for control*, p. 939–943, 1989.

SCHRIEFER, A. et al. **Geographic clustering of leishmaniasis in northeastern Brazil.** *Emerging Infectious Diseases*, v. 15, n. 6, p. 871–876, jun. 2009.

SCOPOLI, Giovanni Antonio. *Deliciae florae et faunae Insubricaet seu novae, aut minus cognitae species plantarum et animalium quas in Insubria Austriaca...* Ticini: Ex Typographia Reg. & Imp. Monasterii S. Salvatoris, 1786–1788. Vol. I (1786).

SCOTT, P.; NOVAIS, F. O. **Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis.** *Nature Reviews Immunology*, v. 16, n. 9, p. 581–592, set. 2016.

SERGENT, E. et al. **Transmission du clou de Biskra par le phlébotome (Phlebotomus papatasi Scop.).** *CR Acad Sci*, v. 173, p. 1030–2, 1921.

SILVA, S. C. et al. **Molecular epidemiology and in vitro evidence suggest that Leishmania braziliensis strain helps determine antimony response among American tegumentary leishmaniasis patients.** *Acta Tropica*, v. 178, p. 34–39, fev. 2018.

SINGH, O. P. et al. **Asymptomatic Leishmania infection: a new challenge for Leishmania control.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 58, n. 10, p. 1424–1429, maio 2014.

SOUZA, A. DE Q. et al. **Bubonic leishmaniasis: a common manifestation of Leishmania (Viannia) braziliensis infection in Ceará, Brazil.** *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 53, n. 4, p. 380–385, out. 1995.

SPLENDORE, A. **Sobre a presença de corpos de Leishman-Donovan numa lesão mucocutânea.** 1911.

SUNDAR, S. et al. **Miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis.** *The New England Journal of Medicine*, v. 347, p. 1739–1746, 2002.

SUNDAR, S. et al. **Paromomycin in visceral leishmaniasis.** *The New England Journal of Medicine*, v. 356, n. 25, p. 2571–2581, 2007.

SWAMINATH, C. S.; SHORTT, H. E.; ANDERSON, L. A. P. Transmission of Indian kala-azar to man by the bites of *Phlebotomus argentipes*, ann and brun. 1942. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 123, n. 3, p. 473–477, mar. 2006.

TASLIMI, Y.; ZAHEDIFARD, F.; RAFATI, S. Leishmaniasis and various immunotherapeutic approaches. **Parasitology**, v. 145, n. 4, p. 497–507, abr. 2018.

TURETZ, M. L. et al. **Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil.** *The Journal of Infectious Diseases*, v. 186, n. 12, p. 1829–1834, 2002.

U, G. et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 2, 15 abr. 2009.

UENO, N.; WILSON, M. E. **Receptor-mediated phagocytosis of Leishmania: implications for intracellular survival.** *Trends in Parasitology*, v. 28, n. 8, p. 335–344, 1 ago. 2012.

VIANNA, G. **Sobre uma nova espécie de parasita do gênero Leishmania.** 1911.

VIANNA, G. Tratamento da leishmaniose tegumentar por injeções intravenosas de tártaro emético. **Arq Bras Med**, v. 4, p. 426–8, 1912.

WAGENER, E. H. **A Skin Reaction to Extracts of Leishmania tropica and Leishmania infantum.** *University of California Publications in Zoology*, v. 20, n. 22, 1923.

WALTER, K.; HANS, S. **Contribution to the progress of antimony therapy of kala-azar.** *Chinese Medical Journal*, v. 52, n. 03, p. 425–432, 1937.

WENYON, C. M. **Report of six months' work of the expedition to Bagdad on the subject of Oriental Sore.** 1911.

WRIGHT, J. H. **Protozoa in a Case of Tropical Ulcer (“Delhi Sore”).** *The Journal of Medical Research*, v. 10, n. 3, p. 472- 482.7, dez. 1903.

YAKIMOFF, W. L.; SCHOKHOR, N. I. **Leishmania tropica major and minor: classification and morphological differentiation.** 1914.